



Pajanan Pestisida Sebagai Faktor Risiko Hipotiroidisme pada Wanita Usia Subur di Daerah Pertanian

Suhartono *, RRJ. Sri Djokomoeljanto **, Suharyo Hadisaputro ***, Hertanto Wahyu Subagio ****, Apoina Kartini ****, Suratman *****

ABSTRACT

Pesticide exposure as a risk factor for hypothyroidism in women at childbearing age in agricultural areas

Background: Hypothyroidism in women at childbearing age (WCA) will cause reproduction disorder, i.e. infertility, spontaneous abortion, impaired growth and development of foetus, placental abruption, and preterm delivery. Pesticide exposure is suspected to cause hypothyroidism. The research objective is to prove that pesticide exposure is a risk factor for hypothyroidism among WCA in agricultural areas.

Methods: Case-control studies were used as study designs. Study subjects were 44 WCA as cases and 45 WCA as controls. Pesticide exposure was measured by asking WCA's involvement in agricultural activities using structured questionnaire and by checking their levels of cholinesterase. Hypothyroidism was determined based on the results of TSH, FT₄, and T₃ level. Confounding variables were also measured. These variables were age, body mass index (BMI), participation in hormonal contraception, liver function, urinary iodine excretion, urinary thiocyanate level and blood lead level. Chi-square test, OR (95% CI), and multivariate logistic regression were implemented to test the hypothesis.

Results: Pesticides exposure is a risk factor for hypothyroidism (crude-OR=3.04; 95% CI=1.20-7.81; nilai p=0.033 and adjusted OR=3.31, 95% CI=1.25 to 8.78, p=0.016). The higher the degree of exposure, the greater the risk of having hypothyroidism.

Conclusion: Pesticides exposure is a risk factor for hypothyroidism among WCA in agricultural areas.

Keywords: Pesticide exposure, risk factor, hypothyroidism, women at childbearing age, agricultural area

ABSTRAK

Latar belakang: Hipotiroidisme pada kelompok wanita usia subur (WUS) dapat menyebabkan gangguan reproduksi, seperti infertilitas, abortus spontan, gangguan tumbuh-kembang janin, dan kelahiran prematur. Paparan pestisida dapat mengganggu fungsi tiroid. Tujuan penelitian adalah membuktikan bahwa paparan pestisida merupakan faktor risiko hipotiroidisme pada WUS di daerah pertanian.

Metode: Desain penelitian yang digunakan adalah kasus-kontrol. Subyek penelitian adalah 44 WUS sebagai kasus dan 45 sebagai kontrol. Paparan pestisida diukur menggunakan kuesioner dan pemeriksaan kadar kolinesterase. Kejadian hipotiroidisme diukur menggunakan parameter kadar TSH, FT₄ dan T₃. Variabel perancu yang diukur meliputi umur, indeks massa tubuh (IMT), penggunaan KB hormonal, fungsi hati, ekskresi yodium urin, kadar tirosianat urin, dan kadar Pb darah. Uji hipotesis yang digunakan adalah uji Chi-square, uji OR (95%CI), dan regresi logistik multivariat.

Hasil: Paparan pestisida merupakan faktor risiko hipotiroidisme pada WUS di daerah pertanian (crude-OR=3,04; 95%CI=1,20-7,81; nilai p=0,033 dan adjusted OR=3,31; 95%CI=1,25-8,78; p=0,016). Semakin tinggi derajat paparan pestisida, semakin besar risiko terjadinya hipotiroidisme.

Simpulan: Paparan pestisida merupakan faktor risiko kejadian hipotiroidisme pada WUS di daerah pertanian.

* Bagian Kesehatan Lingkungan – FKM UNDIP, Jl. Prof. Soedarto Tembalang, Semarang

** Bagian Penyakit Dalam – RSUP Dr. Kariadi/FK UNDIP, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang

*** Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat – FK UNDIP, Jl. Dr. Sutomo 18 Semarang

**** Bagian Gizi – FK UNDIP, Jl. Dr. Sutomo 14, Semarang

***** Jurusan Kesehatan Masyarakat – FKIK UNSOED, Kampus UNSOED Jl. Dr. Gumbreg, Purwokerto

PENDAHULUAN

Hipotiroidisme adalah suatu keadaan di mana kelenjar tiroid tidak dapat memproduksi hormon (tirosin= T_4 dan triyodotironin= T_3) cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh.^{1,3} Asupan yodium yang kurang merupakan penyebab utama terjadinya hipotiroidisme di daerah-daerah tertentu, terutama di daerah dataran tinggi. Rendahnya kandungan yodium dalam air, tanah, dan produk-produk pertanian menyebabkan asupan yodium kurang, sehingga kelenjar tiroid kekurangan bahan baku untuk sintesis hormon tiroid. Kadar hormon tiroid yang rendah akan meningkatkan produksi TSH (*thyroid stimulating hormone*), suatu hormon yang akan memacu peningkatan sintesis hormon tiroid dan merangsang pembesaran kelenjar tiroid (*gondok, goiter*), sehingga kasus gondok sering ditemukan di daerah dataran tinggi.⁴

