



## BUKU REFERENSI

# PESTISIDA sebagai *Thyroid Disrupting Chemicals (TDCs)*



Dr. dr. Suhartono, M.Kes.



Diterbitkan oleh:  
**FKM-UNDIP PRESS**  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
ISBN: 978-623-6914-07-6

**PESTISIDA**  
sebagai  
***Thyroid Disrupting Chemicals***  
**(TDCs)**

Disusun oleh:  
Dr. dr. Suhartono, M.Kes.

Diterbitkan oleh:



**FKM-UNDIP PRESS**  
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG  
ISBN: 978-623-6914-07-6

# **Pestisida sebagai Thyroid Disrupting Chemicals (TDCs)**

## **Penulis**

**Dr. dr. Suhartono, M.Kes**

© 2020 FKM-UNDIP PRESS  
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG

ISBN: 978-623-6914-07-6  
Cetakan Pertama, Tahun 2020

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang.  
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa ijin tertulis dari Penerbit.

Sanksi Pelanggaran Pasal 72 :  
Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta.

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal 2 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan penjara paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp. 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
2. Barang siapa sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

## KATA PENGANTAR

Gangguan fungsi tiroid, terutama hipotiroidisme, yang antara lain ditandai dengan terjadinya pembesaran kelenjar tiroid (gondok), merupakan permasalahan kesehatan masyarakat yang memerlukan perhatian, karena dampaknya terhadap kualitas sumberdaya manusia saat ini dan terutama di masa mendatang. Tingginya kejadian gondok di suatu daerah, selama ini selalu dikaitkan dengan asupan yodium yang kurang, karena yodium merupakan unsur mikronutrien utama dalam sintesis hormon tiroid. Namun, berdasarkan informasi, angka kejadian gondok juga tinggi di daerah yang asupan yodiumnya cukup, yaitu di area pertanian kabupaten Brebes, yang berlokasi di pantai utara Jawa. Berdasarkan data epidemiologi dan kajian pustaka, dikembangkan hipotesis tentang kemungkinan pajanan pestisida sebagai ‘penyebab’ tingginya kejadian gondok di area pertanian.

Sejak tahun 2009 sampai saat ini, penulis bersama tim peneliti dari Bagian Kesehatan Lingkungan dan Bagian Gizi Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro secara kontinyu melakukan kegiatan penelitian terkait dampak pajanan pestisida terhadap fungsi hormon, khususnya hormon tiroid. Buku ini disusun berdasarkan hasil-hasil penelitian yang dilakukan pada populasi di kawasan pertanian kabupaten Brebes, Jawa Tengah, yaitu anak usia sekolah dasar dan wanita usia subur (WUS), karena mereka adalah kelompok populasi yang sangat rentan terhadap gangguan fungsi tiroid, terutama dampak jangka panjangnya. Penulis berupaya menjelaskan bagaimana pestisida dapat mengganggu fungsi tiroid, sehingga disebut sebagai *thyroid disrupting chemicals* (TDCs).

Buku ini diharapkan dapat membuka wawasan, bahwa banyak permasalahan kesehatan masyarakat yang terjadi akibat pajanan bahan toksik di lingkungan (*xenobiotics*). Pajanan tersebut, meskipun dalam dosis rendah, namun bila terjadi terus menerus (dalam jangka panjang) dapat menimbulkan dampak serius, salah satunya dampak terhadap fungsi tiroid, suatu hormon yang sangat penting dalam proses metabolisme dan tumbuh-kembang, sehingga sangat menentukan kualitas manusia dari aspek fisik maupun intelegensi.

Buku ini terdiri dari lima Bab, yaitu Bab 1 Pendahuluan, berisi tentang latarbelakang, rumusan masalah, metode pemecahan masalah,

dan hasil-hasil penelitian tentang dampak pajanan pestisida terhadap fungsi tiroid yang pernah penulis lakukan; Bab 2 berisi teori tentang kelenjar tiroid dan hormon tiroid; Bab 3 berisi teori tentang pestisida; Bab 4 berisi bahasan tentang peran pestisida sebagai TDCs; dan Bab 5 berisi kesimpulan berdasarkan hasil penelitian dan kajian teori.

Timbulnya gangguan kesehatan pada manusia ditentukan oleh banyak faktor, tidak hanya permasalahan pajanan terhadap bahan toksik di lingkungan, misalnya pestisida, namun pengetahuan dan pemahaman tentang potensi bahayanya sangat diperlukan, agar muncul kepedulian dari masyarakat, pakar kesehatan, dan para pemangku kebijakan untuk mengembangkan upaya pencegahannya.

Semarang, November 2020  
Suhartono

## **UCAPAN TERIMAKASIH**

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh...

Alhamdulillahirobbil'alamin, puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah subhanahu wa ta'ala, karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penulisan buku berjudul 'Pestisida sebagai *Thyroid Disrupting Chemicals (TDCs)*' ini dengan baik. Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada para guru dan senior penulis, Prof. Dr. dr. Soeharyo Hadisaputro, Sp.PD. (KTI), Prof. Dr. dr. RRJ. Sri Djokomoeljanto, Sp.PD-KEMD. (almarhum), Prof. Dr. dr. Hertanto Wahyu Subagio, MS., Sp.GK (K)., dan Prof. dr. Umar Fahmi Achmadi, M.PH., Ph.D. yang telah membagi ilmunya dan menjadi bekal bagi penulis untuk menyelesaikan buku ini. Ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada: Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro (FKM Undip), Dr. Budiyono, SKM., M.Kes. beserta seluruh jajarannya, yang selalu mendorong dan memfasilitasi penulis dalam proses penulisan buku ini; rekan-rekan sejawat, dosen di Bagian Kesehatan Lingkungan FKM Undip, terimakasih atas kerjasama dan dorongan motivasinya selama ini; tim peneliti dan enumerator lapangan yang dengan penuh semangat melaksanakan kegiatan penelitian di kabupaten Brebes sejak 2009 sampai saat ini; teman-teman di Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes yang selalu memfasilitasi kami dalam pelaksanaan berbagai kegiatan penelitian dan pengabdian kepada masyarakat di wilayah kerjanya; dan tidak lupa kepada seluruh masyarakat di wilayah kecamatan Bulakamba, Kersana, Tanjung, dan Losari, khususnya yang telah bersedia menjadi subjek penelitian kami.

Sebagai penutup, penulis mengucapkan terimakasih kepada anak-anak, Rahmadani Nur Permanawati dan Muhammad Nursandy Sugary, yang merupakan sumber motivasi dan inspirasi bagi penulis, dan tentunya kepada istri tercinta, Apoina Kartini, yang selalu mendorong, mengingatkan dan aktif membantu melakukan koreksi serta revisi sampai akhirnya buku ini siap cetak. Namun, buku ini tentunya masih jauh dari sempurna, sehingga komentar dan saran dari pembaca untuk perbaikan sangat penulis harapkan.

Wabillahi taufik wal hidayah...

Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh...

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	ii
UCAPAN TERIMAKASIH .....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
Bab 1. Pendahuluan.....	1
1.1. Latarbelakang .....	1
1.2. Rumusan masalah .....	3
1.3. Metode pemecahan masalah .....	4
1.4. Hasil-hasil penelitian tentang dampak pajanan pestisida terhadap fungsi tiroid di Kabupaten Brebes .....	4
Bab 2. Kelenjar tiroid dan hormon tiroid.....	8
2.1 Anatomi kelenjar tiroid.....	8
2.2. Biosintesis dan sekresi hormon tiroid .....	9
2.3. Transpor dan metabolisme hormon tiroid .....	15
2.4. Efek hormon tiroid.....	19
2.5. Pengaturan sekresi hormon tiroid .....	22
2.6. Faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap sekresi hormon tiroid.....	24
2.7. Penyakit-penyakit kelenjar tiroid .....	26
Bab 3. Kajian tentang pestisida .....	37
3.1. Jenis pestisida dan efek toksiknya .....	37
Bab 4. Pestisida sebagai EDCs/TDCs .....	42
Bab 5. Kesimpulan .....	50
DAFTAR PUSTAKA .....	52
DOKUMENTASI           KEGIATAN           PENELITIAN, PENGABDIAN    KEPADА    MASYARAKAT,    dan DISEMINASI HASIL PENELITIAN .....	64
BIOGRAFI .....	68

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1. Kecukupan yodium berdasarkan median UEI pada anak usia sekolah .....	12
Tabel 2.2. Kisaran normal kadar TSH dan hormone tiroid serum pada orang dewasa .....	16
Tabel 2.3. Beberapa sifat deiodinase tipe 1, 2, dan 3 .....	17
Tabel 2.4. Etiologi hipotiroidisme .....	27
Tabel 2.5. Indeks diagnostic hipotiroidisme menurut Zulewski dkk (Indeks Zulewski) .....	29
Tabel 3.1. Jenis-jenis pestisida yang banyak digunakan menurut bahan aktif dan mekanisme kerjanya .....	41

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2.1. Anatomi kelenjar tiroid .....	8
Gambar 2.2. Rumus kimia hormon tiroid .....	9
Gambar 2.3. Metabolisme yodium .....	12
Gambar 2.4. Skema biosintesis hormon tiroid .....	14
Gambar 2.5. Struktur T4, T3, dan rT3 .....	19
Gambar 2.6. Diagram system Hipotalamus-Pituitari-Tiroid ..	24
Gambar 2.7. Mekanisme kerja senyawa goitrogenik yang berasal dari lingkungan .....	26
Gambar 2.8. Algoritma diagnosis hipotiroidisme .....	30
Gambar 2.9. Urutan terjadinya tiroid otonom dan faktor- faktor yang berpengaruh .....	35
Gambar 4.1. Jalur terjadinya gangguan fungsi tiroid akibat pajanan TDCs .....	44
Gambar 4.2. Peta sebaran hipotiroidisme, jenis komoditas pertanian, tingkat asupan yodium, dan tingkat asupan tiosianat .....	46
Gambar 4.3. Perbandingan prevalensi hipotiroidisme antar desa di Kabupaten Brebes .....	47
Gambar 4.4. Mekanisme kerja bahan toksik di lingkungan pada aksis Hipotalamus-Pituitari-Tiroid .....	49

## **DAFTAR SINGKATAN**

ACh	: <i>Acethylcholin</i>
AChE	: <i>Acethylcholinesterase</i>
ADHD	: <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>
AT	: Adenoma toksik
ATP	: Adenosin Triphospat
AVP	: <i>Arginine vasopressin</i>
BHC	: <i>Benzene hexachloride</i>
BMR	: <i>Basal Metabolic Rate</i>
BPA	: <i>Bisphenol-A</i>
cAMP	: Cyclic AMP
CES	: Cairan ekstraseluler
ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	: Perklorat
CNS	: <i>Central nervous system</i>
D1	: Deyodinase tipe I
D2	: Deyodinase tipe II
D3	: Deyodinase tipe III
DDT	: <i>Dichlorodiphenyltrichloroethane</i>
DIT	: <i>Diyodotirozin</i>
EDCs	: <i>Endocrine Disrupting Compounds</i>
EPA	: <i>Environmental Protection Agency</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
FT <sub>3</sub>	: <i>Free Triiodothyronine</i>
FT <sub>4</sub>	: <i>Free Thyroxine</i>
GAKY	: Gangguan Akibat Kekurangan Yodium
GSH-Px	: <i>Glutathione peroxidase</i>
HSK	: Hipotiroidisme subklinik

I-	: Yodida
IIH	: <i>Iodine Induced Hyperthyroidism</i>
IIT	: <i>Iodine Induced Thyrotoxicosis</i>
IQ	: <i>Intelligence Quotient</i>
LH	: <i>Luteinizing hormone</i>
MIT	: <i>Monoiodotyrosine</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MTU	: Metiltiourasil
NIS	: <i>Sodium Iodide Symporter</i>
NTE	: <i>Neuropathy target esterase</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
PTU	: Propiltiourasil
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
rT <sub>3</sub>	: <i>Reversed Triiodothyronin</i>
SCN <sup>-</sup>	: Tiosianat
SMNT	: Struma multinodosa toksik
T <sub>3</sub>	: Triyodotironin
T <sub>4</sub>	: Tiroksin
TBG	: <i>Thyroxine Binding Globulin</i>
TBPA	: <i>Thyroxine Binding Prealbumin</i>
TCP	: <i>Trichloro Pyridinol</i>
TDCs	: <i>Thyroid Disrupting Chemicals</i>
Tg	: Tiroglobulin
Tg-DIT	: Tiroglobulin Diyodotirosin
Tg-MIT	: Tiroglobulin Monoyodotirosin
TGR	: <i>Total Goitre Rate</i>
TGSF	: <i>Thyrod growth stimulating factor</i>
TPO	: <i>Thyroperoxidase</i>

TRH	: <i>Thyrotropin Releasing Hormone</i>
TSH	: <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
TSHr	: <i>TSH receptor</i>
UIE	: <i>Urinary Iodine Excretion</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WUS	: Wanita Usia Subur

## **DAFTAR ISTILAH**

- Attention deficit hyperactivity disorder* : Gangguan perkembangan dalam peningkatan aktivitas motorik anak hingga menyebabkan aktivitas anak yang tidak lazim dan cenderung berlebihan.
- Autism* : Kelainan perkembangan sistem saraf pada seseorang yang kebanyakan diakibatkan oleh faktor hereditas dan kadang-kadang telah dapat dideteksi sejak bayi berusia 6 bulan.
- Ekskresi : Proses pembuangan sisa metabolisme dan benda tidak berguna lainnya.
- Endemis : Gejala yang dialami oleh organisme untuk menjadi unik pada satu lokasi geografi tertentu.
- Endocrine Disrupting Chemicals* : Zat kimia yang dapat mengganggu fungsi hormon normal pada manusia.
- Epidemiologi : Studi dan analisis tentang distribusi (siapa, kapan, dan di mana), pola, dan penentu kondisi kesehatan dan penyakit pada populasi tertentu.
- Goiter : Penyakit yang menimbulkan reaksi pembesaran kelenjar tiroid dan terjadi secara abnormal.
- Hiperplasia : Peristiwa meningkatnya jumlah sel yang terjadi pada organ tertentu akibat peningkatan proses mitosis.

- Hipotiroidisme : Rendahnya kadar hormon tiroid dalam tubuh seseorang. Kondisi ini terjadi karena kelenjar tiroid tidak memproduksi hormon tiroid yang cukup.
- Kontaminan : Zat biologis, kimia, fisik atau radiologis yang menjadi berbahaya bagi manusia atau organisme hidup, ketika secara tidak sengaja atau sengaja dimasukkan ke udara, air, tanah atau makanan.
- Pajanan : Proses kontaknya antara segala benda berbahaya (*agent*), baik bahaya kimia, fisik, maupun biologik, dengan bagian tubuh luar pekerja (*host*) seperti mulut, kulit, mata, hidung, dan telinga.
- Placental abruptio* : Kondisi ketika terjadinya pemisahan antara plasenta dari lapisan uterus.
- Struma : Pembesaran kelenjar tiroid di leher yang tidak normal. Pembesaran ini dapat disebabkan oleh fungsi hormon abnormal atau kelainan pada struktur sel tanpa ada kelainan fungsi hormon.
- Thyroid disrupting chemicals* : Zat kimia yang dapat mengganggu fungsi hormon tiroid pada manusia.
- Total Goiter Rate* : Angka yang dihitung berdasarkan stadium pembesaran kelenjar gondok, baik yang teraba (palpable) maupun yang terlihat.
- Visual attention* : Mekanisme memilah informasi yang dianggap relevan bagi pengamat untuk diproses lebih lanjut sementara informasi yang dianggap tidak relevan diabaikan.

- Visual processing* : Kemampuan otak untuk menggunakan dan menafsirkan informasi visual dari dunia sekitar kita.
- Visuospatial skills* : Keterampilan visuospasial dibutuhkan untuk pergerakan, kedalaman, persepsi jarak, dan navigasi spasial.

# Bab 1. Pendahuluan

## 1.1. Latarbelakang

Hormon tiroid yang diproduksi oleh kelenjar tiroid berfungsi untuk mempertahankan tingkat metabolisme di berbagai jaringan agar tetap optimal dan sangat diperlukan dalam proses pertumbuhan badan, perkembangan otak (kecerdasan), perkembangan sistem saraf, dan perkembangan jaringan gigi serta tulang.<sup>1,2</sup> Pembesaran kelenjar tiroid atau yang lebih dikenal sebagai gondok (*struma, goiter*) merupakan gangguan struktural kelenjar tiroid, yang seringkali menggambarkan gangguan fungsional tiroid. Gangguan fungsional tersebut dapat berupa hipertiroidisme atau hipotiroidisme.<sup>3,4</sup>

Hipertiroidisme adalah suatu keadaan di mana kelenjar tiroid mengeluarkan hormon tiroid secara berlebihan<sup>5</sup>, sebaliknya, hipotiroidisme terjadi bila kelenjar tiroid tidak dapat memproduksi hormon cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh.<sup>4,6</sup> Hipotiroidisme merupakan penyebab gondok yang utama. Rendahnya hormon tiroid dalam tubuh ‘dirasakan’ oleh hipofisis, yang kemudian meningkatkan produksi *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH, *thyrotropin*), suatu hormon yang selain akan meningkatkan sintesis hormon tiroid, juga merangsang pembesaran kelenjar tiroid.<sup>3,4</sup> Hipotiroidisme antara lain ditandai dengan adanya peningkatan kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) di atas nilai normal ( $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ ).<sup>7,8</sup> *American Thyroid Association* mengkategorikan kadar TSH 4,0-10,0  $\mu\text{U/ml}$  sebagai hipotiroidisme ringan (sub-klinik).<sup>9</sup> Kajian teori lebih lengkap tentang hormon tiroid disajikan pada Bab 2.

