



BUKU REFERENSI

PESTISIDA
sebagai
Thyroid Disrupting Chemicals (TDCs)



PENULIS A



Diterbitkan oleh:

UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
ISBN: 978-623-6914-07-6

PESTISIDA
sebagai
Thyroid Disrupting Chemicals
(TDCs)

Disusun oleh:
PENULIS A

Diterbitkan oleh:



UNDIP PRESS

UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG

ISBN: 978-623-6914-07-6

Pestisida sebagai Thyroid Disrupting Chemicals (TDCs)

Penulis

PENULIS A

© 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 intelegensia.

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

dan hasil-hasil penelitian tentang dampak paparan 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 paparan 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

PENULIS A

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. R.R.J. 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 Undip), Dr. Budiyo, SKM., M.Kes. beserta seluruh jajarannya, yang selalu mendorong dan memfasilitasi penulis dalam proses penulisan buku ini; rekan-rekan sejawat, dosen di Bagian 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 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, yang merupakan sumber motivasi dan inspirasi bagi penulis, dan tentunya kepada istri tercinta, 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 TERIMA KASIH.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
Bab 1. Pendahuluan.....	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Rumusan masalah.....	3
1.3. Metode pemecahan masalah.....	4
1.4. Hasil-hasil penelitian tentang dampak paparan 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 KEPADA 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. Jensi-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 paparan 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>Acetylcholin</i>
AChE	: <i>Acetylcholinesterase</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_4^-	: 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>Diyodotirosin</i>
EDCs	: <i>Endocrine Disrupting Compounds</i>
EPA	: <i>Environmental Protection Agency</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
FT_3	: <i>Free Triiodothyronine</i>
FT_4	: <i>Free Thyroxine</i>
GAKY	: Gangguan Akibat Kekurangan Yodium
GSH-Px	: <i>Glutathione peroxidase</i>
HSK	: Hipotiroidisme subklinik

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.

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.^{1,2} 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.^{3,4}

Hipertiroidisme adalah suatu keadaan di mana kelenjar tiroid mengeluarkan hormon tiroid secara berlebihan⁵, sebaliknya, hipotiroidisme terjadi bila kelenjar tiroid tidak dapat memproduksi hormon cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh.^{4,6} 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.^{3,4} Hipotiroidisme antara lain ditandai dengan adanya peningkatan kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) di atas nilai normal ($\geq 10 \mu\text{U/ml}$).^{7,8} *American Thyroid Association* mengkategorikan kadar TSH 4,0-10,0 $\mu\text{U/ml}$ sebagai hipotiroidisme ringan (sub-klinik).⁹ 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).^{3,4}

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

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 mengikat 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 mengkatalis 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

DAFTAR PUSTAKA

1. Benvenega 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.
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.
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, Skakkebaek 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. PENULIS A, Djokomoeljanto R, Hadisaputro S, Subagio H, Kartini A, Suratman. Paparan pestisida sebagai faktor risiko hipotiroidisme pada wanita usia subur di daerah pertanian. *Media Med Indones.* 2012;46(36):91-99.
23. Kartini A, PENULIS A, Pangestuti D, Adi M, Suratman, Rasipin. Goiter and hypothyroidism among elementary school children in lowland agricultural area, Brebes District Indonesia. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2018;9(9):120-125.
24. Budiyono, PENULIS A, 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. PENULIS A, Dharminto. Keracunan Pestisida dan Hipotiroidisme pada Wanita Usia Subur di Daerah Pertanian. *J Keschat 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. **PENULIS A**, 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, PENULIS A, Anwar A, Budiyo. 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, Walace R. Medicare Coverage of Routine Screening for Thyroid Dysfunction. Washington DC: National Academic Press; 2003.
42. Djokomoeljanto R. Gangguan akibat kurang iodium (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 4 , 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, Wonerow 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, Shaik 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, Mucherdiyantiningsih, Kartono D. Hubungan kadar enzim kolinesterase 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. **PENULIS A**. Paparan pestisida sebagai faktor risiko disfungsi tiroid pada kelompok wanita usia subur di daerah pertanian dataran rendah (Disertasi). Universitas Diponegoro. 2010.
108. **PENULIS A**, 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, **PENULIS A**, 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, **PENULIS A**, Budiyo B. Pesticide exposure and stunting among children in agricultural areas. *Int J Occup Environ Med.* 2019;10(1):17-29. doi:10.15171/ijoem.2019.1428

112. Widyawati S, PENULIS A, 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

PENULIS A adalah dosen di bagian Universitas Diponegoro. Penulis lahir di Salatiga tanggal 14 April 1962. Menyelesaikan pendidikan dokter tahun 1990 dari Fakultas Universitas Diponegoro Semarang, S2 Ilmu tahun 1996 dari Fakultas Universitas

Indonesia, dan S3 lulus tahun 2010 dari program studi Program Pascasarjana Universitas Diponegoro. Kegiatan penelitian dan pengabdian kepada masyarakat telah banyak dilakukan oleh penulis sejak menjadi staf pengajar di Fakultas 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 paparan pestisida dan bahan toksik di lingkungan baik di seminar nasional maupun internasional.