Namun, kasus gondok akhir-akhir ini juga banyak ditemukan di daerah dataran rendah, yang asupan yodiumnya cukup memadai. Adriani, *et al.* menemukan prevalensi gondok pada ibu hamil di daerah pantai kabupaten Tuban mencapai 5-10%⁵, sementara data dari Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes menunjukkan, bahwa TGR (*total goiter rate*) pada murid SD di beberapa desa di Kecamatan Kersana, yang merupakan dataran rendah, mencapai 43,7%.⁶ Dikaitkan dengan tingkat asupan yodium, WHO (*World Health Organization*) menetapkan suatu wilayah sebagai endemis berat bila TGR $\geq 30\%$.⁷

Berkaitan dengan temuan kasus gondok di daerah yang asupan yodiumnya 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.⁸ 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.⁹ Beberapa bahan kimia yang tergolong EDCs/TDCs, antara lain *polychlorinated biphenyls* (PCBs), *dioxin*, plastik [*bisphenol A* (BPA)], *plasticizers* (*phthalate*), pestisida [*mancozeb*, *methoxychlor*, *chlorpyrifos*, *dichlorodiphenyltrichloroethane* (DDT)], dan fungisida (*vinclozolin*).^{8,10} Beberapa penelitian membuktikan bahwa pajanan pestisida golongan organofosfat dan

karbamat berdampak negatif terhadap fungsi tiroid. Penelitian pada binatang membuktikan adanya penurunan kadar T_4 dan T_3 serta peningkatan kadar TSH pada tikus yang diberi pajanan insektisida golongan organofosfat.^{11,12} Penelitian lain membuktikan, bahwa fungisida *mancozeb* juga menekan fungsi tiroid, melalui hambatan pengikatan yodium oleh tiroglobulin.⁹

Pada wanita usia subur (WUS), fungsi tiroid yang optimal sangat diperlukan untuk menjamin kesehatan reproduksi mereka. Kualitas anak-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. Penelitian pada binatang membuktikan bahwa hipotiroidisme pada saat kehamilan akan mengganggu migrasi neuron di korteks dan hipokampus janin, sehingga menyebabkan adanya neuron di tempat yang tidak semestinya dan kekaburan lapisan korteks.¹³ 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.¹⁴ 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 deiodinase (D_2 atau D_3) yang disebabkan oleh konsumsi flavonoid atau pajanan bahan toksik di lingkungan.¹⁵ Dampak lain hipotiroidisme pada kesehatan reproduksi wanita, antara lain adalah terjadinya infertilitas, abortus spontan, gangguan tumbuh-kembang janin, *placental abruption* dan bayi lahir sebelum waktunya.¹⁶⁻¹⁸ 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.¹⁹

Studi sebelumnya yang dilakukan di salah satu desa di kecamatan Kersana, kabupaten Brebes mendapatkan prevalensi hipotiroidisme pada WUS mencapai 44,4%²⁰, sementara hasil pemeriksaan ekskresi yodium urin (EYU) masih dalam batas normal, yaitu nilai median lebih dari 150 mg/L.⁷ Dari hasil observasi di lokasi tersebut juga didapatkan informasi tentang penggunaan beberapa pestisida golongan organofosfat yang cukup intensif, seperti klorpirifos dan mancozeb. Keduanya merupakan pestisida yang tergolong sebagai TDCs.^{8,9} Berdasarkan uraian tersebut, maka pertanyaan penelitian

pada penelitian ini adalah: Apakah riwayat paparan pestisida merupakan faktor risiko kejadian hipotiroidisme pada WUS di daerah pertanian?

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan bahwa riwayat paparan pestisida merupakan faktor risiko kejadian hipotiroidisme pada WUS di daerah pertanian. Sementara manfaat yang diperoleh dari penelitian ini adalah menambah bukti empiris tentang dampak paparan pestisida terhadap gangguan fungsi tiroid, khususnya hipotiroidisme.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan kasus-kontrol. Untuk menentukan kasus dan kontrol, dilakukan pemeriksaan skrining, yakni pemeriksaan kadar TSH pada 216 WUS dari empat desa terpilih di kecamatan Kersana, kabupaten Brebes. Pemilihan desa dilakukan berdasarkan tingkat penggunaan pestisida dan data TGR yang tinggi di wilayah tersebut. WUS yang hasil pemeriksaan TSH-nya tinggi ($>4,5\mu\text{IU/L}$) menjadi populasi kasus, sementara WUS yang hasil pemeriksaan TSH-nya tergolong normal (eutiroid), yaitu $0,4-4,5\mu\text{IU/L}$ ¹, menjadi populasi kontrol. Subyek yang masuk ke dalam kelompok kasus maupun kontrol dipilih secara acak dari masing-masing kelompok populasi tersebut. Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut.²¹

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Berdasarkan perhitungan dengan menggunakan rumus dengan tingkat kemaknaan 95% didapatkan besar sampel minimal adalah $n_1=n_2=38,82$ yang dibulatkan menjadi 40-45 subyek.