Penyebab tersering gondok (akibat hipotiroidisme), khususnya di daerah endemis, adalah kurangnya asupan yodium, suatu unsur kelumit yang merupakan bahan baku utama dalam sintesis hormon tiroid. Gondok endemis umumnya ditemukan di daerah dataran tinggi, karena kandungan yodium pada tanah, air, dan produk-produk pertanian di daerah tersebut sangat rendah, sehingga penyakit gondok sering disebut juga sebagai GAKY (Gangguan Akibat Kekurangan Yodium).<sup>3,4</sup>

Hipotiroidisme yang terjadi pada anak dapat mengakibatkan gangguan tumbuh-kembang, seperti ukuran tubuh yang tidak sesuai umur (‘cebola’) dan *Intelligence Quotient* (IQ) yang rendah (gangguan

kecerdasan) bahkan sampai retardasi mental.<sup>10,11</sup> Pada wanita hamil, hipotiroidisme menyebabkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan janin yang dikandungnya.<sup>12</sup> Penelitian epidemiologi juga menyoroti tentang dampak jangka panjang gangguan fungsi tiroid sub-klinis di awal kehamilan terhadap gangguan perkembangan psikomotor seorang anak.<sup>13</sup>

Gondok endemis hingga kini masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting di Indonesia maupun di negara berkembang lainnya.<sup>3,14</sup> Beberapa informasi terakhir menyebutkan bahwa angka kejadian gondok ternyata juga cukup tinggi di beberapa daerah yang merupakan dataran rendah, di mana kandungan yodium dari air, tanah dan produk-produk pertanian di daerah tersebut mestinya cukup memadai.<sup>15</sup> Berkaitan dengan hal tersebut, muncul beberapa teori, antara lain kemungkinan adanya pajanan oleh kontaminan di lingkungan yang dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsi tiroid. Salah satu bahan toksik yang tergolong *endocrine disrupting chemicals* (EDCs) dan dapat mengganggu proses sintesis, sekresi, transport, pengikatan, atau eliminasi hormon tiroid dalam tubuh adalah pestisida.<sup>16,17</sup> Secara empiris terbukti, bahwa pestisida, baik dari golongan organoklorin maupun organofosfat, mempunyai pengaruh penekanan terhadap fungsi tiroid.<sup>18,19</sup> Sebuah penelitian menyimpulkan adanya korelasi positif antara kadar 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCP, metabolit dalam urin dari *chlorpyrifos*) dengan kadar TSH serum pada laki-laki yang terpajan *chlorpyrifos*, salah satu jenis pestisida golongan organofosfat.<sup>20</sup>

Kabupaten Brebes merupakan salah satu daerah di Jawa Tengah yang tingkat penggunaan pestisidanya sangat tinggi. Hal ini terjadi karena komoditas pertanian utama Kabupaten Brebes adalah tanaman yang sangat rentan terhadap hama, seperti bawang merah dan cabe, sehingga memerlukan intensitas penyemprotan yang tinggi. Data menunjukkan bahwa terjadi peningkatan produksi bawang merah di kabupaten Brebes, yakni dari 2.531.835 kuintal pada tahun 2007 menjadi 3.366.447 kuintal pada tahun 2008.<sup>21</sup> Hal ini memberikan indikasi adanya peningkatan konsumsi pestisida di Kabupaten Brebes. Beberapa hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa pajanan pestisida merupakan faktor risiko gangguan tiroid pada wanita usia subur<sup>22</sup> dan siswa sekolah dasar (SD) di Kabupaten Brebes.<sup>23</sup>

Sementara, penelitian Budiyono mendapatkan prevalensi hipotiroidisme sub-klinik pada siswa SD di Kawasan pertanian kabupaten Brebes mencapai 66,7%.<sup>24</sup>

## 1.2. Rumusan masalah

Sejak tahun 2008, tim peneliti dari Bagian Kesehatan Lingkungan dan Bagian Gizi Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro, secara berkesinambungan melakukan kegiatan penelitian di area pertanian bawang merah. Kegiatan ini dilakukan berdasarkan laporan dari Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes DKK Brebes, yaitu tingginya angka *total goiter rate* (TGR) pada siswa SD di wilayah pertanian, yang mencapai 38,5%.<sup>25</sup> *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan TGR adalah kurang dari 5%.<sup>3</sup> Tingginya prevalensi gondok di suatu wilayah, biasanya dikaitkan dengan rendahnya asupan yodium di wilayah tersebut. Yodium merupakan bahan baku utama dalam sintesis hormon tiroid oleh kelenjar tiroid, ketika asupan yodium kurang dan terjadi kekurangan hormon tiroid, kelenjar pituitari akan meningkatkan pengeluaran TSH. TSH akan menstimulasi sel-sel folikuler kelenjar tiroid dan stimulasi yang terus menerus menyebabkan terjadinya hiperplasia folikuler dan pembesaran kelenjar tiroid (goiter, gondok).<sup>26</sup>

Terkait dengan laporan angka TGR yang tinggi pada siswa SD di daerah pertanian bawang merah kabupaten Brebes, dilakukan pemeriksaan ekskresi yodium urin pada para siswa tersebut, dan hasilnya menunjukkan bahwa tingkat asupan mereka adalah cukup, sehingga kemungkinan penyebab tingginya prevalensi gondok tersebut adalah karena kurangnya asupan yodium, dapat disingkirkan. Berdasarkan pengamatan (observasi) dan wawancara yang dilakukan terbukti bahwa anak-anak di daerah tersebut juga terlibat dalam kegiatan pertanian dan berisiko terpajan pestisida, secara langsung (melalui kulit dan atau saluran pernafasan) maupun tidak langsung (secara oral, melalui makanan atau minuman yang tercemar pestisida). Berdasarkan uraian dan data-data tersebut, materi dalam buku ini akan menguraikan dan menjelaskan secara teoritis (patofisiologi) dan berdasarkan bukti-bukti empiris hasil penelitian, bagaimana pajanan pestisida dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsi hormon tiroid. Berikut adalah beberapa hasil penelitian yang telah dilakukan

tentang dampak pajanan pestisida terhadap kejadian goiter atau gangguan fungsi tiroid secara umum.

### **1.3. Metode pemecahan masalah**

Berdasarkan uraian dan data-data tersebut, materi dalam buku ini akan menguraikan dan menjelaskan secara teoritis (patofisiologi) dan berdasarkan bukti-bukti empiris hasil penelitian, bagaimana pajanan pestisida dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsi tiroid. Metode yang digunakan adalah:

- a. Menjelaskan permasalahan berdasarkan bukti-bukti epidemiologi, yang tertulis di Bab 1, sub-bab rumusan masalah (1.2)
- b. Menyajikan hasil-hasil penelitian tentang dampak pajanan pestisida terhadap fungsi tiroid di kabupaten Brebes yang telah dilakukan, yang tersaji pada Bab 1, sub-bab hasil-hasil penelitian tentang dampak pajanan pestisida terhadap fungsi tiroid di kabupaten Brebes (1.3.)
- c. Menyajikan kajian teori tentang kelenjar tiroid dan hormon tiroid (Bab 2)
- d. Menyajikan kajian teori tentang pestisida (Bab 3)
- e. Membahas temuan hasil-hasil penelitian berdasarkan teori dalam upaya pembuktian asumsi kausalitas, bahwa pestisida memang merupakan EDCs/TDCs dan merupakan faktor risiko/'penyebab' terjadinya gangguan fungsi tiroid, khususnya di daerah pertanian (Bab 4)
- f. Menyimpulkan temuan dan hasil pembahasan (Bab 5)

### **1.4. Hasil-hasil penelitian tentang dampak pajanan pestisida terhadap fungsi tiroid di Kabupaten Brebes**

#### **1.4.1. Penelitian pada kelompok Wanita Usia Subur (WUS)<sup>22,27</sup>**

Pada tahun 2009-2010 dilakukan penelitian tentang dampak pajanan pestisida terhadap fungsi tiroid pada WUS di daerah pertanian kabupaten Brebes. Pada WUS, khususnya saat hamil, fungsi tiroid yang optimal sangat diperlukan untuk menjamin kesehatan reproduksi mereka. Kualitas anak yang mereka lahirkan sangat dipengaruhi oleh status atau fungsi tiroid pada saat hamil, khususnya pada trimester pertama. Hormon tiroid sangat esensial untuk perkembangan otak yang normal, sehingga kekurangan hormon tiroid, yang ringan sekalipun,

akan memberikan defek jangka panjang yang merugikan.<sup>28,29</sup> Bila hipotiroidisme terjadi di awal kehamilan, janin akan mengalami gangguan dalam hal *visual attention*, *visual processing*, dan fungsi motorik kasar. Bila terjadi di akhir kehamilan, anak akan mengalami gangguan penglihatan, *visuospatial skills* dan gangguan fungsi motorik halus.<sup>30</sup> Meningkatnya insidens dan prevalensi anak dengan *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) atau autisme dua dekade terakhir, kemungkinan juga disebabkan oleh meningkatnya kasus hipotiroidisme ringan pada ibu hamil akibat hambatan fungsi enzim deyodinase (D2 atau D3) yang disebabkan oleh konsumsi flavonoid atau pajanan bahan toksik di lingkungan.<sup>31</sup> Dampak lain hipotiroidisme pada kesehatan reproduksi wanita, antara lain, adalah terjadinya infertilitas, abortus spontan, gangguan tumbuh-kembang janin, placental abruptio dan bayi lahir sebelum waktunya.<sup>32-34</sup> Penelitian menunjukkan bahwa anak-anak yang dilahirkan oleh ibu dengan kadar *free thyroxine* (FT-4) kurang dari 10 persentil, mempunyai rata-rata skor tumbuh-kembang lebih rendah, dibanding anak-anak pada kelompok kontrol.<sup>13</sup>

Pajanan pestisida yang terus menerus, meskipun dalam dosis rendah, berpotensi mengganggu fungsi tiroid. Hal ini dibuktikan dengan hasil penelitian pada tahun 2009, yaitu tidak didapatkannya WUS dengan indikasi keracunan pestisida (kadar kolinesterase dalam kisaran normal), namun prevalensi hipotiroidisme mencapai 46,2%.<sup>27</sup> Hasil penelitian menggunakan desain kasus-kontrol yang kami lakukan membuktikan, bahwa WUS dengan riwayat pajanan pestisida berisiko tiga kali untuk mengalami hipotiroidisme dibanding yang tanpa riwayat pajanan, dengan *Odds-Ratio* (OR) =3,04 dan 95% *Confidence Interval* (95% CI =1,2-7,8).<sup>22</sup>

Data penelitian juga menunjukkan, bahwa di suatu kecamatan area pertanian, prevalensi hipotroidisme antar desa juga berbeda, tergantung dari jenis komoditas pertanian utama di masing-masing lokasi (desa). Penelitian tahun 2009 di kecamatan Kersana, kabupaten Brebes, mendapatkan prevalensi hipotiroidisme pada WUS mencapai lebih dari 20% di area/desa yang komoditas pertaniannya bawang merah, sementara di desa yang komoditas utamanya padi, prevalensinya ‘hanya’ sekitar 8%.<sup>35</sup> Perbedaan prevalensi ini diduga karena adanya perbedaan dalam intensitas penggunaan pestisida antara

daerah pertanian bawang merah dan padi. Petani di daerah pertanian bawang, melakukan penyemprotan pestisida dengan frekuensi 3-4 kali per minggu, bahkan hampir setiap hari di musim penghujan, sedangkan di daerah pertanian padi, penyemprotan menggunakan pestisida relatif jarang dilakukan, hanya sekitar sekali setiap bulannya.<sup>35</sup> Temuan hasil kajian epidemiologi deskriptif ini, makin memperkuat dugaan tentang dampak negatif pajanan pestisida terhadap fungsi tiroid, khususnya hipotiroidisme pada WUS di daerah pertanian.

#### **1.4.2. Penelitian pada anak**

Kelompok populasi yang juga rentan terhadap gangguan kesehatan, terutama gangguan pertumbuhan dan perkembangan, akibat hipotiroidisme, adalah anak yang masih dalam masa pertumbuhan, antara lain anak usia SD. Penelitian tahun 2012 di salah satu kecamatan kabupaten Brebes mendapatkan prevalensi goiter/gondok pada siswa SD mencapai 53,0% sedangkan hipotiroidisme ( $TSH > 4,5 \mu\text{IU/L}$ ) sebesar 17,4%. Prevalensi gondok pada siswa yang orangtuanya petani (80,2%) lebih besar dibanding yang bukan petani (43,2%), dengan  $p=0,002$  dan Rasio Prevalensi (RP)=1,9 dan 95% CI=1,3-2,6).<sup>23</sup> Hasil penelitian juga membuktikan bahwa siswa dengan gondok mempunyai prestasi belajar yang lebih rendah dibanding yang tanpa gondok.<sup>36</sup>

Pada tahun 2012, bekerjasama dengan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, kami juga melaksanakan kegiatan penelitian tentang dampak pajanan pestisida terhadap fungsi tiroid di kota Batu, Jawa Timur. Kota Batu, merupakan daerah pertanian hortikultura, khususnya apel, dengan penggunaan pestisida yang cukup intensif. Penelitian dilakukan pada 44 anak usia 1-5 tahun di empat desa, di wilayah kota Batu. Dua desa merupakan area pertanian dan dua desa bukan area pertanian. Hasil pemeriksaan laboratorium membuktikan, kadar TSH pada anak di area pertanian ( $3,25 \mu\text{U/mL}$ ) lebih tinggi dibanding di area bukan pertanian ( $2,46 \mu\text{U/mL}$ ) dan perbedaan tersebut bermakna ( $p=0,028$ ). Prevalensi hipotiroidisme sub-klinik di area pertanian (22,7%) lebih tinggi dibanding di area bukan pertanian (9,15%), meskipun perbedaan proporsi tersebut tidak bermakna ( $p=0,145$ ).<sup>37</sup>

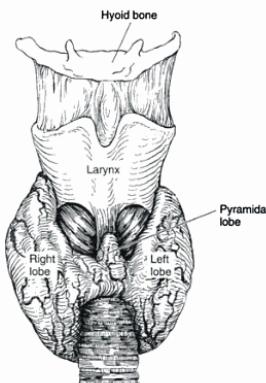
Hasil-hasil penelitian yang telah kami lakukan menggambarkan adanya peran bahan toksik di lingkungan, khususnya pestisida, terhadap terjadinya gondok dan atau hipotiroidisme pada WUS dan anak. Hal tersebut terjadi, karena sifat pestisida sebagai bahan kimia yang tergolong sebagai *endocrine disrupting chemicals* (EDCs)<sup>17</sup> atau secara lebih spesifik disebut sebagai *thyroid disrupting chemicals* (TDCs).<sup>38</sup> Dalam bab-bab selanjutnya akan dikaji secara teoritis tentang kelenjar tiroid dan hormon tiroid di bab 2, kajian tentang pestisida di bab 3, pestisida sebagai EDCs/TDCS di bab 4 dan rangkuman/simpulan tentang peran pestisida sebagai EDCs/TDCs di bab 5.

## Bab 2. Kelenjar tiroid dan hormon tiroid

Kelenjar tiroid atau kelenjar gondok merupakan kelenjar yang berfungsi menghasilkan hormon-hormon tiroid, yaitu tiroksin (T4) dan triyodotironin (T3).<sup>4,39,40</sup> Hormon-hormon tersebut berfungsi untuk mempertahankan tingkat metabolisme di berbagai jaringan agar optimal, sehingga dapat berfungsi normal. Hormon tiroid sangat dibutuhkan dalam proses pertumbuhan badan, perkembangan otak termasuk kecerdasan dan daya ingat, perkembangan saraf, dan perkembangan jaringan gigi serta tulang.<sup>2,41</sup>

### 2.1 Anatomi kelenjar tiroid

Kelenjar tiroid merupakan kelenjar berbentuk kupu-kupu yang terletak pada bagian bawah leher, di depan bagian atas trachea. Kelenjar tiroid memiliki dua buah lobus yang satu dengan lainnya dihubungkan oleh jaringan tiroid tipis di bawah kartilago krikoidea, disebut *isthmus*.<sup>4,42</sup> Dalam keadaan normal, kelenjar tiroid pada orang dewasa beratnya antara 10 sampai 20 gram.<sup>4,40,43</sup> Variasi letak, bentuk dan besar tiroid dapat dijumpai: lobus piramidalis menonjol; satu lobus tak terbentuk; satu lobus lebih besar dan sebagainya.<sup>4</sup>



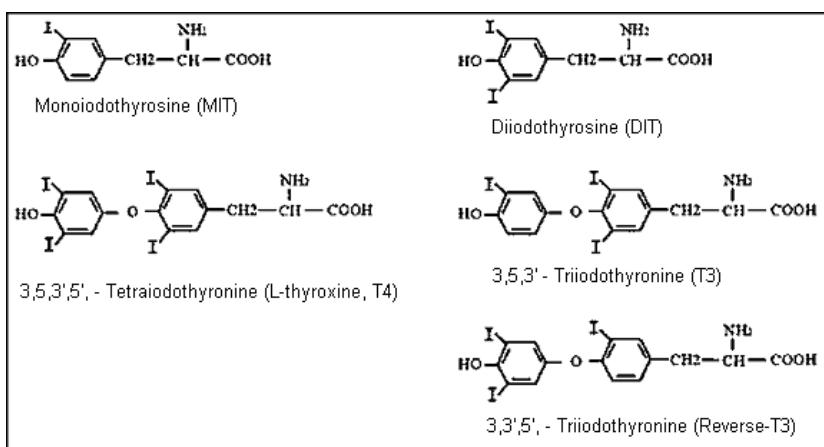
Gambar 2.1. Anatomi kelenjar tiroid<sup>40</sup>

## 2.2. Biosintesis dan sekresi hormon tiroid

Hormon utama yang disekresi oleh tiroid adalah tiroksin (T4) dan triyodotironin (T3). T3 juga dibentuk di jaringan perifer, seperti pituitari, hati dan ginjal, melalui deyodinasi T4.<sup>4,39,40</sup> Berikut ini adalah kajian teori tentang biosintesis dan sekresi hormon tiroid.

### 2.2.1. Kimia Hormon Tiroid

Hormon tiroid adalah asam-asam amino yang mengandung 59-65% elemen yodium.<sup>2-4</sup>, Hormon T4 dan T3 berasal dari yodinasi cincin fenol residu tirosin yang ada di tiroglobulin. Awalnya terbentuk mono dan diyodotirosin yang kemudian mengalami proses penggabungan (*coupling*) menjadi T3 dan T4. T3 lebih aktif dibanding T4. Yodium masuk ke dalam tubuh melalui makanan serta minuman sebagai yodida dan yodat, di mana yodat diubah menjadi yodida di lambung.<sup>3,4</sup> Rumus kimia hormon tiroid dapat dilihat pada Gambar 2.2. berikut.



Gambar 2.2. Rumus kimia hormon tiroid<sup>44</sup>

### 2.2.2. Tiroglobulin (Tg)

T3 dan T4 disintesis di dalam koloid melalui yodinasi dan kondensasi molekul-molekul tirosin yang terikat pada *linkage* peptida dalam tiroglobulin (Tg). Tg adalah glikoprotein yang disintesis di retikulum endoplasma tiroid dan dikeluarkan ke dalam koloid oleh eksositosis granula yang mengandung peroksidase tiroid.<sup>4,40</sup> Hormon tiroid tetap terikat pada Tg sampai disekresikan. Sewaktu disekresi,

koloid diambil oleh sel-sel tiroid, ikatan peptida mengalami hidrolisis, dan T3 serta T4 bebas dilepaskan ke dalam kapiler.<sup>40</sup> Koloid merupakan tempat untuk menyimpan hormon maupun yodium, yang akan dikeluarkan bila dibutuhkan.<sup>4</sup> Dengan demikian, sel-sel tiroid memiliki tiga fungsi, yaitu mengumpulkan dan memindahkan yodium, membentuk Tg dan mengeluarkannya ke dalam koloid, dan melepaskan hormon tiroid dari Tg serta mensekresikannya ke dalam sirkulasi.<sup>40</sup>

Pengeluaran (*release*) hormon tiroid dimulai dengan terbentuknya vesikel endositik di ujung vili dan digesti Tg oleh enzim endosom dan lisosom. Hasil akhirnya adalah dilepaskannya T4 dan T3 (yodotironin) bebas ke sirkulasi, sedangkan Tg-MIT dan Tg-DIT (yodotirosin) tidak dikeluarkan tetapi mengalami deyodinasi oleh yodotirosin deyodinase, dan yodidanya masuk kembali ke simpanan yodium intratiroid sebagai upaya untuk konservasi yodium.<sup>4</sup>

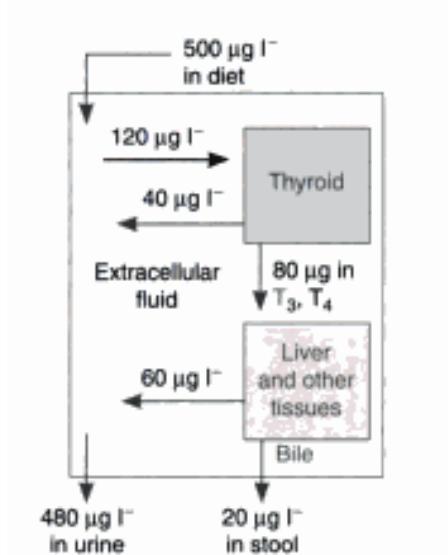
Proses katalisasi yodinasi Tg dipengaruhi oleh beberapa obat seperti tiourea, propiltiourasil (PTU), dan metiltiourasil (MTU). Dengan demikian, obat ini berguna untuk menghambat pekerjaan kelenjar yang hiperaktif dan digunakan di klinik. Proses tangkapan (*uptake*) yodium, sintesis Tg, proses yodinasi di apeks dan proses endositosis dipengaruhi oleh jenuhnya yodium intrasel. Dalam hal ini akan dibentuk ‘yodolipid’ atau ‘yodolakton’ yang berpengaruh atas generasi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang mempengaruhi keempat proses tersebut. Pemberian yodium dalam jumlah banyak dan akut menyebabkan terbentuknya ‘yodolipid atau yodolakton’ berlebihan, sehingga tangkapan yodium dan sintesis hormon berkurang, dikenal sebagai efek Wolff-Chaikoff. Proses ini akan berkurang dengan sendirinya, karena yodolipid yang terbentuk juga berkurang atau hilang. Bila tiroid tidak dapat melakukan adaptasi, misalnya pada tiroiditis otoimun atau pasien dengan dishormonogenesis, maka akan terjadi hipotiroidisme yang *iodine induced*.<sup>3,4</sup>

### 2.2.3. Metabolisme Yodium

Yodium adalah bahan dasar yang penting untuk sintesis hormon tiroid. Yodium masuk ke dalam tubuh melalui makanan dan minuman sebagai yodida dan yodat, di mana yodat diubah menjadi yodida di lambung dan diabsorpsi.<sup>4,40</sup> Yodium terdapat pada permukaan tanah,

dan merupakan endapan dari yodium yang terikut air hujan sebagai akibat penguapan air laut yang banyak mengandung yodium. Kandungan yodium di permukaan tanah terbanyak di daerah pesisir dan agak kurang di pegunungan karena terkikis oleh hujan maupun es di jaman purba.<sup>14</sup>

WHO menyarankan asupan yodium harian (minimum) adalah 150 µg pada orang dewasa, wanita hamil dan menyusui 250 µg, anak prasekolah (0-59 bulan) 90 µg, dan anak usia sekolah (6-12 tahun) 120 µg. Asupan kurang dari 50 µg/hari menyebabkan tiroid tidak berfungsi baik dengan akibat gondok dan hipotiroidisme.<sup>45</sup> Organ utama yang mengambil yodium adalah tiroid, yang menggunakan untuk membuat hormon-hormon tiroid, dan ginjal, yang mengekskresikannya ke dalam urin. Rerata asupan yodium harian di Amerika Serikat sekitar 500 µg dan sekitar 120 µg yang masuk ke dalam tiroid. Tiroid mensekresi 80 µg/hari sebagai yodium dalam T3 dan T4. Empatpuluhan mikrogram yodium per hari berdifusi ke dalam CES (cairan ekstrasel). T4 dan T3 yang disekresikan dimetabolisma dalam hati dan jaringan lain, yang akan membebaskan 60 µg yodium per hari ke dalam CES. Beberapa turunan hormon tiroid diekresikan melalui empedu, dan sebagian yodium di dalamnya diserap ulang (sirkulasi enterohepatik), tetapi berat bersih kehilangan dalam tinja sekitar 20 µg/hari. Total yodium yang masuk ke dalam CES adalah 500 + 40 + 60 atau 600 µg/hari; 20% dari yodium ini masuk ke dalam kelenjar tiroid, sementara 80% diekresikan melalui urin.<sup>40</sup> Tingkat ekskresi yodium melalui urin (*urinary iodine excretion=UIE*) merupakan parameter yang digunakan untuk menilai kecukupan asupan yodium harian. WHO menyarankan nilai UIE minimal 100 µg/liter.<sup>46</sup> Gambaran tentang metabolisme yodium tersaji pada Gambar 2.3.



**Gambar 2.3.** Metabolisme yodium<sup>40</sup>

UEI merupakan marker biokimia yang banyak dipakai untuk menilai defisiensi yodium, karena lebih dari 90% yodium dalam tubuh akan diekskresikan lewat urin.<sup>47</sup> Kriteria epidemiologik untuk mengukur kecukupan yodium berdasarkan median UIE pada anak usia sekolah tersaji dalam Tabel 2.1.

**Tabel 2.1.** Kecukupan yodium berdasarkan median UIE pada anak usia sekolah<sup>45</sup>

Median UIE (µg/L)	Asupan Yodium	Kecukupan Yodium
< 20	Insufisiensi	Defisiensi yodium berat
20 – 49	Insufisiensi	Defisiensi yodium sedang
50 – 99	Insufisiensi	Defisiensi yodium ringan
100 – 199	Adekuat	Optimal
200 – 299	Lebih dari adekuat	Risiko <i>iodine-induced hyperthyroidism</i> di antara 5-10 tahun setelah mendapat garam beryodium pada kelompok yang rentan
> 300	Kelebihan	<i>Risiko iodine-induced hyperthyroidism</i> dan <i>autoimmune thyroid diseases</i>

#### **2.2.4. Pengambilan Yodium**

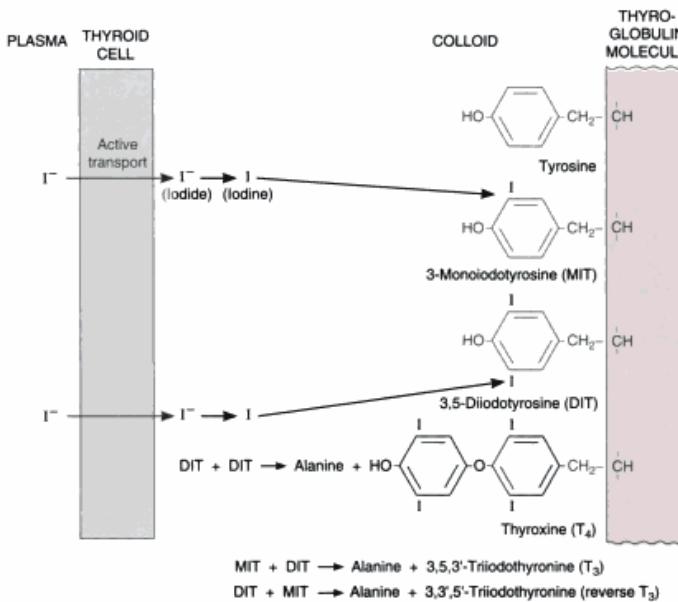
Yodium yang berada di sirkulasi masuk ke dalam tiroid melalui transpor aktif yang disebut sebagai ‘*iodide-trapping mechanism*’ (*trapping*) atau ‘pompa yodida’. Yodida ( $I^-$ ) bersama dengan  $Na^+$  diserap oleh transporter yang terletak di membran plasma basal sel folikel. Protein transporter ini disebut NIS (*sodium iodide symporter*), dan kegiatannya tergantung adanya energi, membutuhkan  $O_2$  yang didapat dari ATP (*Adenosin Triphospat*). Proses ini dipacu oleh TSH, sehingga mampu meningkatkan konsentrasi yodium intrasel 30-40 kali lebih tinggi dibanding kadar ekstrasel, dan dipengaruhi juga oleh ketersediaan yodium serta aktivitas tiroid. Mekanisme ini juga bergantung pada  $Na^+/K^+$ ATPase, sehingga dihambat oleh ouabain, suatu hormon yang menghambat kerja  $Na^+/K^+$ ATPase. Beberapa bahan seperti perklorat ( $ClO_4^-$ ), tiosianat ( $SCN^-$ ) dan sejumlah anion lain menurunkan transport yodida melalui hambatan bersaing (*competitive inhibition*). Yodida juga terkonsentrasi di kelenjar ludah, plasenta, mukosa lambung dan payudara, namun jaringan-jaringan ini tidak mengorganifikasi maupun menyimpan  $I^-$  dan tidak distimulasi oleh TSH.<sup>4,39,40</sup>

Hubungan fungsi tiroid dan yodida bersifat unik; yodida penting untuk fungsi tiroid normal, tetapi baik defisiensi maupun kelebihan yodida menghambat fungsi tiroid. Kemaknaan faali berbagai mekanisme konsentrasi yodida ekstratiroid belum jelas. Beberapa jaringan non-tiroid dapat membentuk sejumlah kecil T4, tetapi jumlahnya terlalu sedikit untuk dapat mencegah terjadinya hipotiroidisme setelah tiroidektomi bedah.<sup>40</sup>

#### **2.2.5. Sintesis Hormon Tiroid**

Di dalam sel kelenjar tiroid, yodida mengalami oksidasi oleh  $H_2O_2$  menjadi yodium, dikatalisir oleh enzim tiroid peroksidase, dan berikatan ke posisi 3 molekul tirosin yang melekat ke tiroglobulin (Gambar 2.4.). Monoyodotirosin (MIT) kemudian mengalami yodinasi di posisi 5 untuk membentuk diyodotirosin (DIT). Dua molekul DIT kemudian mengalami suatu kondensasi oksidatif membentuk T4 dengan pengeluaran rantai sisi alanin dari molekul yang membentuk cincin luar. Terdapat dua teori yang menerangkan terjadinya reaksi penggabungan (*coupling reaction*) ini. Salah satu berpendapat bahwa

penggabungan terjadi dengan dua molekul DIT melekat ke Tg (penggabungan intramolekul). Sementara, yang lain berpendapat bahwa DIT yang membentuk cincin luar mula-mula dilepaskan dari Tg (penggabungan antar molekul). Pada kedua keadaan tersebut, tiroid peroksidase berperan dalam penggabungan serta yodinasi. Sementara, T3 dibentuk melalui kondensasi MIT dengan DIT. Sejumlah kecil cadangan T3 (*reversed-T3*, rT3, 3,3,5'-triiodotironin) terbentuk melalui kondensasi DIT dengan MIT. Dalam tiroid manusia normal, distribusi rata-rata senyawa beryodium adalah 23% MIT, 33% DIT, 35% T4 dan 7% T3, dan komponen lain terdapat dalam jumlah yang sangat sedikit.<sup>4,40</sup>



Gambar 2.4. Skema biosintesis hormon tiroid<sup>40</sup>

### 2.2.6. Sekresi Hormon Tiroid

Sekresi hormon tiroid dimulai dengan terjadinya hidrolisis Tg dan melepas T4, T3, DIT, MIT, dan fragmen peptida serta asam amino. T4 dan T3 dilepas ke sirkulasi, sementara DIT dan MIT mengalami deyodinasi sehingga I<sup>-</sup> digunakan lagi. Kelenjar tiroid mensekresi sekitar 80 µg (103 nmol) T4, 4 µg (7 nmol) T3, dan 2 µg (3,5 nmol) rT3 per hari.<sup>4,40</sup> Dalam sel, globulus koloid menyatu dengan lisosom. Ikatan peptida antara residu beryodium dan tiroglobulin

terputus oleh protease-protease dalam lisosom, dan T4, T3, diyodotirosin, serta monoyodotirosin dibebaskan ke dalam sitoplasma. Tirosin beryodium mengalami deyodinasi oleh enzim mikrosom yodotirosin deiodinase. Enzim ini tidak aktif pada tironin beryodium, dan T4 serta T3 masuk ke dalam sirkulasi. Yodium yang dibebaskan oleh deyodinasi MIT dan DIT digunakan kembali oleh kelenjar dan secara normal menyediakan yodium sebanyak dua kali lipat untuk sintesis hormon dibandingkan dengan yang dihasilkan oleh pompa yodium. Pada pasien yang tidak memiliki yodotirosin deyodinase secara kongenital, MIT dan DIT dapat dijumpai di dalam urin dan terdapat gejala-gejala defisiensi yodium.<sup>40</sup> Bagaimana sekresi hormon terjadi belum jelas, namun dirangsang oleh TSH yang mengakibatkan adenil siklase jadi cAMP *independent*. Proteolisis Tg dihambat oleh yodium berlebih dan litium.<sup>4</sup>

### **2.3. Transpor dan metabolisme hormon tiroid**

Berikut ini akan dikaji bagaimana mekanisme transpor dan metabolisme hormon tiroid.

#### **2.3.1. Transpor Hormon Tiroid**

T4 dan T3 yang berada dalam sirkulasi sebagian besar terikat pada protein plasma. T4 terikat kuat dengan *thyroxine binding globulin* (TBG, ~ 75%), dan terikat lemah dengan *thyroxine binding prealbumin* (TBPA, transthyretin, ~ 20%) dan albumin (~ 5%). T3 berikatan kuat dengan TBG dan kurang kuat dengan albumin, sementara hanya sedikit yang terikat dengan TBPA. Meski hanya 0,04% T4 dan 0,4% T3 dalam bentuk bebas, namun bentuk inilah yang punya efek dalam tubuh.<sup>4,41,48</sup> Hormon tiroid bebas dalam plasma berada dalam keseimbangan dengan hormon tiroid yang terikat pada protein plasma dan jaringan. Hormon tiroid bebas ditambahkan ke cadangan sirkulasi oleh kelenjar tiroid dan secara fisiologis aktif dan menghambat sekresi TSH oleh hipofisis.<sup>40,44</sup>

Bila terjadi peningkatan konsentrasi protein-protein pengikat tiroid dalam plasma yang mendadak dan menetap, maka konsentrasi hormon tiroid bebas turun. Namun, perubahan ini sementara, karena penurunan konsentrasi tiroid bebas dalam sirkulasi akan merangsang sekresi TSH. Peningkatan sekresi TSH menyebabkan peningkatan

pembentukan hormon tiroid bebas, sehingga tercapai keseimbangan baru di mana kuantitas total hormon tiroid meningkat tetapi konsentrasi hormon bebas, kecepatan metabolismenya, dan kecepatan sekresi TSH normal. Perubahan serupa dengan arah sebaliknya juga terjadi apabila konsentrasi protein pengikat tiroid menurun. Dengan demikian, pasien yang mengalami peningkatan atau penurunan konsentrasi protein-protein pengikat, terutama TBG, tidak mengalami hipertiroidisme atau hipotiroidisme.<sup>40</sup>

TBG dibuat di hati dan mempunyai afinitas tinggi dengan T4 dan T3. Beberapa keadaan yang menurunkan kadar TBG adalah glukokortikoid, androgen, sakit berat, pemberian estrogen dan kehamilan. TBPA mengikat 10% T4 dan afinitas terhadap T3 10 kali lebih rendah, hingga dapat dikatakan ia pembawa T4. Sementara albumin, meskipun afinitasnya paling kecil, namun karena jumlahnya besar mampu membawa sekitar 10% T4 dan T3. Albumin juga cepat berdisosiasi, hingga merupakan pembawa hormon tiroid yang baik ke perifer. Peran umum semua protein transpor adalah melindungi paparan yang terlalu besar di jaringan dan sebagai pool simpanan yang sewaktu-waktu dapat dipakai. Perlu diketahui juga bahwa antara 3-6% T4 dan T3 terikat dengan lipoprotein.<sup>4</sup>

Kisaran kadar TSH serum dan hormon-hormon tiroid pada orang dewasa tersaji dalam Tabel 2.1. berikut.<sup>39</sup>

**Tabel 2.2.** Kisaran normal kadar TSH dan hormon tiroid serum pada orang dewasa<sup>39</sup>

Hormon	Kisaran Normal
TSH	0,4 – 4,5 µU/ml
T4 total	4,0 – 12,0 µg/dl
T4 bebas	0,7 – 1,8 ng/dl
T3 total	100 – 200 ng/dl
T3 bebas	208 – 596 pg/dl

### 2.3.2. Metabolisme Hormon Tiroid

Bentuk aktif hormon tiroid adalah T3, sehingga T4 harus diubah dahulu menjadi T3 untuk dapat berfungsi normal. Perubahan T4 menjadi T3 melalui proses deyodinasi, yakni pengelopasan yodium dari cincin T4 dengan bantuan enzim deyodinase.<sup>2,4,49</sup> Ada tiga jenis enzim deyodinase, yakni D1, D2 dan D3 dengan fungsi dan keistimewaan masing-masing (lihat Tabel 2.3.)

**Tabel 2.3.** Beberapa sifat deyodinase tipe 1, 2, dan 3<sup>4</sup>

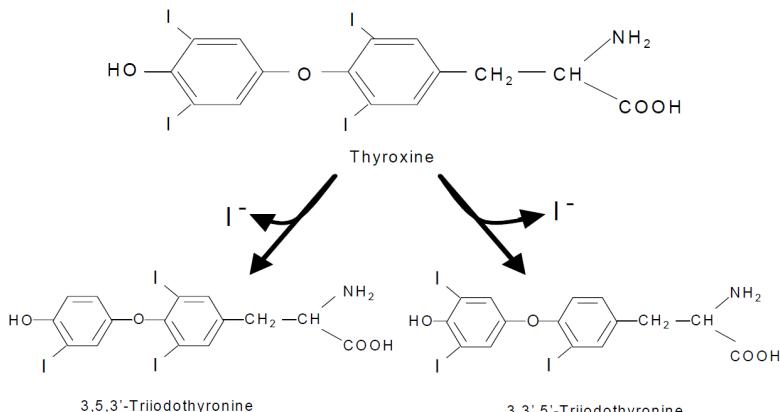
Parameter	Tipe 1 (5') (5'D1)	Tipe 2 (5') (5'D2)	Tipe 3 (5) (5D)
	<b>Selenosistein</b>	<b>Sistein</b>	<b>Selenosistein</b>
Peran fisiologis	Sumber T3 plasma	Sumber T3 intrasel	Inaktivasi T3 dan T4
Jaringan	Hati, ginjal, otot, tiroid	CNS, plasenta, BFT	Plasenta, CNS, kulit, liver, fetal lever
Substrat	rT3 >> T4 > T3	T4 = rT3	T3 > T4
Tempat deiodinasi	ORD dan IRD	ORD	IRD
Terhadap PTU	Sensitif	Resisten	Resisten
Ipanoic acid	Menghambat	Menghambat	Menghambat
Pada hipotiroidisme	Menurun (L,K,AP) ↑T	Meningkat (↑)	Menurun (↓)
Pada hipertiroidisme	Meningkat (L,T) no K	Menurun (↓)	Meningkat (↑)
Distribusi di sel otak	Glia	Neuron	Glia

Keterangan: ORD/IRD *outer ring/inner ring deiodinase*, rT3 reverse T3, BFT *brown fat tissue*, L hati, K ginjal, T tiroid, AP *anterior pituitary*, PTU profiltiourasil, CNS *central nervus system*.

Metabolisme hormon tiroid intra cerebral mampu menjamin kadar T3 intrasel. Pada orang dewasa, sepertiga T4 dalam darah diubah menjadi T3 (3,5,3'-Triiodothyronine), dan 48% diubah menjadi rT3 (3,3',5"-Triiodothyronine). Dalam sehari, hanya sekitar 13% T3 dalam darah disekresi oleh kelenjar tiroid dan 87% dibentuk melalui deyodinasi T4; demikian juga, hanya 5% rT3 dalam darah disekresi oleh kelenjar tiroid dan 95% dibentuk dari deyodinasi T4. Dua enzim yang berbeda peran di sini adalah 5'-deyodinase (D1 dan D2) mengkatalisis pembentukan T3, dan 5-deyodinase (D3) mengakatalisis pembentukan rT3. T3 dan rT3 kemudian diubah menjadi berbagai diyodotironin.<sup>4,40,43</sup> Fungsi enzim 5'D1 dalam deyodinasi prohormon T4 menjadi T3 di jaringan perifer dibantu oleh selenium, yang merupakan bahan utama *glutathione peroxidase* (GSH-Px). GSH-Px melindungi jaringan dari kerusakan akibat oksidasi.<sup>4,48</sup>

Waktu paruh T4 di plasma adalah enam hari, sedangkan T3 24-30 jam. Sebagian T4 endogen (5-17%) mengalami konversi lewat proses monodeyodinasi menjadi T3. Jaringan yang mempunyai kapasitas mengadakan konversi adalah hati, ginjal, jantung dan hipofisis. Dalam proses konversi ini terbentuk juga rT3 yang secara metabolismik tidak aktif. Deyodinasi T4 menjadi rT3 digunakan untuk mengatur metabolisme pada tingkat seluler. Proses deyodinasi menjaga ketersediaan hormon aktif di jaringan. Sebagaimana terlihat pada Tabel 2.1., enzim D1 berfungsi dalam konversi T4 menjadi T3 di perifer dan tidak berubah pada waktu hamil, enzim D2 mengubah T4 menjadi T3 secara lokal (di plasenta, otak serta susunan saraf pusat). Sementara, enzim D3 mengubah T4 menjadi rT3 dan T3 menjadi T2.<sup>4</sup> Ekspresi D1 dan D3 berada dalam kendali positif hormon tiroid, sedangkan D2 sebaliknya.<sup>49</sup>

Keadaan di mana konversi T4 atau T3 berkurang, terjadi pada kehidupan fetal, restriksi kalori, penyakit hati, penyakit sistemik berat, defisiensi selenium, dan pengaruh berbagai obat (propiltiourasil, glukokortikoid, propanolol, amiодaron, beberapa bahan kontras seperti *iopanoic acid, yodate sodium*).<sup>4</sup> Makanan juga memiliki efek terhadap perubahan T4 menjadi T3. Pada orang yang berpuasa, T3 plasma menurun 10-20% dalam 24 jam dan sekitar 50% dalam 3-7 hari, dengan disertai pembentukan rT3. Kadar T4 bebas dan terikat tetap normal. Selama kelaparan jangka panjang, rT3 kembali normal, tetapi T3 tetap rendah. Pada saat yang sama *Basal Metabolic Rate* (BMR) turun dan ekskresi nitrogen urin, suatu indeks pemecahan protein, menurun. Dengan demikian, penurunan T3 akan mengurangi pemakaian kalori dan protein. Sebaliknya, makan berlebihan akan meningkatkan T3 dan menurunkan rT3.<sup>40,50</sup> Gambaran struktur T4, T3 dan rT3 tersaji pada Gambar 2.5.