Variabel bebas penelitian ini adalah riwayat paparan pestisida, yang diukur dengan metode wawancara menggunakan kuesioner, untuk memperoleh informasi tentang keterlibatan subyek dalam kegiatan pertanian, dan pemeriksaan laboratorium, yaitu pemeriksaan kadar enzim kolinesterase. Subyek dikategorikan mempunyai riwayat paparan pestisida bila hasil wawancara menunjukkan adanya keterlibatan subyek dalam kegiatan pertanian dan hasil pemeriksaan kadar enzim kolinesterase di bawah nilai median ($<8,5\mu\text{kat/L}$). Variabel terikat penelitian ini adalah kejadian hipotiroidisme, yang diukur dengan melakukan pemeriksaan kadar TSH menggunakan metode ELFA dengan alat Mini Vidas. Hasil pemeriksaan kadar TSH dikelompokkan menjadi dua, yaitu kejadian hipotiroidisme 'ya' (kelompok kasus), bila kadar TSH $>4,5\mu\text{IU/L}$, dan 'tidak' (kelompok kontrol), bila kadar TSH dalam

kisaran normal (eutiroid), yaitu $0,4-4,5\mu\text{IU/L}$.¹ Beberapa variabel perancu yang diukur dan diperhitungkan saat analisis data adalah umur, indeks massa tubuh (IMT), penggunaan kontrasepsi hormonal, fungsi hati (kadar SGOT, SGPT, dan alkali fosfatase), kadar ekskresi yodium urin (EYU), kadar tiosianat urin, dan kadar Pb darah.

Wawancara dan observasi tentang adanya riwayat paparan pestisida dilakukan oleh tenaga lapangan (enumerator) yang sudah menjalani pelatihan sebelumnya. Semua pemeriksaan untuk parameter laboratorium dilakukan di Laboratorium Klinik yang telah terakreditasi, yaitu Laboratorium Klinik Cito dan Laboratorium GAKY Fakultas Kedokteran Undip, Semarang.

Pengolahan dan analisis data dilakukan dengan bantuan perangkat lunak SPSS. Uji hipotesis yang digunakan adalah uji *Chi-square*, dilanjutkan dengan penghitungan nilai *Odds Ratio* (OR) dan *95% Confidence Interval* (95% CI). Uji regresi logistik multivariat digunakan untuk membuktikan bahwa riwayat paparan pestisida merupakan faktor risiko kejadian hipotiroidisme dengan memperhitungkan adanya pengaruh dari variabel lain (perancu).

HASIL

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 216 WUS yang menjalani pemeriksaan skrining (kadar TSH), didapatkan 48 WUS dengan hipotiroidisme (kadar TSH $>4,8\mu\text{IU/L}$), lima WUS dengan hipertiroidisme (kadar TSH $<0,4\mu\text{IU/L}$) dan 163 WUS dengan eutiroid (kadar TSH $0,4-4,8\mu\text{IU/L}$). Lima WUS yang menderita hipertiroidisme dikeluarkan dari tahapan penelitian selanjutnya, sementara 48 WUS dengan hipotiroidisme, semuanya menjadi kelompok kasus. Dari 163 WUS yang eutiroid, dipilih secara acak 48 WUS sebagai kelompok kontrol. Pada total 96 WUS (48 kasus dan 48 kontrol) dilakukan wawancara (*recall*) tentang riwayat paparan pestisida, pemeriksaan kadar kolinesterase, kadar FT₄, T₃ dan variabel perancu lainnya. Setelah dilakukan proses pembersihan data, didapatkan 44 WUS sebagai kelompok kasus dan 45 WUS sebagai kelompok kontrol.

Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan karakteristik subyek antara kelompok kasus dan kontrol (semua nilai $p>0,05$), kecuali pada variabel jenis pekerjaan WUS (nilai $p<0,05$). Pada kelompok kasus, proporsi WUS yang bekerja sebagai petani (68,2%) lebih banyak dibanding pada kelompok kontrol (40,0%). Perbandingan karakteristik subyek antara kelompok kasus dan kontrol secara rinci disajikan pada Tabel 1.

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan bahwa dari sepuluh parameter yang diukur, pada delapan parameter terbukti tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok kasus dan kontrol ($p>0,05$). Sementara pada

parameter FT₄, terbukti ada perbedaan bermakna rerata antara kelompok kasus dan kontrol ($p<0,05$). Hasil uji-t tidak berpasangan membuktikan tidak ada perbedaan bermakna rerata rasio FT₄/T₃ antara kelompok kasus