**Gambar 2.5.** Struktur T4, T3, dan rT3 <sup>43</sup>

## 2.4. Efek hormon tiroid

Hormon tiroid merupakan hormon yang dibutuhkan oleh hampir semua proses tubuh, terutama proses metabolisme, sehingga perubahan, baik hiper maupun hipotiroidisme, berpengaruh terhadap berbagai keadaan.

### 2.4.1. Efek metabolik hormon tiroid

Secara metabolik, hormon tiroid mempunyai efek sebagai berikut:<sup>4,40</sup>

- Termoregulasi: efek ini jelas terlihat pada miksedema atau koma miksedema dengan suhu suboptimal dan kalorigenik;
- Metabolisme protein: dalam dosis fisiologis, kerjanya bersifat anabolik, tetapi dalam dosis besar bersifat katabolik dan dapat menyebabkan kelemahan otot;
- Metabolisme karbohidrat: meningkatkan absorpsi di saluran ceran, bersifat diabetogenik, cadangan glikogen hati dan otot menipis, dan degradasi insulin meningkat;
- Metabolisme lipid: meski T4 mempercepat sintesis kolesterol, tetapi proses degradasi kolesterol dan ekskresinya lewat empedu ternyata jauh lebih cepat sehingga pada hiperfungsi tiroid, kolesterol rendah. Sebaliknya, pada hipotiroidisme, kolesterol total, kolesterol ester dan fosfolipid meningkat;

- e. Metabolisme vitamin A: konversi provitamin A menjadi vitamin A di hati memerlukan hormon tiroid, sehingga pada hipotiroidisme dapat dijmpai karotenemia yang menyebabkan kulit kekuningan;
- f. Lain-lain: pada hipertiroidisme gangguan metabolisme kreatin fosfat menyebabkan miopati, tonus traktus gastrointestinal meninggi, hiperperistaltik sehingga sering terjadi diare, gangguan faal hati, dan anemia defisiensi Fe.

#### **2.4.2. Efek fisiologis hormon tiroid**

Secara umum, efek fisiologis hormon tiroid adalah:<sup>40</sup>

- a. Pertumbuhan fetus  
Sebelum minggu kesebelas, tiroid fetus dan TSH belum bekerja. Dalam keadaan ini, karena D3 tinggi di plasenta, hormon tiroid bebas yang masuk fetus amat sedikit, karena diaktivasi di plasenta. Meskipun amat sedikit, namun hormon tiroid ini sangat krusial untuk tumbuh kembang janin. Tidak adanya hormon yang ‘cukup’ menyebabkan lahirnya bayi kretin (retardasi mental dan cebol).
- b. Efek pada konsumsi oksigen, panas dan pembentukan radikal bebas  
Hormon tiroid meningkatkan konsumsi oksigen hampir pada semua jaringan yang aktif secara metabolis, kecuali otak orang dewasa, testis, uterus, kelenjar limfe, limfa, dan hipofisis anterior. Hormon tiroid meningkatkan aktivitas Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase dan diperkirakan bahwa peningkatan konsumsi energi yang berkaitan dengan peningkatan transpor Na<sup>+</sup> inilah yang berperan dalam peningkatan kecepatan metabolisme. Hormon tiroid menurunkan kadar superoksid desmutase hingga radikal bebas anion superoksid meningkat.
- c. Efek kardiovaskuler  
Hormon tiroid meningkatkan jumlah dan afinitas reseptor adrenergik-β pada jantung, sehingga kepekaaan terhadap efek inotropik dan kronotropik katekolamin meningkat. T3 meningkatkan kontrakasi otot jantung dan tonis diastolik. Secara klinis terlihat sebagai naiknya *cardiac output* dan takikardi.

d. Efek simpatik

Bertambahnya reseptor beta-adrenergik miokard, otot-skeletal, lemak dan limfosit, efek post-reseptor dan menurunnya alfa-reseptor adrenergik miokard, maka sensitivitas terhadap katekolamin sangat tinggi pada hipertiroidisme dan sebaliknya pada hipotiroidisme.

e. Efek hematopoietik

Kebutuhan oksigen pada hipertiroidisme menyebabkan eritropoiesis, termasuk eritropoietin, meningkat. Volume darah tetap, namun *red cell turn over* meningkat.

f. Efek gastrointestinal

Pada hipertiroidisme motilitas usus meningkat, kadang terjadi diare, sementara pada hipotiroidisme terjadi obstipasi dan transit lambung melambat. Secara klinis dapat menyebabkan bertambah kurusnya penderita.

g. Efek pada skelet

Hormon tiroid penting untuk pertumbuhan dan pematangan tulang normal. Pada anak hipotiroid, pertumbuhan tulang melambat dan penutupan epifisis tertunda. Hipertiroidisme menyebabkan osteopenia, dalam keadaan berat dapat meningkatkan hiperkalsemia, hiperkalsiuri dan petanda hidroksiprolin/ piridium *cross-link*.

h. Efek neuromuskular

Pada hipertiroidisme dapat terjadi kelemahan otot (miopati tirotoksisitas) yang disebabkan meningkatnya katabolisme protein. Kontraksi dan relaksasi otot meningkat, sehingga terjadi hiperrefleksia.

i. Efek endokrin

Hormon tiroid meningkatkan *metabolic turn-over* berbagai hormon dan bahan farmakologik, misalnya: waktu paruh kortisol adalah 100 menit pada orang normal, tetapi memendek jadi 50 menit pada hipertiroidisme, dan memanjang jadi 150 menit pada hipotiroidisme.

## **2.5. Pengaturan sekresi hormon tiroid**

Sekresi hormon tiroid diatur melalui dua mekanisme pengaturan, yakni pengaturan sintesis dan sekresi T4 dan T3 kelenjar (oleh kelenjar tiroid) oleh TSH, dan pengaturan konversi T4 menjadi T3 di luar kelenjar tiroid oleh beberapa hormon, termasuk T4 dan T3 sendiri, dan oleh kondisi gizi serta penyakit.<sup>43</sup> Mekanisme yang pertama merupakan cara yang sensitif untuk mengatasi terjadinya peningkatan atau terutama penurunan produksi hormon tiroid. Sekresi TSH oleh kelenjar pituitari dihambat oleh T4 dan T3, dan dipacu oleh penurunan T4 dan T3. Sekresi TSH juga dipacu oleh TSH (*thyrotropin-releasing hormone* (TRH) yang diproduksi oleh hipotalamus. Sementara, mekanisme yang kedua beroperasi bila terjadi perubahan yang cepat dari ketersediaan T3 di jaringan, terutama berkaitan dengan respons terhadap sakit atau kelaparan. Efek dari mekanisme ini berbeda antara jaringan satu dengan lainnya; misalnya kelaparan meningkatkan konversi T4 menjadi T3 di hati, sedangkan di otak hal ini tidak terjadi.<sup>14,40,43</sup>

### **2.5.1. *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH)**

TSH atau tirotropin disintesis dan disekresi oleh sel tirotrop kelenjar hipofisis (pituitari) anterior.<sup>14,43</sup> TSH merupakan suatu glikoprotein yang mengandung 211 residu asam amino, ditambah berbagai heksosa, heksosamin, dan asam sialat. Molekul ini terbentuk dari dua subunit, yang diberi nama  $\alpha$  dan  $\beta$ . Subunit  $\alpha$  dikode oleh suatu gen di kromosom 6 dan subunit  $\beta$  oleh gen di kromosom 1. Subunit  $\alpha$  dan  $\beta$  terikat secara nonkovalen di dalam tirotrop. Struktur TSH- $\alpha$  identik dengan struktur subunit  $\alpha$  pada LH, FSH, dan hCG- $\alpha$ . Spesifikasi fungsional TSH dimiliki oleh unit  $\beta$ .<sup>14,40</sup> Efek pada tiroid akan terjadi dengan ikatan TSH dengan reseptor TSH (TSHr) di membran folikel. Sinyal selanjutnya terjadi lewat protein G. Dari sinilah terjadi cAMP yang merangsang protein kinase-A untuk ekspresi gen yang penting untuk fungsi tiroid seperti pompa yodium dan *uptake* yodium, oksidasi glukosa, sintesis protein, pembentukan RNA, Tg, pertumbuhan sel tiroid dan TPO, sekresi hormon tiroid, dan sebagainya. Efek klinis terlihat sebagai perubahan morfologi sel, produksi hormon meningkat, folikel dan vaskularisasinya bertambah membentuk gondok, dan metabolisme yang meningkat. T3

intratirotrop mengendalikan sintesis dan keluarnya (mekanisme umpan balik), sedang TRH mengatur glikosilasi, aktivasi dan keluarnya TSH. Beberapa obat bersifat menghambat sekresi TSH, misalnya somatostatin, glukokortikoid, dopamin, agonis dopamin (bromokriptin) juga berbagai penyakit kronik dan akut.<sup>14</sup>

Produksi TSH dipengaruhi oleh hormon tiroid (umpan balik negatif), hormon steroid (glukokortikoid, estrogen dan testosteron), TRH, cAMP, AVP (arginine vasopressin), dan dopamin. TSH yang terikat dengan reseptor TSH di folikel tiroid akan memberikan sinyal yang akhirnya menjadi proses proliferasi dan atau hiperfungsi jaringan tiroid.<sup>14</sup>

Waktu paruh biologis TSH manusia sekitar 60 menit. Sebagian besar TSH mengalami degradasi di ginjal dan sedikit di hati. Sekresi bersifat pulsatif, dan keluaran rata-rata mulai meningkat pada jam 21.00, memuncak pada tengah malam, dan kemudian menurun selama siang hari. Kecepatan sekresi normal adalah sekitar 110 $\mu$ g/hari. Kadar plasma rata-rata adalah 2  $\mu$ U/ml.<sup>40</sup> dengan kisaran antara 0,4 – 4,5  $\mu$ U/ml.<sup>39</sup>

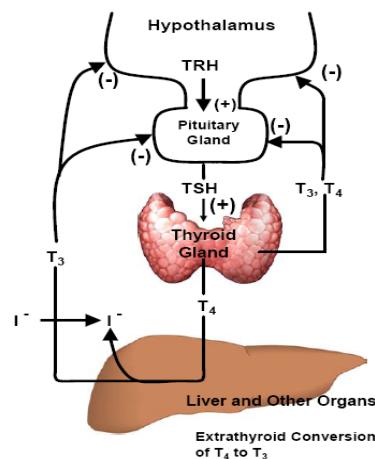
### **2.5.2. Efek TSH pada tiroid**

Bila hipofisis diangkat, maka fungsi tiroid tertekan dan kelenjar mengalami atrofi dan bila diberikan TSH, fungsi tiroid terangsang.<sup>40</sup> TSH akan meningkatkan pengikatan yodida dan yodinasi Tg, meningkatkan penglepasan T3 dan T4 melalui peningkatan hidrolisa Tg, dan menstimulasi pertumbuhan sel-sel tiroid. Sekresi berlebihan TSH menyebabkan pembesaran kelenjar tiroid (goiter).<sup>51</sup>

### **2.5.3. Mekanisme sekresi hormon tiroid**

Mekanisme yang mengatur sekresi tiroid dirangkum dalam Gambar 2.6. Seluruh T4 dan sebagian T3 diproduksi oleh kelenjar tiroid, dan produksinya distimulasi oleh TSH, yang dihasilkan oleh kelenjar pituitari. Sebagian T4 mengalami perubahan menjadi T3 di berbagai jaringan, termasuk di kelenjar pituitari dan hipotalamus. T3 menghambat sekresi TSH dari kelenjar pituitari dan sekresi TRH dari hipotalamus. Mekanisme umpan balik antara T3 dengan TSH ini yang menjaga tingkat produksi hormon tiroid dalam rentang yang sempit.<sup>43</sup>

Jumlah hormon tiroid yang diperlukan untuk mempertahankan fungsi sel normal pada orang yang mengalami tiroidektomi didefinisikan jumlah yang diperlukan untuk mengembalikan TSH plasma menjadi normal. Dengan tingkat akurasi dan kepekaan pemeriksaan modern untuk TSH dan korelasi terbalik yang nyata antara kadar hormon tiroid bebas plasma dan TSH plasma, maka pengukuran TSH sekarang secara luas dianggap sebagai salah satu pemeriksaan fungsi tiroid yang terbaik.<sup>40</sup>



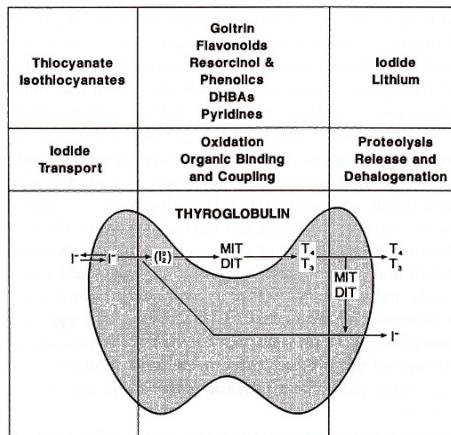
**Gambar 2.6.** Diagram sistem Hipotalamus-Pituitari-Tiroid<sup>43</sup>

## 2.6. Faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap sekresi hormon tiroid

Selain kurangnya asupan yodium, beberapa faktor lain diduga juga berpengaruh terhadap kejadian GAKY, misalnya bahan goitrogen dan berbagai zat gizi yang berpengaruh terhadap metabolisme yodium, seperti seng (Zn), vitamin A, tembaga (Cu), dan selenium (Se).<sup>14,52</sup> Goitrogen adalah zat/bahan yang dapat mengganggu hormonogenesis tiroid sehingga tiroid dapat membesar. Goitrogen dapat dikelompokkan ke dalam tiga kategori berdasarkan cara kerjanya pada metabolisme yodium dalam pembentukan hormon tiroid.<sup>53</sup> Kelompok pertama adalah tiosianat atau senyawa mirip tiosianat yang secara primer menghambat mekanisme transpor aktif yodium ke dalam kelenjar tiroid. Makanan-makanan kaya tiosianat antara lain ubi kayu, jagung, rebung, ubi jalar, dan buncis besar. Kelompok goitrogen kedua adalah kelompok tiourea, tionamid, tioglikosid, bioflavonoid, dan

disulfida alifatik. Kelompok ini bekerja menghambat proses organifikasi yodium dan kopling yodotirosin dalam pembentukan hormon tiroid aktif. Kelompok ini ditemukan dengan konsentrasi tinggi pada berbagai makanan pokok di daerah tropis seperti sorgum, kacang-kacangan, kacang tanah, kubis, bawang merah, dan bawang putih. Kelompok ketiga bekerja pada proses proteolisis dan rilis hormon tiroid. Senyawa terpenting dari kelompok ini adalah yodida. Asupan rumput laut, salah satu organisme yang kaya yodium, secara teratur dan terus menerus dapat menyebabkan terjadinya pembesaran kelenjar gondok dan hipertiroidisme, sebagaimana dilaporkan pada pantai Hokaido Jepang yang dikenal sebagai daerah '*endemic coastal goiter*'.<sup>52,53</sup> Namun, meskipun kubis bersifat goitrogen pada binatang, pada manusia hanya akan bersifat membesarakan gondok bila orang tersebut mengkonsumsi dalam jumlah yang amat besar (sampai 10 kg kol sehari).<sup>14</sup> Gambaran skematis tentang mekanisme kerja senyawa-senyawa goitrogenik tersaji dalam Gambar 2.7.

Defisiensi selenium juga diduga sebagai faktor lingkungan yang berpengaruh terhadap kejadian gondok dan hipotiroidisme.<sup>54</sup> Selenium merupakan zat gizi mikro esensial yang diperlukan tubuh dalam jumlah sangat sedikit, dan mudah menjadi racun dalam jumlah yang lebih besar.<sup>52</sup> Selenium diperlukan dalam proses sintesis, aktivasi dan metabolisme hormon tiroid.<sup>55</sup> Secara garis besar, selenium berfungsi dalam *selenium-dependent enzymes (Glutathion peroxidase)*, yang berfungsi sebagai antioksidan serta katalisator dalam produksi hormon tiroid.<sup>56</sup> Enzim tersebut berperan dalam proses perubahan T4 menjadi T3, sehingga bila terjadi defisiensi selenium akan menyebabkan terjadinya gangguan pembentukan T3 yang pada akhirnya menyebabkan timbulnya gondok. Penelitian Rayman dkk. pada orangtua ( $\geq 60$  tahun) di Inggris, membuktikan adanya hubungan antara status selenium dengan kadar rT4 dan ratio rT3/rT4.<sup>56</sup> Selenium didapat dari berbagai pangan, seperti jeroan ternak, ikan laut dan daging ternak. Kandungan selenium dalam sumber pangan nabati sangat bervariasi, bergantung pada kandungan selenium dalam tanah. Tingkat kebutuhan dan kecukupan selenium di Amerika adalah 70 mcg untuk laki-laki dan 55 mcg untuk wanita, sementara di Indonesia belum ada ketetapan.<sup>52</sup>



**Gambar 2.7.** Mekanisme kerja senyawa goitrogenik yang berasal dari lingkungan<sup>53</sup>

## 2.7. Penyakit-penyakit kelenjar tiroid

Penyakit kelenjar tiroid (gondok) seringkali dikelompokkan menjadi dua golongan besar, pertama yang berkenaan dengan gangguan fungsi atau faalnya, dan kedua berkenaan dengan bentuk atau struktur kelenjarnya. Kelainan fungsi seringkali juga diikuti dengan kelainan bentuk kelenjar.

### 2.7.1. Gangguan Fungsi Kelenjar Tiroid

Secara garis besar terdapat dua jenis gangguan fungsi tiroid, yakni hipotiroidisme dan hipertiroidisme. Kajian tentang masing-masing gangguan fungsi tiroid tersebut sebagai berikut.

#### 2.7.1.1. Hipotiroidisme

Hipotiroidisme adalah suatu keadaan di mana kelenjar tiroid tidak dapat memproduksi hormon (T4 dan T3) cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh.<sup>14,39,57</sup> Gambaran klinis yang menyertai antara lain kelelahan, lesu/lemah, intoleransi dingin, kelambanan dalam bicara dan berfikir, reflek melambat, rambut rontok, kulit kering, berat badan meningkat, gangguan menstruasi, pembesaran tiroid, infertilitas, dan konstipasi.<sup>39,58</sup>

Penyebab hipotiroidisme adalah kelainan/penyakit pada kelenjar tiroid (hipotioridisme primer), kelainan pada hipofisis (hipotiroidisme sekunder) atau kelainan pada hipotalamus (hipotiroidisme tersier).

Secara klinis, sulit dibedakan antara hipotiroidisme sekunder dengan tersier, sehingga kelainan di tingkat hipofisis dan atau hipotalamus disebut sebagai hipotiroidisme sentral. Pada kasus yang jarang, hipotiroidisme dapat disebabkan oleh gangguan respon jaringan target terhadap kerja hormon tiroid akibat mutasi reseptor nuklear TR $\beta$ . Keadaan ini disebut sebagai resistensi hormon tiroid yang ditandai dengan klinis hipotiroidisme, laboratoris kadar hormon tiroid serum tinggi.<sup>58</sup> Etiologi hipotiroidisme secara menyeluruh dapat dilihat pada Tabel 2.4.

**Tabel 2.4.** Etiologi hipotiroidisme <sup>58</sup>

Jenis Hipotiroidisme	Etiologi
1. Primer	<p>a. Pengurangan jaringan tiroid fungsional</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiroiditis autoimun kronis</li> <li>• Hipotiroidisme autoimun reversibel (<i>tiroiditis silent, tiroiditis post-partum, tiroiditis cytokine-induced</i>)</li> <li>• Penyakit infeksi dan infiltratif, tiroiditis sub-akut</li> <li>• Pembedahan dan iradiasi tiroid</li> <li>• Disgenesis tiroid</li> </ul> <p>b. Defek fungsional biosintesis dan penglepasan hormon tiroid</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defek kongenital biosintesis hormon tiroid</li> <li>• Defisiensi dan kelebihan yodium</li> <li>• Obat-obatan: antitiroid, lithium, bahan kimia goitrogenik</li> </ul>
2. Sentral	<p>a. Gangguan fungsi jaringan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor (adenoma hipofisis, kraniofaringoma, meningioma, disgerminoma, glioma, metastasis)</li> <li>• Trauma (pembedahan, radiasi, cedera kepala)</li> <li>• Vaskuler (nekrosis iskemia, perdarahan, aneurisma)</li> <li>• Infeksi (abses, tuberkulosis, sipilis, toksoplasmosis)</li> </ul>

<b>Jenis</b>	<b>Etiologi</b>
<b>Hipotiroidisme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltratif (sarkoidosis, histiositosis, hemokromatosis)</li> <li>• Hipofisis limfositik kronis</li> <li>• Kongenital (hipoplasia hipofisis, displasia septooptik, encefalokel basal)</li> <li>b. Defek fungsional biosintesis dan penglepasan TSH           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutasi gen reseptor TRH, Pit-1</li> <li>• Obat-obatan: dopamin, glukokortikoid, L-tiroksin ‘withdrawal’</li> </ul> </li> </ul>
3.Perifer (Ekstratiroidal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Resistensi hormon tiroid</li> <li>b. Hemangioma infantil masif</li> </ul>

Dari berbagai etiologi hipotiroidisme, defisiensi yodium merupakan penyebab yang utama. Namun, sebaliknya keadaan yodium berlebih juga dapat menyebabkan hipotiroidisme, yang dikenal sebagai *iodide-induced myxedema*. Ambilan yodium anorganik melebihi batas kebutuhan sehari-hari (500-1000 $\mu$ g) akan menghambat organifikasi yodium, dikenal sebagai efek *Wolff-Chaikoff*. Biasanya efek ini dapat teratasi dalam beberapa minggu, namun bila efek ini tidak teratasi, akan terjadi hipotiroidisme. Hipotiroidisme akibat mekanisme ini paling sering terjadi pada tiroiditis kronis autoimun, riwayat tiroiditis sub-akut atau post-partum.<sup>57</sup>

Diagnosis hipotiroidisme diawali dengan mengumpulkan fakta adanya defisiensi hormon tiroid. Pemeriksaan dilakukan melalui penilaian klinis dan biokimiawi. Bila fakta konklusif terdapat hipotiroidisme, maka perlu ditentukan kelainan/penyakit yang menyebabkan keadaan hipotiroidisme tersebut. Secara garis besar, tahapan diagnosis dapat dilakukan sebagai berikut.

Tahap 1. Apakah terdapat hipotiroidisme?

- Evaluasi klinis: lakukan skoring Billewicz atau Zulewski (Tabel 2.5.)
- Evaluasi biokimia: TSH, FT4

Tahap 2. Bila terdapat hipotiroidisme, apakah penyebabnya?

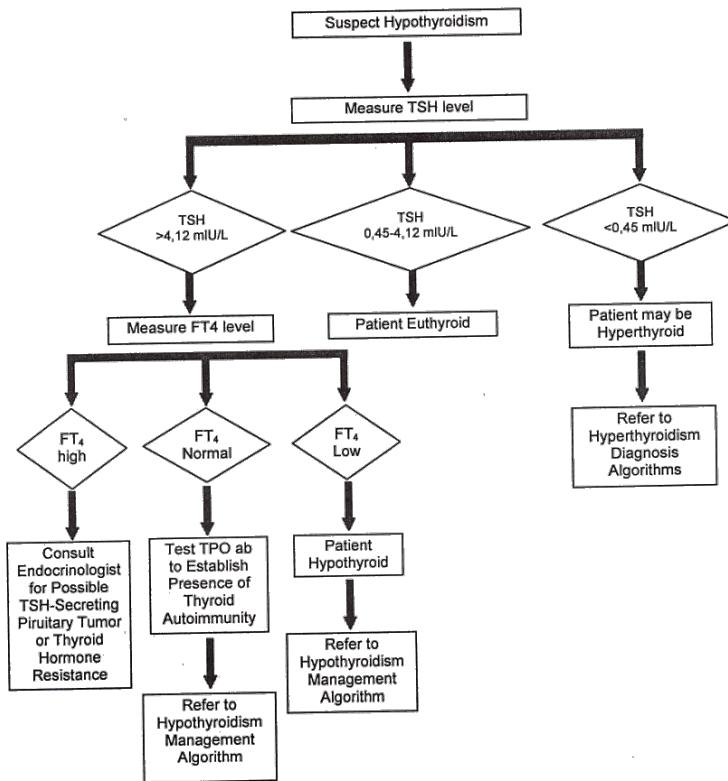
- Evaluasi klinis: anamnesis, goiter, tanda dan gejala klinis lain
- Evaluasi biokimia: antibodi TPO (*Thyroperoxidase*), RAIU

Menurut Razvi et al, dengan adanya kemajuan dalam pemeriksaan kimiawi hormon tiroid, maka indeks Billewicz hanya digunakan untuk menemukan gejala dan tanda hipotiroidisme, dan tidak digunakan untuk menegakkan diagnosis. Indeks Zulewski dapat digunakan untuk evaluasi gejala dan tanda di samping pemeriksaan fungsi tiroid pada hipotiroidisme klinik dan monitor terapi. Indeks Zulewski dapat digunakan untuk membantu evaluasi hipotiroidisme klinik yang nyata, namun tidak banyak membantu untuk hipotiroidisme subklinik.<sup>59</sup> Algoritma diagnosis hipotiroidisme dapat dilihat pada Gambar 2.8.<sup>60</sup>

**Tabel 2.5.** Indeks diagnostik hipotiroidisme menurut Zulewski dkk (Indeks Zulewski)<sup>58</sup>

Dasar penilaian		Skor	
		Ada	Nihil
<b>Gejala-gejala:</b>			
Kurang keringat	Keringat pada ruangan panas atau musim panas	1	0
Suara serak	Suara bicara atau menyanyi	1	0
Parestesi	Perasaan subyektif pasien	1	0
Kulit kering	Kulit kering yang sudah jelas tampak memerlukan terapi	1	0
Konstipasi	Gunakan obat pencahar	1	0
Pendengaran berkurang	Berkurang progresif	1	0
Berat badan naik	Timbangan badan ↑, baju sempit	1	0
<b>Tanda-tanda:</b>			
Pergerakan lambat	Observasi pasien saat membuka baju	1	0
Refleks kaki terlambat	Observasi refleks	1	0
Kulit kasar	Periksa tangan, lengan, siku terdapat kulit menebal	1	0
Edema periorbital	Lekukan tulang pipi kurang jelas	1	0
Kulit dingin	Bandingkan suhu tangan pasien dan pemeriksa	1	0
Jumlah		12	

Dalam klinik jumlah skor ditambah 1, khusus pada wanita <55 tahun. Hipotiroidisme bila skor >5; eutiroidisme skor <3; ragu-ragu skor 3-5



**Gambar 2.8.** Algoritma diagnosis hipotiroidisme<sup>60</sup>

### 2.7.1.2. Hipotiroidisme sub-klinik

Hipotiroidisme sub-klinik adalah sebuah diagnosis biokimiawi, yang ditandai oleh peningkatan kadar TSH dengan kadar FT4 dan FT3 yang normal.<sup>61</sup> Gangguan ini adalah sesuatu yang umum terjadi, dengan prevalensi sekitar 5,8-17,4% tergantung dari umur dan populasi studi.<sup>61</sup> Cooper melaporkan prevalensi di seluruh dunia berkisar antara 1-10%, dengan prevalensi tertinggi pada wanita berusia lebih dari 60 tahun, yakni sekitar 20,0%.<sup>62</sup> Chubb et al mendapatkan prevalensi 8,6% pada wanita penderita diabetes tipe-2<sup>63</sup>, sementara Casey et al mendapatkan prevalensi pada Ibu hamil sebesar 2,3%<sup>64</sup>. Penelitian di Bangladesh mendapatkan prevalensi hipotiroidisme sub-klinik pada wanita dengan infertilitas primer sebesar 6,5% dan 15,0% pada wanita dengan infertilitas sekunder.<sup>33</sup>

Pada WUS, hipotiroidisme sub-klinik dapat mengakibatkan berbagai macam gangguan seperti infertilitas, abortus spontan, hipertensi dan berat bayi lahir rendah, *placental abruption* dan kelahiran pre-term, dan gangguan tumbuh-kembang pada anak yang dikandungnya. Penelitian di Amerika Serikat membuktikan, Ibu hamil dengan hipotiroidisme sub-klinik mempunyai risiko tiga kali untuk mengalami *placental abruption* dan dua kali untuk melahirkan pre-term dibanding kontrol.<sup>65</sup>

### 2.7.1.3. Hipertiroidisme

Hipertiroidisme adalah sindroma klinik yang terjadi karena pemaparan jaringan terhadap hormon tiroid berlebihan. Istilah ini sering disamakan dengan tirotoksikosis, meskipun secara prinsip berbeda. Tirotoksikosis adalah sindroma hipermetabolisme dan hiperaktivitas di sebagian besar tubuh manusia, disebabkan karena kadar FT4 dan atau FT3 meningkat. Hipertiroidisme terjadi karena hiperfungsi kelenjar tiroid dan sekresi berlebihan hormon tiroid dalam sirkulasi, sementara tirotoksikosis dapat disebabkan oleh etiologi yang amat berbeda, bukan hanya yang berasal dari kelenjar tiroid. Tirotoksikosis dapat disebabkan karena tidak terkendalinya produksi hormon pada morbus Graves, struma multinoduler toksik, kelenjar bocor hingga hormon keluar, tiroiditis atau radiasi kelenjar, produksi hormon tidak terkendali dari nodul otonom, karsinoma atau jaringan tiroid ektopik. Apapun penyebabnya, hasil akhir adalah beredaranya hormon tiroid berlebihan sehingga secara patofisiologis perubahan yang terjadi pun serupa.<sup>4</sup>

Penyakit Graves merupakan penyebab utama dan tersering dari tirotoksikosis (80-90%), sedangkan yang disebabkan tiroiditis mencapai 15% dan 5% karena *toxic nodular goiter*. Hipertiroidisme seringkali ditandai dengan produksi hormon T4 dan T3 yang meningkat, namun dalam prosentase kecil (kira-kira 5%) hanya T3 yang meningkat, disebut sebagai tirotoksikosis T3 (banyak ditemukan di daerah dengan defisiensi yodium). *Iodine induced thyrotoxicosis* (IIT) atau *iodine induced hyperthyroidism* (IIH) adalah salah satu komplikasi penanggulangan GAKY. Komplikasi ini umumnya ringan dan *self limiting*, kecuali bila sampai terjadi gangguan kardiovaskuler.<sup>4</sup>

Gejala klinis tirotoksikosis meliputi nervositas, mudah capai, lemah, lesu, keringat berlebihan, tidak tahan hawa panas, tremor, hiperaktivitas, palpasi, nafsu makan bertambah, berat badan turun, dan gangguan menstruasi. Sementara, tanda-tandanya meliputi hiperaktivitas, takikardi, aritmia atrial, hipertensi sistolik, kulit basah halus dan hangat, tremor, eksoftalmus, hiper-refleksi dan kelemahan otot.<sup>4,40</sup>

Pada penyakit Graves, tiroid membesar dan hiperplastik secara difus. Penyakit Graves adalah suatu penyakit otoimun di mana limfosit T yang diaktifkan oleh antigen di tiroid merangsang limfosit B menghasilkan antibodi dalam darah untuk melawan antigen tersebut. Tirotoksikosis menimbulkan beban besar terhadap sistem kardiovaskuler, dan pada beberapa pasien hipertiroidisme, sebagian besar atau bahkan semua gejala akibat gangguan kardiovaskuler.<sup>40</sup>

### **2.7.2. Gangguan Bentuk/Struktur Kelenjar Tiroid**

Seperti telah disebutkan, gangguan fungsi tiroid seringkali diikuti oleh gangguan bentuk atau strukturnya. Gangguan bentuk tiroid pada umumnya berupa pembesaran dan disebut sebagai *goiter* atau struma.<sup>4</sup> Kriteria untuk menyatakan bahwa gondok membesar adalah bila lobus lateral tiroid sama atau lebih besar dari falang akhir ibu jari tangan pasien. Selain adanya pembesaran, gangguan lain yang perlu diperhatikan adalah adanya nodul pada lobus kelenjar tiroid. Penyebab terjadinya gangguan bentuk/struktur tiroid ini bermacam-macam, antara lain TSH-*induced*, bahan goitrogenik, defisiensi yodium, varian gen dalam Tg, TPO, NIS, *signalling* intrasel, keganasan, penyakit autoimun, dan infeksi (tiroiditis).<sup>4</sup>

Penentuan adanya pembesaran tiroid dilakukan melalui berbagai pemeriksaan, baik yang sederhana, dengan inspeksi dan palpasi, maupun dengan menggunakan alat yang lebih canggih seperti USG (*ultrasonography*) dan CT-scan serta MRI (*magnetic resonance imaging*).<sup>4</sup> Untuk kepentingan epidemiologi, pembesaran tiroid diklasifikasikan menjadi beberapa kategori:<sup>45</sup>

- Grade 0 : tidak terlihat maupun teraba gondok;
- Grade 1 : Gondok teraba tetapi tidak terlihat ketika leher dalam posisi normal (tiroid tidak terlihat membesar). Bila ada nodul tetap masuk grade ini, meskipun secara keseluruhan tidak membesar; dan
- Grade 2 : Pembengkakan di leher yang jelas terlihat pada leher dalam posisi normal.

Berdasarkan gangguan bentuk dan fungsinya dikenal beberapa gangguan tiroid, yaitu struma nontoksik (difus dan noduler) dan struma multinodosa toksik. Berikut akan dibahas secara singkat tentang kedua gangguan tersebut.

#### **2.7.2.1. Struma Nontoksik (Difus dan Noduler)**

Struma non toksik adalah pembesaran kelenjar tiroid, baik difus maupun noduler, yang tidak dalam keadaan tirotoksikosis dan tidak berdasarkan proses otoimun atau pun peradangan. Bila prevalensinya pada anak 6-12 tahun lebih dari 10% disebut sebagai struma endemik.<sup>66</sup> Struma noduler adalah pembesaran kelenjar tiroid yang ditandai oleh pertumbuhan berlebihan transformasi struktural/fungsional dari satu atau beberapa daerah di dalam kelenjar tiroid normal. Disebut sebagai struma noduler simpleks bila tidak terdapat disfungsi tiroid, penyakit tiroid otoimun, tiroiditis, atau keganasan.<sup>67</sup>

Struma nontoksik difus atau noduler sering ditemukan, bahkan di daerah bukan defisiensi yodium. Secara fungsional, suatu nodul dapat dikatakan dingin (*cold*), normal atau panas (*hot*), tergantung apakah ambilan radioyodin oleh nodul tersebut menurun, normal atau meningkat pada pemeriksaan sidik tiroid. Sekitar 85% nodul adalah dingin, 10% normal dan 5% panas. Kepentingan kinik dari struma nontoksik, terutama struma noduler, selain masalah kosmetik, lebih penting lagi kemungkinan terjadinya penekanan terhadap struktur vital di sekitarnya, berkembang menjadi tirotoksikosis, bahkan dapat timbul keganasan. Faktor lingkungan dan genetik berperan dalam patogenesis struma nontoksik, baik endemik maupun epikendemik. Faktor lingkungan terpenting adalah defisiensi yodium yang tersebar di seluruh dunia.<sup>66</sup>

Peningkatan masa jaringan tiroid disebabkan terutama oleh replikasi sel yang berlebihan. Pertumbuhan tersebut terutama disebabkan oleh sel-sel folikel tiroid yang baru terbentuk. Berbagai faktor perangsang pertumbuhan tiroid (*Thyroid Growth Stimulating Factors* = TGSF) berperan penting dalam peningkatan jumlah sel folikel. Faktor-faktor tersebut dapat berasal dari sirkulasi darah atau sel stroma tiroid (secara autokrin atau parakrin). TSH merupakan TGSF ekstratiroid utama. Stimulasi TSH penting dalam terbentuknya struma oleh defisiensi yodium. Penurunan ambilan yodium menyebabkan penurunan sekresi T4 dan T3, sehingga terjadi peningkatan sekresi TSH yang merangsang pertumbuhan tiroid.<sup>66</sup>

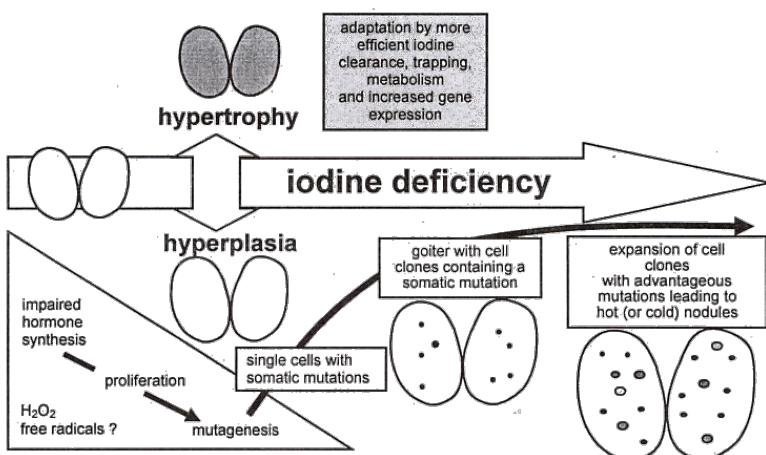
Pembentukan nodul pada struma nontoksik dijelaskan dengan adanya heterogenitas respons pertumbuhan oleh sel-sel tiroid. Pada kelenjar tiroid normal, sensitivitas masing-masing sel di dalam satu folikel terhadap rangsangan pertumbuhan oleh TSH sangat beragam, sehingga respon replikasi dan proliferasi juga sangat beragam dan terbentuk nodul-nodul.<sup>68</sup>

#### **2.7.2.2. Struma Multinodosa Toksik**

Struma multinodosa toksik (SMNT) dan adenoma toksik (AT) adalah manifestasi klinik penyakit tiroid otonom yang paling sering ditemukan. Dalam kondisi otonom ini, hiperfungsi kelenjar tiroid bukan disebabkan oleh rangsang TSH, juga bukan disebabkan oleh pengaruh *autoantibody-receptor* TSH. AT adalah nodul tiroid otonom yang mengalami hiperfungsi, dan pada pemeriksaan *scintigraphy* tampak sebagai *hot nodule*. Sementara SMNT adalah struma tiroid otonom yang mengalami hiperfungsi, dapat secara klinis disertai atau tidak disertai dengan nodul, tetapi pada *scintigraphy* akan tampak *hot nodule* maupun *cold nodule*.<sup>69</sup> Penyakit tiroid otonom ini sering ditemui di daerah defisiensi yodium. Prevalensi makin meningkat pada kelompok usia lanjut dan lebih banyak pada wanita. Risiko tirotoksikosis SMNT lebih besar daripada AT. Diduga bahwa defisiensi yodium yang lama menyebabkan masa kelenjar tiroid bertambah banyak sebagai suatu peristiwa kompensasi.<sup>70</sup> Selain defisiensi yodium, faktor lingkungan lain yang ikut berperan di antaranya merokok dan pajanan radioaktif. Merokok dapat meningkatkan tiosianat dan 2,3 hidroksipiridin yang goitrogen. Pada

defisiensi yodium adanya zat gaoitrogen tiosianat menghambat transpor yodida dan organifikasi, sehingga lebih cepat memicu terjadinya struma.<sup>70,71</sup>

Di daerah defisiensi yodium, prevalensi tiroid otonom sekitar 47% dari semua penyebab hipertiroidisme. Berdasarkan penelitian epidemiologi, di daerah defisiensi yodium prevalensi AT 10%, SMNT 48% dan penyakit Graves ditemukan 40% dari semua hipertiroidisme.<sup>72</sup> Defisiensi yodium yang berlangsung lama memicu mutasi TSHR sehingga mampu menyebabkan nodul tiroid otonom, atau struma eutiroidi. Urutan mekanisme terjadinya tiroid otonom dapat dilihat pada Gambar 2.9.



**Gambar 2.9.** Urutan terjadinya tiroid otonom dan faktor-faktor yang berpengaruh<sup>73</sup>

Penjelasan Gambar 2.9. adalah sebagai berikut:

- Defisiensi yodium yang lama mengakibatkan sintesis hormon tiroksin berkurang, sehingga menyebabkan hiperplasi kelenjar tiroid;
- Hiperplasi kelenjar tiroid menyebabkan masa sel tiroid bertambah sebagai upaya kompensasi;
- Meningkatnya mitosis dan proliferasi sel tiroid, secara langsung akan menyebabkan mutagenesis meningkat, aktivitas radikal bebas/ $H_2O_2$  meningkat (akan mengganggu replikasi DNA), yang akhirnya memicu mutasi TSHR;

- d. Hiperplasi menyebabkan proliferasi dari *clone* epitel tiroid kecil memicu *cascade cAMP* menjadi *overactive* serta memicu otokrin *overactive* (dilihat dari produksi IGF-1 naik).