Tabel 1. Perbandingan distribusi karakteristik antara kelompok kasus dan kontrol

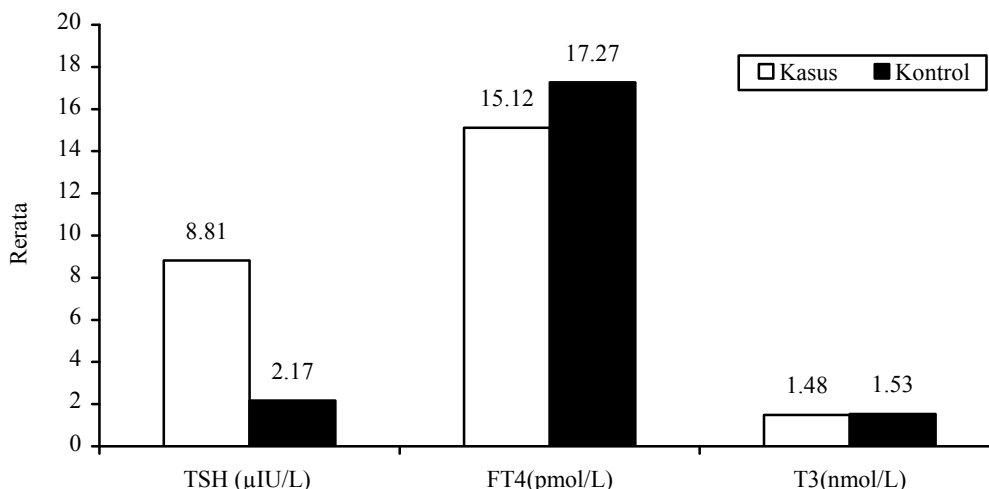
Karakteristik	Kasus (n=44)	Kontrol (n=45)	p
Umur (rerata ± SB) (tahun) ^a	26,9 (4,12)	26,0 (3,64)	0,297
IMT (rerata ± SB) (kg/m ²) ^b	24,17 (4,848)	22,17 (4,630)	0,106
Pendidikan ^c			
Tidak sekolah	1 (2,3%)	1 (2,2%)	0,336
Tamat SD	25 (56,8%)	21 (46,7%)	
Tamat SLTP	13 (29,5%)	11 (24,4%)	
Tamat SLTA	5 (11,4%)	12 (26,7%)	
Status perkawinan ^c			
Kawin	43 (97,7%)	44 (97,8%)	0,368
Janda	1 (2,3%)	0 (0,0%)	
Belum kawin	0 (0,0%)	1 (2,2%)	
Jenis pekerjaan WUS ^c			
Pegawai Negeri Sipil	1 (2,3%)	3 (6,7%)	0,031*
Pegawai Swasta	0 (0,0%)	1 (2,2%)	
Pedagang/wiraswasta	5 (11,4%)	3 (6,7%)	
Petani	30 (68,2%)	18 (40,0%)	
Tidak bekerja/Ibu rumah tangga	8 (18,2%)	20 (44,4%)	
Jenis pekerjaan suami ^c			
Pegawai Negeri Sipil	1 (2,3%)	5 (11,1%)	0,167
Pegawai Swasta	4 (9,1%)	3 (6,7%)	
Pedagang/wiraswasta	13 (29,5%)	15 (33,3%)	
Petani	24 (54,5%)	17 (37,8%)	
Buruh bangunan, sopir	1 (2,3%)	5 (11,1%)	
Lain-lain	1 (2,3%)	0 (0,0%)	
Keikutsertaan dalam program KB hormonal ^c			
Ya	35 (79,5%)	32 (71,1%)	0,499
Tidak	9 (20,5%)	13 (28,9%)	

Keterangan: ^a Uji-t tidak berpasangan; ^b Uji Mann-Whitney; ^c Uji Chi-square; * $p<0,05$

Tabel 2. Perbandingan hasil pemeriksaan laboratorium pada kelompok kasus dan kontrol

Variabel	Nilai normal	Rerata (SB)/Median		Kisaran		p
		Kasus (n=44)	Kontrol (n=45)	Kasus (n=44)	Kontrol (n=45)	
TSH (μIU/L) ^a	0,4-4,5	8,81 (8,710)/6,0	2,17 (1,003)/1,9	4,53-60,0	0,1-4,39	0,0001
FT ₄ (pmol/L) ^a	9,0-20,0	15,12 (2,626)/15,1	17,27 (3,077)/16,9	5,7-21,0	12,4-28,9	0,001**
T ₃ (nmol/L) ^a	0,93-2,33	1,48 (0,339)/1,40	1,53 (0,347)/1,5	0,76-2,39	0,87-2,50	0,525
Rasio FT ₄ /T ₃ ^b	-	10,7 (3,47)/10,2	11,80 (3,26)/11,6	4,6-25,1	6,8-21,0	0,149
Kolinesterase (mkat/L) ^a	3,9-11,5	8,67 (1,672)/8,50	9,006 (1,7172)/8,8	6,0-12,3	5,8-13,7	0,435
SGOT (U/L) ^a	15-37	26,3 (6,54)/25,0	25,5 (7,34)/23,0	18,0-48,0	15,0-45	0,290
SGPT (U/L) ^a	5-40	21,3 (10,99)/19,5	17,9 (9,64)/17,0	9,0-51,0	7,0-69,0	0,141
Alkali fosfatase (U/L) ^b	30-120	91,7 (22,50)/91,0	89,4 (27,91)/88,0	50,0-146,0	43,0-154,0	0,670
EYU (μg/L) ^a	Median >150	317,6 (33,31)/313,5	308,2 (32,44)/289,0	236,0-354,0	217,0-355,0	0,110
Tiosianat urin (μg/mL) ^a	0,00-2,00	1,024 (0,637)/0,93	1,12 (1,315)/0,88	0,27-4,06	0,26-9,35	0,774
Pb darah (μg/mL) ^a	<40,0	25,59 (12,131)/24,93	25,50 (12,892)/23,66	7,06-55,05	6,97-52,31	0,899

Keterangan: ^a Uji Mann-Whitney; ^b Uji-t tidak berpasangan; * $p<0,05$; ** $p<0,01$



Gambar 1. Perbandingan kadar TSH, FT₄ dan T₃ pada kelompok kasus dan kontrol

Tabel 3. Rangkuman hasil uji hipotesis hubungan pajanan pestisida dan derajat pajanan pestisida dengan kejadian hipotiroidisme

Variabel	Kasus (n=44)	Kontrol (n=45)	OR (95% CI)	p	Adj ^c OR (95% CI)	Adj ^c p
RP ^a						
Ya	19 (43,2%)	9 (20,0%)	3,04 (1,20-7,81)	0,033	3,31 (1,25-8,78)	0,016
Tidak	25 (56,8%)	4 (8,9%)				
DP ^b						
Berat	19 (43,2%)	9 (20,0%)	4,49 (1,41-14,25)	0,009	4,96 (1,50-16,41)	0,009
Sedang	17 (38,6%)	19 (42,2%)	1,90 (0,66-5,52)		1,95 (0,65-5,82)	
Ringan [^]	8 (18,2%)	17 (37,8%)			1,0	

Keterangan: ^a Riwayat pajanan pestisida; ^b Derajat pajanan pestisida; ^c Adjusted menggunakan logistic multivariat; [^] Reference category

dan kontrol (p=0,149), namun rerata rasio pada kelompok kasus (10,75) lebih rendah dibanding kelompok kontrol (11,79). Data lengkap perbandingan karakteristik subyek dan variabel lain yang berskala rasio pada kedua kelompok disajikan dalam Tabel 2.

Perbandingan kadar TSH, FT₄ dan T₃ antara kelompok kasus dan kelompok kontrol secara grafis disajikan pada Gambar 1.

Hasil penelitian membuktikan ada hubungan antara riwayat pajanan pestisida dengan kejadian hipotiroidisme (p<0,05; crude-OR=3,04; 95% CI=1,18-7,81). Proporsi WUS dengan riwayat pajanan pestisida, lebih besar pada kelompok kasus (43,2%) dibanding pada kelompok kontrol (20,0%).

Untuk mendapatkan gambaran hubungan dosis-respons antara pajanan pestisida dengan kejadian hipotiroidisme, maka variabel pajanan pestisida ditransformasi menjadi derajat pajanan pestisida, yaitu derajat pajanan ‘berat’ bila subyek terlibat dalam kegiatan pertanian dan kadar kolinesterase <8,5 mkat/L; derajat pajanan ‘sedang’ bila subyek terlibat dalam kegiatan pertanian dan kadar kolinesterase ≥8,5 mkat/L; dan derajat pajanan ‘ringan’/

‘tidak ada pajanan’ bila subyek tidak terlibat dalam kegiatan pertanian dan kadar kolinesterase ≥8,5 mkat/L. Hasil uji *Chi-square for linear trend* menunjukkan adanya peningkatan nilai crude-OR seiring dengan meningkatnya derajat pajanan pestisida (p=0,009). Nilai crude-OR pada subyek dengan derajat pajanan ‘berat’ adalah 4,49 (95% CI=1,41-14,250), sementara pada kelompok dengan derajat pajanan ‘sedang’ nilai crude-OR adalah 1,90 (95% CI=0,66-5,52).

Hasil uji regresi logistik multivariat juga membuktikan bahwa dengan memperhitungkan variabel IMT dan kadar SGPT, riwayat pajanan pestisida dan derajat pajanan pestisida ‘berat’ merupakan faktor risiko kejadian hipotiroidisme dengan nilai adjusted-OR berturut-turut adalah 3,31 (95% CI=1,25-8,78) dan 4,96 (95%CI=1,50-16,41). Rangkuman hasil uji hipotesis disajikan dalam Tabel 3.