Salah satu manifestasi klinik tiroid otonom adalah tirotoksikosis subklinik (kadar plasma *free* tiroksin normal, kadar plasma TSH rendah atau tersupresi). Risiko yang mungkin timbul akibat keadaan ini adalah timbulnya penyakit kardiovaskuler karena atrial fibrilasi, serta munculnya osteoporosis karena densitas tulang menurun.<sup>70</sup> Penyebab tirotoksikosis subklinik dikelompokkan menjadi dua yakni penyebab endogen, meliputi penyakit Graves, adenoma tiroid otonom, dan gondok multinoduler; dan penyebab eksogen, meliputi terapi sulih hormon tiroid yang berlebih dan pemberian hormon tiroid untuk supresi.<sup>74</sup>

## Bab 3. Kajian tentang pestisida

Pestisida adalah substansi yang digunakan untuk mencegah atau membunuh hama (*pest*), yakni organisme yang bersaing untuk mendapatkan makanan, mengganggu kenyamanan, atau berbahaya bagi kesehatan manusia. Penggunaan pestisida sudah sangat meluas, berkaitan dengan dampak positifnya, yaitu meningkatnya produksi pertanian dan menurunnya penyakit-penyakit yang penularannya melalui perantaraan makanan (*food-borne diseases*) atau pun vektor (*vector-borne diseases*).<sup>75</sup> Idealnya, pestisida mempunyai efek toksik hanya pada organisme targetnya, yaitu hama. Namun, pada kenyataannya, sebagian besar bahan aktif yang digunakan sebagai pestisida tidak cukup spesifik toksitasnya, sehingga berdampak negatif terhadap kesehatan (manusia).<sup>76</sup> Sampai saat ini, terdapat sekitar 20.000 jenis produk pestisida dengan sekitar 900 jenis bahan aktif yang telah terdaftar, dengan tujuan pemakaian sebagai insektisida, mitisida, herbisida, rodentisida, nematosida, fungisida, fumigan, pengawet kayu, dan pengatur pertumbuhan tanaman (*plant growth regulator*).<sup>75,77</sup>

### 3.1. Jenis pestisida dan efek toksiknya

Secara umum, pestisida dikelompokkan berdasarkan jenis bahan aktifnya (klasifikasi kimia) dan mekanisme kerjanya. Terdapat empat kelompok bahan aktif pestisida yang banyak digunakan, yaitu golongan karbamat, organoklorin, organofosfat, dan piretroin.<sup>75</sup> Kajian secara rinci tentang masing-masing jenis pestisida adalah sebagai berikut.

#### 3.1.1. Karbamat

Karbamat merupakan salah satu golongan insektisida sintetik yang banyak diproduksi dalam 40 tahun terakhir.<sup>77</sup> Toksisitas akut dari insektisida golongan karbamat sangat bervariasi. Dibandingkan dengan golongan organopospat, golongan karbamat ini mempunyai toksitas dermal yang lebih rendah. Spektrum dari karbamat tidak luas sehingga banyak digunakan sebagai insektisida di rumah tangga.<sup>76,78</sup>

Dalam kasus pajanan di lingkungan kerja, absorpsi umumnya terjadi melalui kulit, inhalasi, dan dalam jumlah kecil, melalui oral.<sup>77,79</sup> Mekanisme kerja dari karbamat ini adalah menghambat kerja dari enzim asetilkolinesterase. Gejala dan tanda-tanda gangguan terhadap fungsi enzim kolinesterase akibat keracunan pestisida, secara umum dibagi menjadi dua, yaitu efek muskarinik dan efek nikotinik. Efek-efek muskarinik adalah keringat berlebihan, salivasi, lakisasi, bronkokonstriksi, pinpoint pupil, peningkatan produksi lendir bronkus, kram perut, muntah-muntah dan diare, serta bradikardi. Gejala dan tanda keracunan insektisida golongan karbamat, antara lain lakisasi, salivasi, miosis, konvulsi, dan bisa terjadi kematian. Efek dari karbamat biasanya reversibel dan durasinya singkat.<sup>75-78</sup>

### 3.1.2. Organoklorin

Pestisida golongan organoklorin terdiri dari pestisida dengan berbagai struktur kimia, yaitu (1) senyawa *cyclodiene*, seperti aldrin, dieldrin, endrin, heptachlor, isodrin, endosulfane, dan chlordane, (2) senyawa *halogenated aromatic*, seperti DDT, *kelthane*, *metoxychlor*, *chlorbenzylate*, dan *chlorpenesin*, (3) *cycloparaffins*, seperti *hexachlorcyclohexane* atau *benzene hexachloride* (BHC), dan *lindane*, dan (4) *chlorinated terpenes*, seperti *polychlorcamphenes* dan *polychloropinenes*.<sup>77</sup>

Pada umumnya, pestisida golongan ini dalam bentuk padat dan menggunakan air atau pelarut organik sebagai sebagai pelarut. Larutan pestisida organoklorin tahan terhadap pengaruh udara, cahaya, panas, dan karbondioksida. Pestisida organoklorin tidak rusak oleh asam kuat, namun dengan basa, pestisida ini menjadi tidak stabil dan akan mengalami deklorinasi. Senyawa organoklorin banyak dipakai di bidang pertanian, kehutanan, dan kesehatan masyarakat. Di bidang pertanian, pestisida ini digunakan sebagai insektisida, askarisida, dan fumigan. Sebagian lagi, digunakan dalam proses pemberian dan sebagai rodentisida. Di bidang kesehatan masyarakat, pestisida organoklorin berperan dalam eradikasi penyakit-penyakit parasit, seperti malaria.<sup>76,77</sup>

Organoklorin masuk ke dalam tubuh melalui udara pernafasan (inhalasi), saluran pencernaan, dan absorpsi melalui kulit. Bila digunakan dalam bentuk serbuk, absorpsi melalui kulit tidak terlalu

berbahaya, namun ketika digunakan sebagai larutan dalam minyak atau pelarut organik, toksisitasnya meningkat. Metabolismenya di dalam sel melibatkan berbagai mekanisme, seperti oksidasi dan hidrolisis. Senyawa ini mempunyai kemampuan untuk menembus membran sel yang cukup kuat, dan tersimpan di dalam jaringan lemak tubuh. Karena sifat lipotropiknya, senyawa ini tersimpan di dalam sel-sel yang banyak mengandung lemak, seperti pada susunan saraf pusat, hati, ginjal, dan otot jantung. Di dalam organ-organ ini, senyawa organoklorin merusak fungsi dari sistem enzim dan menghambat aktivitas bikokimia sel. Senyawa organoklorin mengalami eliminasi dari dalam tubuh melalui ginjal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 7,8% aldrin, 7,7% dieldrin, dan 9,3% lindane diekskresikan pada hari ke-5 setelah terjadinya penetrasi dari zat-zat tersebut melalui kulit. Waktu paruh dari dieldrin dalam darah para pekerja yang terpajan diperkirakan sekitar 0,73 tahun.<sup>77</sup>

### **3.1.3. Organofosfat**

Organofosfat merupakan jenis pestisida yang paling banyak digunakan. Lebih dari 100 senyawa organofosfat telah dikenal dan digunakan di berbagai negara di dunia. Dibanding organoklorin, degradasi dari senyawa ini di lingkungan jauh lebih cepat, yaitu hanya beberapa bulan, sementara senyawa organoklorin dapat mencapai beberapa tahun.<sup>77,78</sup>

Struktur kimia dari senyawa organofosfat bervariasi, dengan nama umum atau nama pestisida yang berbeda-beda. Pestisida golongan ini tersedia dalam bentuk bubuk, cairan konsentrat, atau granul. Semua bentuk tersebut mudah mengalami hidrolisis dan oksidasi. Kelembaban dan sinar matahari berperan penting dalam proses transformasi secara alamiah.<sup>76,77</sup>

Sebagian besar pestisida golongan organofosfat digunakan sebagai insektisida, dan sebagian lagi digunakan sebagai fungisida, herbisida, atau ratisida. Pajanan terhadap manusia bisa terjadi melalui hidung, kulit atau mulut. *Uptake* melalui kulit mungkin lebih banyak, karena sifat lipofilik dari senyawa ini. Biotransformasi terjadi melalui tiga reaksi utama, yakni oksidasi, hidrolisis, dan reaksi transferase. Efek toksik pestisida golongan organofosfat terjadi melalui tiga reaksi utama, yaitu: hambatan terhadap aktivitas enzim kolinesterase;

hambatan terhadap *neuropathy target esterase* (NTE) dan terjadinya neuropati secara lambat; dan penglepasan dari gugus alkil yang terikat pada atom fosfat dan terjadinya alkilasi dari makromolekul termasuk RNA dan DNA.<sup>77,78</sup>

*Chlorpyrifos* {O, O-diethyl-O (3, 5, 6-trichloro-2-pyridinyl)-phosphorothionate}, dengan nama komersial Dursban dan Lorsban, merupakan salah satu jenis pestisida golongan organofosfat yang paling banyak digunakan.<sup>80,81</sup> *Chlorpyrifos* dapat masuk ke dalam tubuh melalui saluran pencernaan, kulit atau inhalasi. *Chlorpyrifos* mengalami bioaktivasi menjadi *chlorpyrifos oxon* di hati melalui sitokrom *P-450 mediated desulfuration* dan kemudian mengalami hidrolisis menjadi diethylphosphate dan 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCP), yang merupakan metabolit dan hasil pemecahan *chlorpyrifos* utama di lingkungan.<sup>82</sup>

Waktu paruh biologis *chlorpyrifos* relatif pendek, yakni sekitar 18 jam di plasma dan 62 jam di jaringan lemak, namun karena penggunaannya yang sangat luas, metabolit *chlorpyrifos* sering ditemukan pada jaringan tubuh manusia. Ekskresi *chlorpyrifos* terutama melalui urin. *Chlorpyrifos oxon* merupakan metabolit aktif yang menyebabkan efek toksik, karena berikatan secara irreversibel dengan *acetylcholinesterase* sehingga terjadi stimulasi kolinergik yang berlebihan pada sistem saraf dan *neuro-muscular junctions*. *Chlorpyrifos* termasuk pestisida kategori II dengan LD<sub>50</sub> oral pada tikus berkisar antara 82-270 mg/kg.<sup>82</sup> Dosis oral (mg/kg) di mana efek belum terlihat adalah 0,1/1 month.<sup>77</sup>

Tanda-tanda klinis keracunan akut berkaitan dengan stimulasi kolinergik yang berlebihan, seperti kelelahan, muntah-muntah, mual, diare, sakit kepala, penglihatan kabur, salivasi, berkeringat banyak, kecemasan, gagal nafas dan gagal jantung. Sementara keracunan kronis ditandai dengan adanya tanda-tanda kolinergik dan penurunan aktivitas enzim kolinesterase di plasma, sel darah merah dan otak.<sup>82</sup>

### 3.1.4. Piretroid

Secara alamiah *pyrethrins* merupakan konstituen dari ekstrak bunga *Pyrethrum cinerariae* dan spesies sejenis lainnya. Senyawa aktifnya adalah *pyrethrin I* dan *II*, *cinerin I* dan *II*, dan *jasmolin I* dan *II*, yang merupakan ester dari tiga alkohol, *pyrethrolone*, *cinerolone*,

dan *jasmolone*, dengan asam *chrysanthemic* dan *pyrethric*. Sejak tahun 1973, senyawa yang sama telah dibuat dengan nama umum piretroid dan lebih dari 1000 jenis piretroid telah diproduksi. Karena sifat toksiknya terhadap mamalia yang sangat rendah dibanding pestisida jenis lain, piretroid banyak digunakan sebagai bahan aktif dari produk insektisida yang ada di pasaran.<sup>77</sup>

Piretroid pada umumnya mengalami metabolisme pada mamalia melalui proses hidrolisis, oksidasi dan konjugasi. Tidak ada kecenderungan untuk terjadinya akumulasi pada jaringan akibat pajanan terhadap piretroid. Piretroid bersifat racun terhadap jaringan saraf, yakni dengan cara mempengaruhi permeabilitas membran terhadap ion, sehingga mengganggu impuls saraf.<sup>76,77,79</sup>

**Tabel 3.1.** Jenis-jenis pestisida yang banyak digunakan menurut bahan aktif dan mekanisme kerjanya<sup>75,76</sup>

Klasifikasi Kimia	Mekanisme Kerja	Contoh
Karbamat	Menghambat kerja enzim asetilkholinesterase sehingga mengganggu fungsi sistem saraf	Carbaryl Aldicarb Maneb Propoxur (Baygon)
Organoklorin	Depolarisasi membran saraf sehingga mengganggu fungsi sistem saraf	DDT Lindane Chlordane Chlordecone
Organofosfat	Menghambat kerja enzim asetilkholinesterase sehingga mengganggu fungsi sistem saraf	Parathion Malathion Diazinon Chlorpyrifos
Piretroid	Mengganggu permeabilitas membran saraf untuk transpor ion-ion sodium sehingga mengganggu sistem saraf	Deltametrin Permethrin Fenvalerate

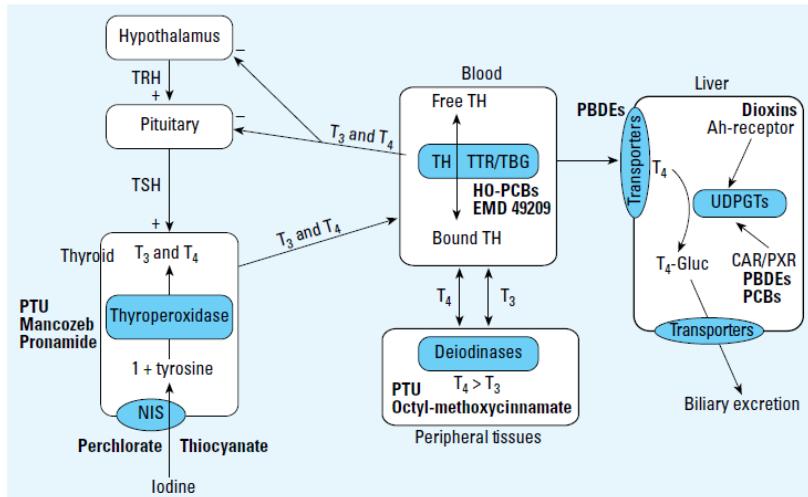
## Bab 4. Pestisida sebagai EDCs/TDCs

Berkaitan dengan temuan kasus gondok maupun hipotiroidisme yang tinggi di daerah yang asupan iodumnya cukup, beberapa bahan kimia di lingkungan (*xenobiotics*) diduga sebagai penyebabnya. *United States Environmental Protection Agency* (EPA) memberi istilah EDCs (*endocrine-disrupting compounds*) untuk mendeskripsikan senyawa-senyawa kimia di lingkungan yang mengganggu sintesis, sekresi, transport, metabolisme, aksi pengikatan, dan eliminasi dari hormon-hormon dalam tubuh yang berfungsi menjaga keseimbangan (homeostasis), reproduksi, dan proses tumbuh-kembang.<sup>17</sup> Sementara Crofton, memberikan sebutan TDCs (*thyroid disrupting chemicals*), untuk bahan-bahan kimia di lingkungan yang mengganggu struktur atau fungsi kelenjar tiroid, mengganggu sistem pengaturan enzim yang berhubungan dengan keseimbangan hormon tiroid, dan mengubah sirkulasi dan kadar hormon tiroid di jaringan.<sup>38</sup> Beberapa bahan kimia yang tergolong EDCs/TDCs, antara lain *polychlorinated biphenyls* (PCBs), *dioxin*, plastik [*bisphenol A* (BPA)], *plasticizers (phthalate)*, pestisida [*mancozeb*, *methoxychlor*, *chlorporfifos*, *dichlorodiphenyltrichloroethane* (DDT)], dan fungisida (*vinclozolin*).<sup>17,38,83</sup>

Beberapa teori menerangkan, pajanan pestisida, baik dari golongan organoklorin maupun organosfosfat, dapat menekan sintesis hormon tiroid. Pestisida mengganggu proses sintesis hormon tiroid melalui beberapa mekanisme, yaitu: pertama, mengganggu reseptor TSH (TSH-r) di kelenjar tiroid, sehingga TSH yang akan memacu sintesis hormon tiroid tidak dapat masuk ke dalam kelenjar, dan berdampak pada terhambatnya sintesis hormon tiroid<sup>19</sup>; kedua, pestisida menghambat kerja enzim deiodinase tipe 1 (D1), yang berfungsi mengkatalis perubahan T<sub>4</sub> menjadi T<sub>3</sub> (bentuk aktif hormon dalam tubuh)<sup>84</sup>; ketiga, karena kemiripan struktur kimia dari pestisida dengan hormon tiroid, hal ini menyebabkan terjadinya persaingan dalam pengikatan oleh reseptor hormon tiroid (TH-r) di sel target<sup>19</sup>; dan keempat, pestisida diduga memacu kerja dari enzim D3, yang mengkatalis perubahan T<sub>4</sub> menjadi rT<sub>3</sub> (bentuk inaktif hormon tiroid), sehingga tubuh merasakan kekurangan bentuk aktif hormon tiroid (T<sub>3</sub>).<sup>19,85</sup>

Teori lain menjelaskan bahwa pajanan pestisida golongan organofosfat dapat menghambat sistem endokrin melalui jalur pituitari-tiroid dan pituitari-adrenal.<sup>86,87</sup> Kolinesterase yang rendah merupakan indikator tidak langsung yang banyak digunakan untuk memonitor adanya pajanan pestisida golongan organofosfat.<sup>88</sup> Pestisida golongan organofosfat yang masuk ke dalam tubuh melalui kulit, selaput lendir mata, saluran cerna, maupun udara pernafasan akan berikatan dan menghambat aktivitas enzim asetilkolinesterase (AChE), yang kemudian menghambat aktivitas neurotransmitter yaitu asetilkolin (ACh).<sup>89</sup> AChE merupakan enzim yang terutama terdapat di sistem saraf dan di *motor end-plate* jaringan tulang-otot. Ketika AChE dihambat oleh inhibitor kolinesterase, ACh akan terakumulasi di sinap sehingga akan terjadi stimulasi berlebihan (overstimulasi) sistem parasimpatis dan terjadi stimulasi sistem adrenal.<sup>90,91</sup> Proses tersebut yang menyebabkan terjadinya gangguan terhadap sistem hipotalamus-pituitari-tiroid.<sup>92</sup> Penelitian membuktikan bahwa pajanan pestisida golongan organofosfat berpengaruh terhadap fungsi tiroid melalui beberapa jalur, yaitu penekanan terhadap TSH, T<sub>4</sub> maupun T<sub>3</sub>.<sup>93,94</sup> Klorpirifos, salah satu bahan aktif insektisida yang paling banyak digunakan di lokasi penelitian, terbukti merupakan bahan kimia yang tergolong EDCs.<sup>17</sup> Penelitian membuktikan klorpirifos mengganggu sistem keseimbangan tiroid-adrenal, baik pada manusia maupun model binatang.<sup>95,96</sup> Sementara, *mancozeb*, bahan aktif fungsida yang banyak digunakan, dapat mengganggu sintesis hormon tiroid melalui hambatan terhadap kerja enzim tiroperoksidase.<sup>38</sup>

Secara skematis, jalur terjadinya gangguan fungsi tiroid akibat pajanan TDCs digambarkan pada Gambar 1 berikut berikut.