PEMBAHASAN

Hasil uji regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa dengan memperhitungkan beberapa variabel yang berpotensi menjadi perancu, yaitu IMT dan kadar

SGPT, riwayat pajanan pestisida merupakan faktor risiko kejadian hipotiroidisme pada WUS di lokasi penelitian (OR=3,31; 95% CI=1,25-8,78; p=0,016). Demikian juga untuk variabel derajat pajanan pestisida, derajat pajanan yang 'tinggi' terbukti merupakan faktor risiko kejadian hipotiroidisme (OR=4,96; 95% CI=1,50-16,41; p=0,009), sementara derajat pajanan 'sedang' meskipun tidak bermakna, namun cenderung merupakan faktor risiko (OR=1,95; 95% CI=0,65-5,82; p=0,234). Dilihat dari nilai OR, disimpulkan bahwa WUS yang mempunyai riwayat pajanan pestisida mempunyai risiko 3,31 kali untuk menderita hipotiroidisme dibanding WUS yang tidak ada riwayat pajanan pestisida. Dengan kalimat lain dapat disimpulkan, ada hubungan antara riwayat pajanan pestisida dengan kejadian hipotiroidisme pada WUS di lokasi penelitian.

Secara epidemiologi, untuk membuktikan hubungan kausalitas antara faktor risiko dengan *outcome*, ada beberapa asumsi penting yang harus dipenuhi, yaitu penjelasan secara biologis (*biological plausibility*), konsistensi temuan dengan hasil penelitian lain, hubungan waktu (*temporality*), kekuatan hubungan, dan hubungan dosis-respons.^{22,23} Berdasarkan temuan penelitian yang membuktikan bahwa riwayat pajanan pestisida merupakan faktor risiko kejadian hipotiroidisme pada WUS di daerah pertanian dataran rendah (OR=3,04; OR-adj=3,31), berikut akan dikaji hubungan kausalitasnya.

Biological plausibility

Beberapa teori menerangkan, pajanan pestisida, baik dari golongan organoklorin maupun organosfosfat, dapat menekan sintesis hormon tiroid. Pestisida dapat 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 tiroid²⁴; kedua, pestisida menghambat kerja enzim deiodinase tipe 1 (D1), yang berfungsi mengkatalis perubahan T₄ menjadi T₃ (bentuk aktif hormon dalam tubuh)²⁵; 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 target²⁴, dan keempat, pestisida diduga memacu kerja dari enzim D3, yang berfungsi merubah T₄ menjadi rT₃ (bentuk inaktif hormon tiroid), sehingga tubuh merasakan kekurangan bentuk aktif hormon tiroid (T₃).^{24,26}

Teori lain menjelaskan bahwa pajanan pestisida golongan organofosfat dapat menghambat sistem endokrin melalui jalur pituitari-tiroid dan pituitari-adrenal.²⁷ Kolinesterase yang rendah merupakan indikator tidak

langsung yang banyak digunakan untuk memonitor adanya pajanan pestisida golongan organofosfat.²⁸ 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).²⁹⁻³¹ 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.³² Proses tersebut yang menyebabkan terjadinya gangguan terhadap sistem hipotalamus-pituitari-tiroid.³³ Guven, *et al.* menyatakan bahwa pajanan pestisida golongan organofosfat berpengaruh terhadap fungsi tiroid melalui beberapa jalur, yaitu penekanan terhadap TSH, T₄ maupun T₃.³⁴ Klorpirifos, salah satu bahan aktif insektisida yang paling banyak digunakan di lokasi penelitian, terbukti merupakan bahan kimia yang tergolong EDCs.⁸ Sementara, *mancozeb*, bahan aktif fungisida yang juga banyak dipakai di lokasi penelitian, dapat mengganggu sintesis hormon tiroid melalui hambatan terhadap kerja enzim tiroperoksidase.⁹

Konsistensi

Penelitian pada binatang membuktikan adanya penurunan kadar T₄ dan T₃ serta peningkatan kadar TSH pada tikus yang diberi pajanan pestisida golongan organofosfat.^{11,12} De Angelis, *et al.* membuktikan bahwa pajanan klorpirifos dalam dosis rendah selama empat hari menurunkan kadar T₄ dan menyebabkan terjadinya pembesaran kelenjar tiroid.³⁵

Penelitian di Denmark menunjukkan adanya peningkatan kadar TSH petani sebesar 32% pada musim tanam, di mana terjadi peningkatan pemakaian pestisida.³⁶ Penelitian di Kanada membuktikan adanya hubungan antara pemakaian insektisida golongan organoklorin *chlordane* (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.³⁷ Penelitian di Mexico membuktikan adanya peningkatan kadar TSH pada penyemprot yang menggunakan fungisida jenis *Ethylenebis dithiocarbamate*, namun tidak didapatkan adanya peningkatan kadar T₄.³⁸ 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 (FT₄<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.³⁹

Temporality

Salah satu syarat penting membuktikan hubungan kausalitas adalah didapatkannya kepastian bahwa faktor risiko ada/terjadi sebelum *outcome* muncul.^{22,23} Dari wawancara diperoleh informasi bahwa keterlibatan WUS dalam kegiatan pertanian rata-rata sudah berlangsung lebih dari 10 tahun. Sementara, hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan tidak ditemukan kasus keracunan pestisida (kadar kolinesterase masih dalam batas normal) dan kejadian hipotiroidisme yang ditemukan masih dalam derajat ringan (sub-klinik). Dari beberapa informasi tersebut dapat disimpulkan bahwa pajanan pestisida yang dialami subyek adalah pajanan ringan namun bersifat kronis (jangka panjang). Dikaitkan dengan masalah *temporality*, peneliti berasumsi bahwa kejadian hipotiroidisme terjadi setelah adanya pajanan ringan pestisida selama beberapa tahun.

Dengan desain kasus-kontrol, sulit memastikan kapan sebenarnya efek (kejadian hipotiroidisme) muncul. Isu utama dalam kajian epidemiologi, seperti penelitian ini, adalah sulitnya memastikan berapa waktu yang diperlukan untuk terjadinya efek setelah adanya pajanan bahan toksik di lingkungan.^{8,39} Percobaan pada binatang (mencit) menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar T₄ serum pada hari ke-150 setelah pajanan dosis rendah klorpirifos selama empat hari.⁴¹ Pada manusia, masa laten ini bisa beberapa tahun atau dekade.⁸

Kekuatan hubungan dan hubungan dosis-respons (*dose dependent*)

Hasil analisis bivariat menunjukkan nilai OR riwayat pajanan pestisida untuk kejadian hipotiroidisme adalah 3,04 (95%CI=1,20-7,81; nilai-p=0,033), sementara analisis multivariat mendapatkan nilai OR adalah 3,31 (95% CI=1,25-8,78; nilai-p=0,016). Dari nilai OR tersebut dapat disimpulkan, WUS yang mempunyai riwayat terpajan pestisida mempunyai risiko tiga kali untuk mengalami hipotiroidisme dibanding WUS yang tidak mempunyai riwayat terpajan pestisida. Dilihat dari nilai OR yang cukup besar (lebih dari dua) dan kisaran nilai 95%CI yang tidak lebar serta nilai *p* yang cukup kecil (0,016 untuk multivariat), maka kemungkinan bahwa hasil tersebut disebabkan oleh faktor peluang adalah kecil. Selain itu, hasil uji *Chi-square for linear trend* juga membuktikan bahwa semakin tinggi derajat pajanan, semakin besar nilai OR (nilai *p*=0,009). WUS dengan derajat pajanan 'berat' mempunyai risiko 4,96 kali untuk mengalami hipotiroidisme, sementara WUS

dengan derajat pajanan 'sedang' mempunyai risiko 1,95 kali. Terbuktinya hubungan *dose dependent* ini memperkuat dugaan bahwa pajanan pestisida merupakan penyebab terjadinya hipotiroidisme pada WUS di lokasi penelitian.

Untuk generalisasi, hasil penelitian ini dapat diterapkan di daerah pertanian lain yang karakteristik masyarakat, kondisi geografis dan jenis-jenis pestisida yang digunakan sama dengan di lokasi penelitian. Sebagai negara agraris, sebagian besar masyarakat Indonesia bekerja di sektor pertanian dan WUS di daerah pertanian pada umumnya ikut terlibat dalam berbagai macam kegiatan pertanian. Mengingat jumlah mereka yang cukup banyak, kita harus waspada terhadap dampak jangka panjang akibat pajanan pestisida, yakni terjadinya hipotiroidisme, yang pada gilirannya akan berdampak negatif terhadap kualitas sumber daya manusia Indonesia di masa mendatang.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan penelitian ini adalah riwayat pajanan pestisida terbukti merupakan faktor risiko kejadian hipotiroidisme pada wanita usia subur di daerah pertanian. Sementara saran yang dapat diberikan adalah perlunya upaya pencegahan dampak pajanan pestisida terhadap kesehatan, khususnya terjadinya hipotiroidisme, misalnya dengan memberikan pendidikan kesehatan kepada masyarakat di daerah pertanian dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan melakukan pengukuran metabolit pestisida dalam darah/urin, agar dapat diidentifikasi jenis pestisida yang merupakan 'penyebab' terjadinya hipotiroidisme, sehingga pembuktian secara empiris hubungan kausal antara pajanan pestisida dengan kejadian hipotiroidisme dapat dilakukan dengan lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stone MB & Wallace RB. Medicare coverage of routine screening for thyroid dysfunction. Washington DC: The National Academies Press; 2003.
2. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. [pdf]; 2004. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter9/chapter9.pdf> [Akses 28-1-2008]
3. Djokomoeljanto R. Penyakit kelenjar gondok (Sebuah tinjauan populer). Semarang: CV Agung; 2007:1-98.
4. Djokomoeljanto R. Fisiologi kelenjar tiroid (sintesis, sekresi, metabolisme dan efek hormon tiroid serta faal tiroid pada berbagai kondisi). Dalam: R. Djokomoeljanto, ed. 2007. Buku ajar tiroidologi klinik. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, cetakan 1; 2007:11-52.
5. Adriani M, Wirjatmadi B, Gunanti IR. Identifikasi gondok di daerah pantai: suatu gangguan akibat