**Gambar 4.1.** Jalur terjadinya gangguan fungsi tiroid akibat pajanan TDCs<sup>97</sup>

Penelitian pada binatang membuktikan adanya penurunan kadar T<sub>4</sub> dan T<sub>3</sub> serta peningkatan kadar TSH pada tikus yang diberi pajanan pestisida golongan organofosfat.<sup>98</sup> De Angelis, et al. membuktikan bahwa pajanan klorpirifos dalam dosis rendah selama empat hari menurunkan kadar T<sub>4</sub> dan menyebabkan terjadinya pembesaran kelenjar tiroid.<sup>86</sup>

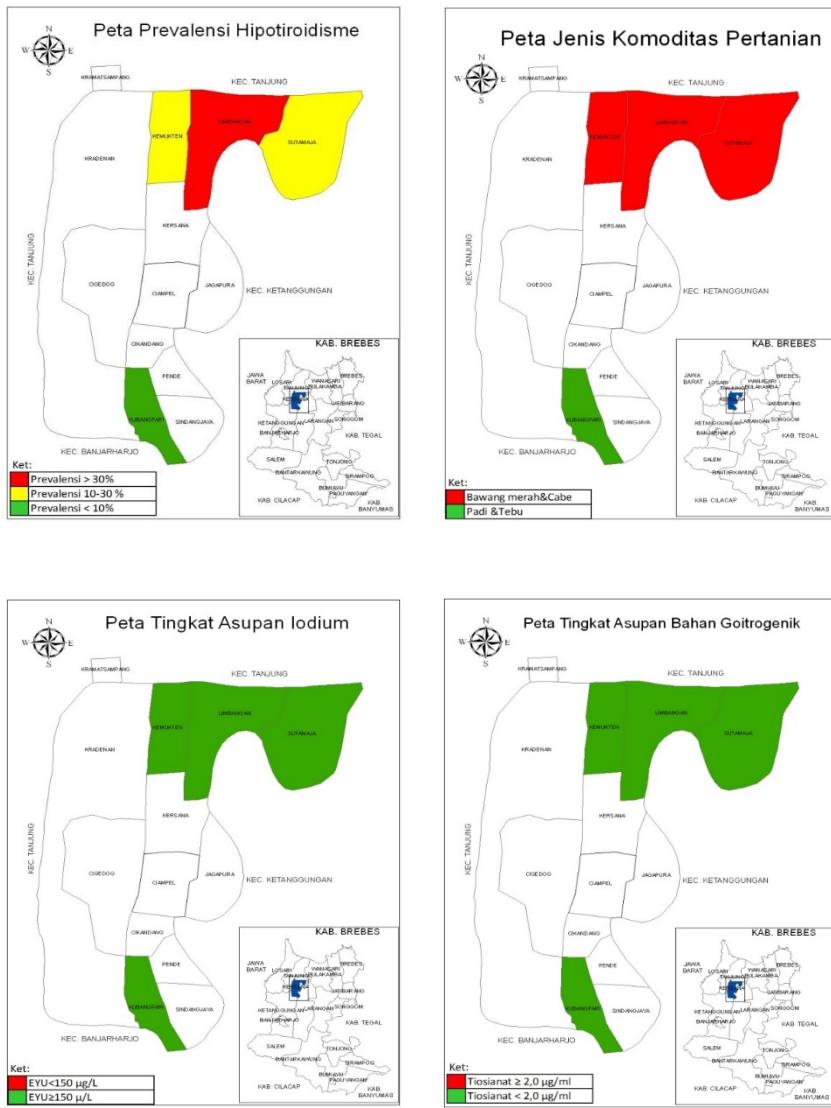
Penelitian di Denmark menunjukkan adanya peningkatan kadar TSH petani sebesar 32% pada musim tanam, di mana terjadi peningkatan pemakaian pestisida.<sup>99</sup> Penelitian di Kanada membuktikan adanya hubungan antara pemakaian insektisida golongan organoklorin *chlordan* (OR-adj=1,3; 95%CI=0,99-1,7); fungisida *benomyl* (OR-adj=3,1; 95%CI=1,9-5,1) dan mancozeb (OR-adj=2,2; 95%CI=1,5-3,3); dan herbisida *paraquat* (OR-adj=1,8; 95%CI=1,1-2,8), dengan kejadian hipotiroidisme pada wanita di daerah pertanian.<sup>100</sup> Penelitian di Mexico membuktikan adanya peningkatan kadar TSH pada penyemprot yang menggunakan fungisida jenis *Ethylenebis dithiocarbamate*, namun tidak didapatkan adanya peningkatan kadar T<sub>4</sub>.<sup>101</sup> Penelitian Sukati, et al. di Magelang menyimpulkan bahwa WUS yang kadar kolinesterasenya rendah (<3,6 kU/L) mempunyai risiko 10,4 kali untuk menderita hipotiroidisme (FT<sub>4</sub><0,79 ng/L). Namun, penelitian ini dilakukan di daerah endemis gondok dengan tingkat

asupan yodium rendah mencapai 50,6% dan pajanan pestisida diduga berasal dari konsumsi sayuran yang tercemar.<sup>102</sup>

Penelitian Suhartono yang dilakukan pada tahun 2009 di kecamatan Kersana, kabupaten Brebes mendapatkan prevalensi hipotiroidisme pada wanita usia subur (kadar TSH>4,5  $\mu$ IU/mL) mencapai 22,6%,<sup>35</sup> suatu angka yang tinggi bila dibandingkan hasil penelitian di tempat lain. Hampir semua (47 dari 48 atau 97,9%) temuan hipotiroidisme di lokasi penelitian adalah hipotiroidisme sub-klinik (HSK), yaitu adanya peningkatan kadar TSH, namun kadar FT4 masih dalam kisaran normal. Cooper menyebutkan bahwa prevalensi HSK di seluruh dunia berkisar antara 1-10%, dengan prevalensi tertinggi pada wanita usia lebih dari 60 tahun.<sup>62</sup> Penelitian di Colorado mendapatkan prevalensi pada wanita usia 18-35 tahun sebesar 4-5%.<sup>103</sup> Penelitian di Bangladesh mendapatkan prevalensi HSK sebesar 6,5% pada wanita dengan infertilitas primer dan 15,0% pada wanita dengan infertilitas sekunder.<sup>104</sup> Penelitian di Kabupaten Magelang mendapatkan WUS dengan kadar FT<sub>4</sub><0,79 ng/L mencapai 29,8%, namun penelitian dilakukan di daerah endemis gondok, dengan temuan asupan iodium kurang mencapai 50,6%.<sup>102</sup> Hartono mendapatkan prevalensi hipotiroidisme pada ibu hamil di daerah dengan defisiensi yodium sebesar 10,3%, sementara di daerah dengan iodium cukup sebesar 1,2%.<sup>105</sup> Penelitian yang dilakukan di lima kota besar di Indonesia, yaitu Jakarta, Bandung, Semarang, Surabaya, dan Malang mendapatkan prevalensi hipotiroidisme pada ibu hamil dan ibu post-partum yang sangat rendah, yaitu hanya 0,5%.<sup>106</sup>

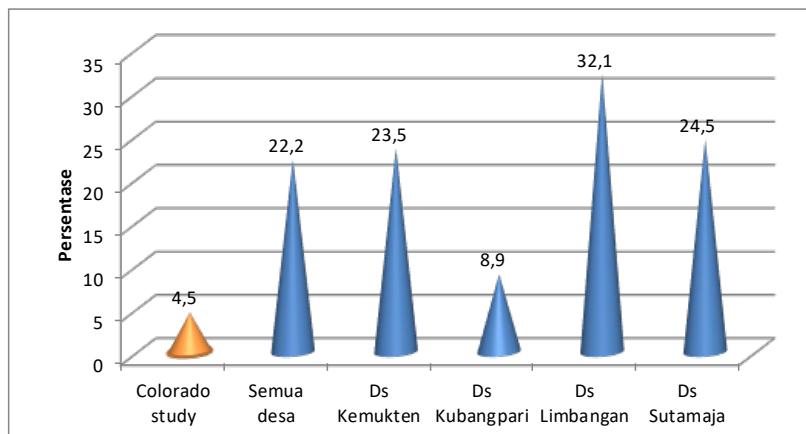
Penelitian di kabupaten Brebes tahun 2009 dilakukan di empat desa yang merupakan kawasan pertanian, yakni desa Limbangan, Kemukten, Sutamaja, dan Kubangpari. Bila dikaji per desa, didapatkan suatu temuan menarik, yaitu adanya perbedaan prevalensi hipotiroidisme yang cukup tajam antar desa, khususnya antara desa Kubangpari dengan tiga desa lainnya. Prevalensi hipotiroidisme tertinggi ditemukan di desa Limbangan (32,1%), sementara yang terendah di desa Kubangpari (8,9%). Desa Limbangan merupakan salah satu desa dengan tingkat penggunaan pestisida yang paling tinggi di wilayah kecamatan Kersana, karena sebagian besar komoditas pertanian di desa tersebut adalah bawang merah dan cabe. Kedua jenis tanaman tersebut membutuhkan intensitas penyemprotan pestisida

yang sangat tinggi, yakni sekitar dua kali seminggu, bahkan bisa dua hari sekali pada musim penghujan. Jenis tanaman bawang merah juga merupakan komoditas utama di desa Kemukten dan Sutamaja, dua desa dengan prevalensi hipotiroidisme yang juga cukup tinggi, yaitu 23,5% dan 24,5%. Sementara, di desa Kubangpari, komoditas pertanian terbanyak adalah padi dan tebu, yang intensitas penyemprotannya relatif jarang, yakni sekitar sebulan sekali. Dari temuan tersebut, penulis berasumsi bahwa terdapat perbedaan tingkat pajanan pestisida antara WUS di desa Limongan, Kemukten dan Sutamaja dengan WUS di desa Kubangpari, yang berdampak terhadap terjadinya perbedaan prevalensi hipotiroidisme pada WUS di keempat desa tersebut. Gambar 4.2. menunjukkan adanya perbedaan prevalensi dan jenis komoditas pertanian antar desa, khususnya antara desa Kubangpari dengan tiga desa lainnya. Sementara untuk tingkat asupan yodium dan tiosianat, tidak terlihat perbedaan antar desa. Temuan ini makin memperkuat keyakinan bahwa perbedaan prevalensi hipotiroidisme terjadi karena adanya perbedaan tingkat penggunaan pestisida antar desa.



**Gambar 4.2.** Peta sebaran hipotiroidisme, jenis komoditas pertanian, tingkat asupan yodium, dan tingkat asupan tiosianat<sup>107</sup>

Gambar 4.3. memperlihatkan adanya perbedaan prevalensi hipotiroidisme antar desa dan dibandingkan dengan hasil penelitian di Colorado.



**Gambar 4.3.: Perbedaan prevalensi hipotiroidisme antar desa dan perbandingannya dengan hasil penelitian di Colorado disajikan pada Gambar 4.3<sup>107</sup>**

Studi pada Ibu hamil di beberapa desa di kabupaten Brebes mendapatkan prevalensi hipotiroidisme sub-klinik (kadar TSH $>4,5 \mu\text{IU/mL}$ ) sebesar 9,7%.<sup>108</sup> Studi *case-control* yang kami lakukan membuktikan bahwa WUS dengan riwayat pajanan pestisida berisiko 3,3 kali untuk menderita hipotiroidisme dibanding WUS yang tidak ada riwayat pajanan pestisida.<sup>22</sup> Beberapa hasil penelitian pada WUS dan Ibu hamil di kabupaten Brebes ini perlu mendapatkan perhatian, mengingat dampak hipotiroidisme pada ibu hamil terhadap luaran kehamilannya. Sebuah kajian sistematis dan meta-analisis membuktikan ibu hamil dengan hipotiroidisme sub-klinik berisiko dua kali untuk mengalami keguguran, 2,1 kali untuk lepasnya plasenta (*placental abruption*), dan 2,6 kali untuk kematian bayi (*neonatal death*) dibanding dengan ibu hamil yang hormon tiroidnya normal (*euthyroid*).<sup>109</sup> Sementara, penelitian kohort tiga tahun membuktikan, anak yang dilahirkan oleh Ibu dengan kadar FT-4 di trimester 1 kehamilan ‘rendah’ (kurang dari 10 persentil) berisiko mengalami keterlambatan dalam perkembangan fungsi mental dan motorik di usia 1-2 tahun, namun bila pada usia kehamilan selanjutnya (di trimester 2

dan 3) fungsi tiroidnya membaik (FT-4 meningkat), maka gangguan perkembangan tersebut tidak akan terjadi (Pop et al 2003). Hasil dari beberapa penelitian ini mengindikasikan perlunya diberlakukan prosedur tetap (protap) pemeriksaan fungsi tiroid pada Ibu hamil di area pertanian, terutama terkait dampak hipotirodisme terhadap gangguan pertumbuhan dan perkembangan janin/anak, yang akan mempengaruhi kualitas sumberdaya manusia di masa mendatang.

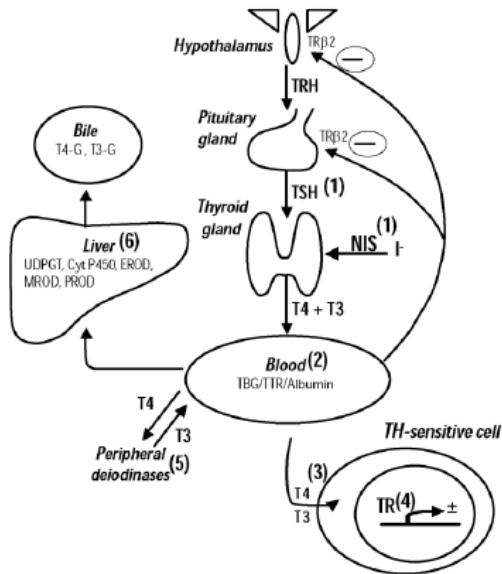
Penelitian kami terbaru di kabupaten Brebes juga membuktikan adanya pengaruh pajanan pestisida terhadap tumbuh-kembang anak, yaitu faktor risiko kejadian gangguan perkembangan anak<sup>110</sup>, kejadian stunting<sup>111</sup>, dan kejadian BBLR.<sup>112</sup> Berdasarkan beberapa hasil penelitian tersebut, terdapat kemungkinan dampak pajanan pestisida terhadap fungsi hormon lain, yaitu *insuline-like growth factor-1* (IGF-1), yang juga berperan penting dalam proses tumbuh-kembang anak.<sup>113</sup>

Teori lain yang dikembangkan untuk menjelaskan pengaruh dari beberapa polutan di lingkungan terhadap fungsi tiroid adalah adanya mekanisme hambatan transport yodida ke dalam sel tiroid, sehingga sintesis T4 dan T3 terhambat. Secara fisiologis, transport yodida ke dalam sel tiroid terjadi dengan bantuan suatu ikatan protein spesifik, *Natrium Iodide Symporter* (NIS). Adanya pajanan terhadap beberapa polutan lingkungan, seperti perklorat, dan beberapa logam berat, seperti Pb, merkuri, atau kadmium, akan menyebabkan inhibisi (hambatan) terhadap transport yodida, karena polutan-polutan tersebut mempunyai afinitas yang lebih kuat terhadap NIS.<sup>43,114</sup>

Penelitian Guven et al menunjukkan adanya pengaruh dari pestisida golongan organophosphat terhadap fungsi tiroid, berupa supresi terhadap TSH, tiroksin dan triyodotironin.<sup>93</sup> Secara patofisiologi, penekanan tersebut terjadi melalui hambatan pengikatan tiroksin oleh hepatosit dan hambatan perubahan dari tiroksin menjadi triyodotironin. Faktor dalam sirkulasi, seperti sitokin, kemungkinan juga berpengaruh terhadap kadar hormon tiroid. Kondisi semacam ini disebut sebagai ‘*sick euthyroid syndrome*’.<sup>115</sup> Obat-obatan juga dapat berdampak terhadap sistem tiroid pada semua tahap dari aksis hipotalamus-pituitari-tiroid, misalnya pada sistem transport, metabolisme dan ekskresi dari T4 dan derivat-derivatnya.<sup>116</sup> Selmanoglu et al membuktikan bahwa pajanan terhadap fungisida sistemik, karbendazim, yang terjadi terus menerus (sub-kronik) dapat

menyebabkan kerusakan pada kelenjar tiroid, paratiroid, dan adrenal.<sup>117</sup>

Boas et al mengelompokkan pengaruh (mekanisme kerja) dari polutan di lingkungan terhadap fungsi tiroid menjadi enam, Gambaran secara skematis pengaruh polutan di lingkungan terhadap fungsi tiroid dapat dilihat pada Gambar 5.1.



**Gambar 4.4.** Mekanisme kerja bahan toksik di lingkungan pada aksis Hipotalamus-Pituitari-Tiroid<sup>19</sup>

## Bab 5. Kesimpulan

Berdasarkan uraian di Bab 1 sampai dengan Bab 4, maka dapat disimpulkan bahwa pajanan pestisida merupakan faktor risiko gangguan fungsi tiroid, khususnya hipotiroidisme, sehingga pestisida digolongkan sebagai TDCs. Secara patofisiologis, terjadinya gangguan fungsi tiroid akibat pajanan pestisida dapat dijelaskan dengan beberapa teori, sebagai berikut:

1. Mengganggu sistem hipotalamus-pituitari-tiroid, karena pajanan pestisida, khususnya golongan organofosfat, menghambat aktivitas enzim asetilkolinesterase (AChE), yang kemudian menghambat aktivitas neurotransmitter, yaitu asetilkolin (ACh) dan menyebabkan mekanisme umpan balik (*feedback mechanism*) dalam sintesis hormon tiroid tidak berjalan normal
2. Mengganggu sintesis dan metabolisme hormon tiroid, yaitu:
  - a. Mengganggu fungsi *sodium iodide symporter* (NIS), yang berfungsi dalam pengikatan/penyerapan (*uptake*) yodium oleh kelenjar tiroid
  - b. Mengganggu fungsi enzim TPO yang berperan mengoksidasi dan mengikatkan iodine pada tirosin, saat sintesis hormon tiroid
  - c. Mengganggu reseptor TSH di kelenjar tiroid
3. Mengganggu metabolisme hormon tiroid di dalam darah dan jaringan perifer, antara lain:
  - a. Menghambat kerja enzim D1, yang berfungsi mengkatalisis perubahan T4 menjadi T3 (bentuk aktif hormon tiroid)
  - b. Kemiripan struktur kimia antara pestisida dengan hormon tiroid, sehingga terjadi persaingan pengikatan oleh reseptor hormon tiroid di sel target
  - c. Memacu kerja enzim D3, yang berfungsi sebagai katalisator perubahan T4 menjadi rT3 (bentuk inaktif hormon tiroid)

Hasil kajian tentang pestisida sebagai TDCs ini diharapkan dapat membuka wawasan kita semua, tentang kemungkinan adanya peran lingkungan yang lain, tidak hanya asupan iodium rendah, sebagai ‘penyebab’ permasalahan gangguan fungsi tiroid di Indonesia, khususnya di area pertanian, yaitu pajanan pestisida. Upaya

penanganan permasalahan gondok dengan suplementasi iodium untuk daerah endemis, khususnya di area dataran tinggi, masih perlu dilanjutkan, namun program penanggulangan khusus, sesuai kondisi setempat (*local specific*), perlu diprioritaskan. Upaya mengurangi penggunaan pestisida dalam kegiatan pertanian adalah alternatif terbaik, namun hal tersebut tidak mudah, karena para petani sudah sangat tergantung terhadap bahan kimia tersebut untuk menjamin tingkat produktivitas tanamannya. Remediasi atau upaya teknis untuk mengurangi cemaran pestisida di lingkungan, mengurangi keterlibatan kaum wanita, khususnya WUS dan Ibu hamil, serta anak dalam kegiatan pertanian yang berisiko terpajan pestisida juga merupakan solusi yang dapat ditawarkan.