- kekurangan yodium. *Jurnal Gaky Indonesia (Indonesian Journal of IDD)*; 2002;3(1):17-30.
6. Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes. Data hasil palpasi tiroid pada murid SD di Kabupaten Brebes tahun 2007; 2007. (Unpublished)
 7. World Health Organization (WHO). Assessment of Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. A guide for programme manager third edition, Geneva: WHO Press; 2007.
 8. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals. An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*; 2009;30(4):293-342.
 9. Crofton KM. Thyroid disrupting chemicals: mechanisms and mixtures. *International Journal of Andrology*; 2008;31(2):209-23.
 10. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin B & Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Reviews*; 2009;30(1):75-95.
 11. Akhtar N, Kayani SA, Ahmad M & Shahab M. Insecticide-induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rats. *Journal of Applied Toxicology*; 1998;16(5):397-400.
 12. 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 Division. National Veterinary Research and Quarantine Service. Copyright© Elsevier Ireland Ltd; 2006.
 13. Zoeller RT. Thyroid toxicology and brain development: should we think differently? *Environmental Health Perspectives*; 2003;111(12):A628.
 14. Zoeller RT & Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *Journal of Neuroendocrinology*; 2004;16:808-18.
 15. Roman GC. Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *J Neurol Sci*; 2007;262(1-2):15-26.
 16. Hetzel BS. Iodine and neuropsychological development. *The Journal of Nutrition*; 2000;130:493S-5S.
 17. Dunn JT. Iodine should be routinely added to complementary foods. *The Journal of Nutrition*; 2003;133:3008S-3010S.
 18. Akhter N, Hassan SA. Sub-clinical hypothyroidism and hyperprolactinemia in infertile women: Bangladesh perspective after universal salt iodination. *The Internet Journal of Endocrinology*; 2009;5(1).
 19. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL & de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clinical Endocrinology*; 2003;59(3):282-8.
 20. Suhartono, Dharminto. Keracunan pestisida dan hipotiroidisme pada wanita usia subur. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional (Kesmas)*; 2010;4(5):217-22.
 21. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J & Lwanga SK. Adequacy of sample size in health studies. England: John Wiley & Sons Ltd; 1993.
 22. Rothman KJ. *Epidemiology. An Introduction*. New York: Oxford University Press, Inc; 2002.
 23. Gordis L. *Epidemiology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2009.
 24. Boas M, Rasmussen UF, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *European Journal of Endocrinology*; 2006;154:599-611.
 25. Wade MG, Parent S, Finnson KW, Foster W, Younglai E, McMahon A, et al. Thyroid toxicity due to subchronic exposure to a complex mixture of 16 organochlorines lead, cadmium. *Toxicological Sciences*; 2002;67:207-18.
 26. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ & Laren PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Reviews*; 2002;23(1):38-89.
 27. Clemen JG. Hormonal consequences of organophosphate poisoning. *Fundamentals and Applied Toxicology*; 1985;5:s67-s77.
 28. Bhalli JA, Khan QM, Haq MA & Nasim A. Cytogenetic analysis of Pakistani individuals occupationally exposed to pesticides in a pesticide production industry. *Mutagenesis*; 2006;21(2):143-48.
 29. Kaloyanova FP & El Batawi MA. *Human toxicology of pesticides*. USA: CRC Press; 1991.
 30. OSHS (Occupational Safety and Health Service). A guideline to promote best practice with organophosphates. New Zealand: Department of Labour; 2000.
 31. Costa LG. Toxic effects of pesticides. In: L.J. Casarett & J. Doull, eds. 2008. *Toxicology. The basic science of poisons*. 7th ed. New York: Macmillan Publishing Company; 2008:883-930.
 32. Tafuri J, Robert J. Organophosphate poisoning. *Annals of Emergency Medicine*; 1987;16:193-202.
 33. De Groot LS, Larsen PR, Hennemann G. (eds). *The thyroid and its diseases* (6th ed). New York: Churchill Livingstone; 1996:137-87.
 34. Guven M, Bayram F, Unluhizarci K & Kelestimur F. Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. *Human & Experimental Toxicology*; 1999;18:598-601.
 35. De Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, Eusepi A, Di Virgilio A, Chiarotti F, et al. Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in Cd1 mice. *Toxicological Sciences*; 2009;108(2):311-19.
 36. Toft G, Flyvbjerg A & Bonde JP. Thyroid function in Danish greenhouse workers. *Environment Health: A Global Access Science Source*; 2006;5:32-8.
 37. Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Hoppin JA, Kamel F & LeVan TD. Pesticide use and thyroid disease among women in the agricultural health study. *American Journal of Epidemiology*; 2010;171(4):455-64.

38. Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C, Sorensen K, Deddens J & Cruz V. Thyroid hormone and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis (dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environmental Health Perspective*; 1997;105(10):1126-30.
39. Sukati S, Suryati K, Ichsan M, Mucherdiyantiningsih & Kartono D. Hubungan kadar enzyme kholinesterase dengan kadar hormone thyroid pada WUS di daerah gondok endemik. *Puslitbang Gizi dan Makanan*; 2006;29(1):38-47.
40. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. *Basic epidemiology*. WHO Press; 2006:145-56.