Penelitian lanjutan untuk membuktikan dampak pestisida dan bahan toksik di lingkungan yang lain (*xenobiotics*) terhadap berbagai permasalahan kesehatan masyarakat, seperti *stunting*, kematian Ibu, obesitas, bahkan penyakit *syndrome metabolic* lainnya (hipertensi, kencing manis) masih sangat terbuka untuk dilakukan.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology. 2nd ed. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.96022-7
2. Mullur R, Liu Y, Brent G. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94:355-382. doi:10.1152/physrev.00030.2013
3. World Health Organization. Goitre as a Determinant of the Prevalence and Severity of Iodine Deficiency Disorders in Populations. Geneva; 2014. <http://www.who.int>.
4. Djokomoeljanto R. Buku Ajar Tiroidologi Klinik. 1st ed. (Djokomoeljanto R, ed.). Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2007.
5. Ross D, Burch H, Cooper D, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi:10.1089/thy.2016.0229
6. Chaker L, Bianco A, Jonklaas J, Peeters R. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-1562. doi:10.1016/S0140-6736(17)30703-1.Hypothyroidism
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Thyroid Disease : Assessment and Management.; 2019. [www.nice.org.uk/guidance/ng145](http://www.nice.org.uk/guidance/ng145).
8. Darmowidjojo B, Antika L. Subclinical Thyroid Dysfunction: Diagnosis and Management. *eJournal Kedokt Indones*. 2018;6(2):140-150. doi:10.23886/ejki.6.8951.1
9. American Thyroid Association. Hypothyroidism. American Thyroid Association; 2013. [www.thyroid.org](http://www.thyroid.org).
10. Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Horm Res Paediatr*. 2018;90:73-81. doi:10.1159/000492129

11. Baysal B, Baysal B, Genel F, et al. Neurodevelopmental Outcome of Children with Congenital Hypothyroidism Diagnosed in a National Screening Program in Turkey. *Indian Pediatr.* 2017;54:381-384.
12. Batistuzzo A, Ribeiro M. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(1):89-95. doi:10.20945/2359-3997000000201
13. Pop V, Brouwers E, Vader H, Vulsma T, Van Baar A, De Vijlder J. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: A 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(3):282-288. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01822.x
14. Djokomoeljanto R. Penyakit Kelenjar Gondok (Sebuah Tinjauan Populer). Semarang: CV. Agung; 2007.
15. Adriani M, Wirjatmadi B, Gunanti I. Identifikasi gondok di daerah pantai: suatu gangguan akibat kekurangan yodium. *J Gaky Indones (Indonesian J IDD).* 2002;3(1):17-30.
16. Mnif W, Hassine A, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides : A Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8:2265-2303. doi:10.3390/ijerph8062265
17. Diamanti-kandarakis E, Bourguignon J, Giudice L, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals : An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2009;30:293-342. doi:10.1210/er.2009-0002
18. Takser L, Mergler D, Baldwin M, de Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J. Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):1039-1045. doi:10.1289/ehp.7685
19. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebæk N, Main K. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:599-611. doi:10.1530/eje.1.02128

20. Fortenberry G, Hu H, Turyk M, Barr D, Meeker J. Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999-2002. *Sci Total Environ.* 2012;424:351-355. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.02.039
21. Badan Pusat Statistik Brebes dan Bappeda Kabupaten Brebes. *Kabupaten Brebes Dalam Angka* 2008.; 2009.
22. Suhartono, Djokomoeljanto R, Hadisaputro S, Subagio H, Kartini A, Suratman. Pajanan pestisida sebagai faktor risiko hipotiroidisme pada wanita usia subur di daerah pertanian. *Media Med Indones.* 2012;46(36):91-99.
23. Kartini A, Suhartono, Pangestuti D, Adi M, Suratman, Rasipin. Goiter and hypothyroidism among elementary school children in lowland agriculturak area, Brebes District Indonesia. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2018;9(9):120-125.
24. Budiyono, Suhartono, Kartini A, et al. Pesticide Metabolites, Anti-Thyroid Peroxidase and Thyroid Stimulating Hormone Status in School Children: A Preliminary Study in Agriculture Areas in Indonesia. *Int J Sci Basic Appl Res.* 2015;22(1):1-12.
25. Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes. Data Hasil Palpasi Tiroid Dan Pemeriksaan Median EIU Pada Murid SD Di Kabupaten Brebes.; 2010.
26. Menon K, Skeaff S. Iodine: Iodine Deficiency Disorders (IDD). In: Caballero B, Finglas P, Toldra F, eds. *The Encyclopedia of Food and Health*. Oxford: Academic Press; 2016:437-443.
27. Suhartono, Dharminto. Keracunan Pestisida dan Hipotiroidisme pada Wanita Usia Subur di Daerah Pertanian. *J Kesehat Masy Nas.* 2010;4(5):217-222.

28. de Escobar G, Obregon M, del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18(2):225-248. doi:10.1016/j.beem.2004.03.012
29. Jansen T, Korevaar T, Mulder T, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;1-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30153-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30153-6).
30. Zoeller RT, Rovet J. Timing of Thyroid Hormone Action in the Developing Brain: Clinical Observations and Experimental Findings. J Neuroendocrinol. 2004;16:809-818. doi:10.1111/j.1365-2826.2004.01243.x
31. Román G. Autism: Transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. J Neurol Sci. 2007;262:15-26. doi:10.1016/j.jns.2007.06.023
32. Dunn J. Iodine Should Be Routinely Added to Complementary Foods 1. J Nutr. 2003;(13):3008S-3010S.
33. Akhter N, Hassan S. Sub-clinical hypothyroidism and hyperprolactinemia in infertile women: Bangladesh perspective after universal salt iodination. Internet J Endocrinol. 2008;5(1):1-6.
34. Hetzel B. Iodine and neuropsychological development. J Nutr. 2000;130(March):493S-495S.
35. Suhartono, Djokomoeljanto R, Hadisaputro S, Subagio H, Kartini A. Hipotiroidisme pada wanita usia subur (WUS) di daerah pertanian: Penelitian di Kecamatan Kersanan Kabupaten Brebes. Media Med Indones. 2010;44(1):13-20.
36. Kartini A, Fatimah S, Nugraheni S, Rahfiludin M, Dina R. Incidence of goiter and academic performance of elementary school students in agricultural areas. In: 10th Asia and Oceania Thyroid Association Congress. ; 2012:157-158.

37. Utari A, Suhartono, Anwar A, Budiyono. Increased TSH level among children in area of pesticide exposuer vs non pesticide exposure. In: 2nd Pediatric Endocrinology Update; 2014.
38. Crofton K. Thyroid disrupting chemicals : mechanisms and mixtures. Int J Androl. 2008;31:209-223. doi:10.1111/j.1365-2605.2007.00857.x
39. Stone MB and Wallace RB. Medicare Coverage of Routine Screening for Thyroid Dysfunction. Washington DC: The National Academic Press; 2003. <http://www.nap.edu/catalog/10682.html>.
40. Ganong W. Review of Medical Physiology. Twenty-sec. McGraw-Hill Professional; 2005.
41. Stone M, Wallace R. Medicare Coverage of Routine Screening for Thyroid Dysfunction. Washington DC: National Academic Press; 2003.
42. Djokomoeljanto R. Gangguan akibat kurang iodum (GAKI) dan kelebihan yodium (ekses). In: Buku Ajar Tiroidologi Klinik (Cetakan 1). Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2007:377-423.
43. National Research Council. The thyroid and disruption of thyroid function in humans. In: Health Implications of Perchlorate Ingestion. Washington DC: The National Academies Press; 2005:276. <http://www.nap.edu/catalog/11202.html>.
44. Refetoff S. Thyroid hormone serum transport proteins: structure, properties, genes and transcriptional regulation. <http://www.thyroidmanager.org/chapter3/3a-frame.htm>. Published 2007.
45. World Health Organisation. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. WHO, Geneva. 2007:1-107. doi:ISBN 978 92 4 159582 7
46. World Health Organization. Urinary Iodine Concentrations for Determining Iodine Status in Populations. Geneva: World Health Organization; 2013. <http://www.who.int>.

47. Rachmawati B. Pemeriksaan kadar yodium dalam urin/urinary excretion of iodine (UEI) dan interpretasinya. J GAKY Indones (Indonesia J IDD). 2006;5(1):9-15.
48. Stepien B, Huttner W. Transport , Metabolism , and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:1-16. doi:10.3389/fendo.2019.00209
49. Visser T. Hormone metabolism. <http://www.thyroidmanager.org/chapter3/3c-frame.htm>. Published 2003.
50. Sarne D. Effects of the environment, chemicals and drugs on thyroid function. <http://www.thyroidmanager.org/chapter5/5a.pdf>. Published 2007.
51. Bonert V, Friedman T. The thyroid gland. <http://www.goodhormonehealth.com/thyroid-cecils.pdf>.
52. Satoto. Selenium Dan Kurang Iodium. Kumpulan Naskah Pertemuan Ilmiah Nasional Gangguan Akibat Kurang Yodium (GAKY) 2001. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2001.
53. Gaitan E. Environmental natural goitrogens. In: Peter F, Wiersinga W, Hostalek, eds. The Thyroid and Environment. Germany; 2000:69-78.
54. Vanderpas J. Selenium and iodine deficiency as risk factors for goiter and hypothyroidism. In: Peter F, Wiersinga W, Hostalek, eds. The Thyroid and Environment. Germany; 2000:25-40.
55. Sher L. Role of thyroid hormones in the effects of selenium on mood , behavior , and cognitive function. Med Hypotheses. 2001;57(4):480-483. doi:10.1054/mehy.2001.1369
56. Rayman M, Thompson A, Bekaert B, et al. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. Am J Clin Nutr. 2008;87:370-378.

57. Wiersinga W. Adult hypothyroidism. <http://www.thyroidmanager.org/wp-content/uploads/chapters/adult-hypothyroidism.pdf>. Published 2013.
58. Sumual A, Langi Y. Hipotiroidisme. In: Djokomoeljanto R, ed. Buku Ajar Tiroidologi Klinik. 1st ed. ; 2007:295-317.
59. Razvi S, Ingoe L, Mcmillan C, Weaver J. Health status in patients with sub-clinical hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 2005;152:713-717. doi:10.1530/eje.1.01907
60. Levy E, Ridgway E, Wartofsky L. Algorithms for Diagnosis & Management of Thyroid Disorders. <https://www.thyroidtoday.com/ExpertOpinions/ThyroidDiseaseAlgorithms.pdf>.
61. Hollowell J, Staehling N, Flanders W, et al. Serum TSH , T<sub>4</sub>, and Thyroid Antibodies in the United States Population ( 1988 to 1994 ): National Health and Nutrition Examination Survey ( NHANES III ). J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):489-499.
62. Cooper D. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med. 2001;345(4):260-265.
63. Chubb S, Davis W, Inman Z, Davis T. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes : the Fremantle Diabetes Study. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;62:480-486. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02246.x
64. Casey B, Dashe J, Wells C, et al. Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. Obstet Gynecol. 2005;105(2):239-245. doi:10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22
65. Wier F, Farley C. Clinical Controversies in Screening Women for Thyroid Disorders During Pregnancy. J Midwifery Womens Heal. 2006;51(3):152-158. doi:10.1016/j.jmwh.2005.11.007

66. Syahbuddin S. Struma non toksik (difus dan noduler). In: Djokomoeljanto R, ed. Buku Ajar Tiroidologi Klinik. 1st ed. Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2007:155-171.
67. Hegedüs L. The Thyroid Nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764-1771.
68. Peter H, Gerber H, Studer H, Smeds S. Pathogenesis of Heterogeneity in Human Multinodular Goiter. *J Clin Invest*. 1985;76(5):1992-2002.
69. Krohn K, Fuhrer D, Bayer Y, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev*. 2015;26(4):504-524. doi:10.1210/er.2004-0005
70. Pemayun T, Djokomoeljanto R. Struma multinodosa toksik. In: Djokomoeljanto R, ed. Buku Ajar Tiroidologi Klinik. 1st ed. Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2007:173-183.
71. Kapoor D, Jones T. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:491-499. doi:10.1530/eje.1.01867
72. Holzapfel H, Fuhrer D, Wonnerow P, Weinland G, Scherbaum W, Paschke R. Identification of constitutively activating somatic thyrotropin receptor mutations in a subset of toxic multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4229-4233.
73. Krohn K, Paschke R. Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3336-3345.
74. Biondi B, Palmieri E, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism : clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:1-9. doi:10.1530/eje.1.01809
75. Weiss B, Amler S, Amler R. Pesticides. *Pediatrics*. 2004; 113(4):1030-1036.
76. Murphy S. Toxic effects of pesticides. In: Casarett L, Doull J, eds. *Toxicology. The Basic Science of Poisons*. New York: Macmillan Publishing Company; 1986:519-581.

77. Kaloyanova F, El-Batawi M. Human Toxicology of Pesticides. United States: CRC Press; 1991.
78. World Health Organization. Carbamate Pesticides: A General Introduction. Environmental Health Criteria 64. Geneva; 1986.
79. Ecobichon D. Pesticide-Induced chronic toxicity: Fact or myth? In: McDuffie H et al, ed. Agricultural Health and Safety. Workplace, Environment, Sustainability. CRC Press, Inc.; 1995:119-126.
80. Mink P, Kimmel C, Li A. Potential effects of chlorpyrifos on fetal growth outcomes: implications for risk assessment. *J Toxicol Environ Health.* 2012;15:281-316. doi:10.1080/10937404.2012.672150
81. Qiao D. Development of Health Criteria for School Site Risk Assessment Pursuant to Health and Safety Code Section 901(g): Child-Specific Reference Dose (ChRD) for School Site Risk Assessment - Chlorpyrifos. California: Office of Environmental Health Hazard Assessment; 2010.
82. Mie A, Rudén C, Grandjean P. Safety of Safety Evaluation of Pesticides : developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl. *Environ Heal.* 2018;17(77):1-5.
83. Vandenberg L, Maffini M, Sonnenschein C, Rubin B, Soto A. Bisphenol-A and the Great Divide: A Review of Controversies in the Field of Endocrine Disruption. *Endocr Rev.* 2009;30(1):75-95. doi:10.1210/er.2008-0021
84. Wade M, Parent S, Finnson K, et al. Thyroid toxicity due to subchronic exposure to a complex mixture of 16 organochlorines, lead, and cadmium. *Toxicol Sci.* 2002;67(2):207-218. doi:10.1093/toxsci/67.2.207
85. Bianco A, Salvatore D, Gereben B, Berry M, Laren P. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002;23(1):38-89. doi:<https://doi.org/10.1210/edrv.23.1.0455>

86. De Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, et al. Developmental Exposure to Chlorpyrifos Induces Alterations in Thyroid and Thyroid Hormone Levels Without Other Toxicity Signs in Cd1 Mice. *Toxicol Sci.* 2009; 108(2):311-319. doi:10.1093/toxsci/kfp017
87. Clement JG. Hormonal Consequences of Organophosphate Poisoning. *Fundam Appl Toxicol.* 1985;5:S61-S77.
88. Chen S, Cashman J. Organophosphate Exposure: Detection and Remediation. In: *Advances in Molecular Toxicology*. Vol 7. 1st ed. Elsevier B.V.; 2013:207-233. doi:10.1016/B978-0-444-62645-5.00006-7
89. Costa L. Toxic effects of pesticides. In: Casarett L, Doull J, eds. *Toxicology. The Basic Science of Poisons*. 7th Ed. New York: Macmillan Publishing Company; 2008:883-930.
90. Androutsopoulos V, Hernandez A, Liesivuori J, Tsatsakis A. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology.* 2013; 307: 89-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.09.011>.
91. Tafuri J, Roberts J. Organophosphate Poisoning. *Ann Emerg Med.* 1987;16:193-202.
92. De Groot L, Larsen P, Hennemann G. *The Thyroid and Its Diseases* (6th Edn). New York: Churchill Livingstone; 1996.
93. Guven M, Bayram F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 1999; 18: 598-601. doi:10.1191/096032799678839419
94. Simsek Z, Sevim M, Simsek Y, Sungur M, Gundagon K, Guven M. Effects of Organophosphate Poisoning on the Endocrine System in the Long Term : A Pilot Study. *Erciyes Med J.* 2019;41(1):33-36. doi:10.14744/etd.2019.19122

95. Chebab S, Mekircha F, Leghouchi E. Potential protective effect of Pistacia lentiscus oil against chlorpyrifos-induced hormonal changes and oxidative damage in ovaries and thyroid of female rats. *Biomed Pharmacother.* 2017;1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.081>.
96. John E, Shaike J. Chlorpyrifos : pollution and remediation. *Environ Chem Lett.* 2015;13(3):269-291. doi:10.1007/s10311-015-0513-7
97. Miller M, Crofton K, Rice D, Zoeller R. Thyroid-Disrupting Chemicals : Interpreting Upstream Biomarkers of Adverse Outcomes. *Environ Health Perspect.* 2009;117(7):1033-1041. doi:10.1289/ehp.0800247
98. Jeong S, Kim B, Kang H, Ku H, Cho J. Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0- and F1-generations. *Toxicology.* 2006; 220: 189-202. doi:10.1016/j.tox.2006.01.005
99. Toft G, Flyvbjerg A, Bonde J. Thyroid function in Danish greenhouse workers. *Environ Heal A Glob Access Sci Source.* 2006;5:32-39. doi:10.1186/1476-069X-5-Received
100. Goldner W, Sandler D, Yu F, Hoppin J, Kamel F, LeVan T. Original Contribution Pesticide Use and Thyroid Disease Among Women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* 2010;171(4):455-464. doi:10.1093/aje/kwp404
101. Steenland K, Cedillo L, Tucker J, et al. Thyroid Hormones and Cytogenetic Outcomes in Backpack Sprayers Using Ethylenebis ( dithiocarbamate ) ( EBDC ) Fungicides in Mexico. *Environ Health Perspect.* 1997;105(10):1126-1130.
102. Sukati S, Suryati K, Ichsan M, Mucherdiyantingsih, Kartono D. Hubungan kadar enzym kholinesterase dengan kadar hormon thyroid pada WUS di daerah gondok endemik. *Nutr Food Res (Penelitian Gizi dan Makanan).* 2006;29(1): 38-47.

103. McDermott M, Ridgway E. Subclinical Hypothyroidism Is Mild Thyroid Failure and Should be Treated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4585-4590.
104. Akhter N, Hassan S. Sub-clinical hypothyroidism and hyperprolactinemia in infertile women: Bangladesh perspective after universal salt iodination. *Internet J Endocrinol.* 2008; 5(1): 1-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20857278>.
105. Hartono B. The Influence of Iodine Deficiency during Pregnancy on Neurodevelopment from Birth to Two Years. Semarang: Diponegoro University Press; 2001.
106. Abbott Laboratories Diagnostics Division. Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy in the South Asia Population. Data Analysis (Unpublished).; 2008.
107. **Suhartono**. Pajanan pestisida sebagai faktor risiko disfungsi tiroid pada kelompok wanita usia subur di daerah pertanian dataran rendah (Disertasi). Universitas Diponegoro. 2010.
108. **Suhartono**, Kartini A. Studi Prevalensi Hipotiroidisme Pada Ibu Hamil Di Area Pertanian Kabupaten Brebes (Laporan Penelitian). Semarang; 2012.
109. Maraka S, Ospina N, O'Keeffe D, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy : A systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016; 26(4): 580-590. doi: 10.1089/thy.2015.0418
110. Istiklaili F, Suwandono A, **Suhartono S**, Widyorini E, Saputro D. Risk factors affecting attention deficit hyperactivity disorder among early childhood in the agricultural area in Indonesia. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2019;10(1):411-415. doi:10.5958/0976-5506.2019.00083.4
111. Kartini A, Subagio H, Hadisaputro S, Kartasurya M, **Suhartono S**, Budiyono B. Pesticide exposure and stunting among children in agricultural areas. *Int J Occup Environ Med.* 2019;10(1):17-29. doi:10.15171/ijjem.2019.1428

112. Widyawati S, Suhartono S, Mexitalia M, Soejoenoes A. The relationship between pesticide exposur and umbilical serum IGF-1 levels and low-birth weight: A case-control study in Brebes, Indonesia. *Int J Occup Environ Med.* 2020;11(1):15-23. doi:10.15171/ijoem.2020.1809
113. Vahdatpour C, Dyer A, Tropea D. Insulin-Like Growth Factor 1 and Related Compounds in the Treatment of Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci.* 2016;10:1-8. doi:10.3389/fnins.2016.00450
114. Tonacchera M, Pinchera A, Dimida A, et al. Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid.* 2004;14(12):1012-1019.
115. Ganesan K WK. Euthyroid Sick Syndrome.; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482219/>.
116. Sarne D. Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function.; 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285560/>.
117. Barlas N, Semanoglu G, Kockaya A, Songur S. Effects of carbendazim on rat thyroid , parathyroid , pituitary and adrenal glands and their hormones. *Hum Exp Toxicol.* 2002;21:217-221.

## BIOGRAFI PENULIS



Dr. dr. Suhartono, M.Kes adalah dosen di bagian kesehatan lingkungan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro. Penulis lahir di Salatiga tanggal 14 April 1962. Menyelesaikan pendidikan dokter tahun 1990 dari Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, S2 Ilmu Kesehatan Masyarakat lulus tahun 1996 dari Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, dan S3 lulus tahun 2010 dari program studi Doktor Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Diponegoro. Kegiatan penelitian dan pengabdian kepada masyarakat telah banyak dilakukan oleh penulis sejak menjadi staf pengajar di Fakultas Kesehatan Masyarakat Undip tahun 1991. Publikasi di jurnal-jurnal juga sering dilakukan, baik jurnal nasional maupun internasional. Selain kegiatan penelitian dan pengabdian kepada masyarakat, penulis juga melakukan diseminasi hasil penelitian tentang dampak pajanan pestisida dan bahan toksik di lingkungan terhadap kesehatan, baik di seminar nasional maupun internasional.