

Hubungan Paparan Pestisida Dengan Kejadian Hipotiroid Pada Wanita Usia Subur di Daerah Pertanian Hortikultura Desa Gombang Kecamatan Belik Pemalang

The Association Between Pesticide Exposure and Hypothyroidism Incidence on Group of Women at Childbearing Age in Agricultural Area of Gombang Village, Belik, Pemalang

DiasAji Bantarwati, Suhartono, Ari Suwondo

ABSTRACT

Background : *Thousands of farmers and farm workers were poisoned by pesticides each year. Risk of exposure to pesticides in agriculture as well as to women who are involved in agricultural activities, one of them was hypothyroidism. Hypothyroidism in the group of women of childbearing age (WCA) can cause reproductive disorders such as infertility, spontaneous abortion, fetal growth disorders, and premature birth. The research objective was to prove that exposure to pesticides is a risk factor for hypothyroidism on WCA in highland agricultural area Gombang village, Belik subdistrict Pemalang regency.*

Methods : Cross-sectional study on 34 subjects research at highland agricultural Gombang District Pemalang Regency. Samples were taken by using a systematic Sampling method. Pesticide exposure was measured by asking WCA's (17-35 years) involved in agricultural activities using structured questionnaire and by checking their level of cholinesterase. Incidence of hypothyroidism measured using TSH (Thyroid Stimulating Hormone) rate parameter. Confounding variables were also measured. These variables were level of education, BMI, participation in hormonal contraception, iodine intake, and exposure to cigarette smoke. Data would be analyzed using Chi-Square test at 0,05 level of significancy.

Result : The prevalence of hypothyroidism among WCA was 2,4 %.. Pesticide exposure is a risk factor for hypothyroidism; PR 95 % CI= 4.278 (1.347-13.581) and p-value=0.015. The higher the degree of exposure, the greater the risk of having hypothyroidism. The results showed that there was no correlation between age, level of education, BMI, participation in hormonal contraception, iodine intake, and exposure to cigarette smoke with hypothyroidism on childbearing age woman in highland agricultural area Gombang village, Belik subdistrict Pemalang regency.

Conclusion: Pesticide exposure is a risk factor for thyroid dysfunction among WCA in agricultural areas.

Keywords: Pesticide exposure, thyroid dysfunction, hypothyroidism.

PENDAHULUAN

Penggunaan pestisida berdampak terhadap kesehatan dan lingkungan. Setiap hari ribuan petani dan para pekerja di pertanian diracuni oleh pestisida dan setiap tahun diperkirakan jutaan orang yang terlibat di pertanian menderita keracunan akibat penggunaan pestisida. Risiko terpapar pestisida di pertanian juga mengenai perempuan yang terlibat dalam kegiatan pertanian. Berdasarkan data yang dikeluarkan oleh Food Agriculture Organization (FAO) jumlah perempuan yang terlibat di sektor pertanian meningkat dari tahun ke tahun. Kegiatan pertanian di Indonesia menurut data pertanian tahun 2000 menyatakan bahwa 50,28% dari jumlah tenaga kerja di sektor pertanian atau sebesar 49,60 juta adalah perempuan.¹⁾

Intensitas penggunaan pestisida yang tinggi, dan dilakukan secara terus menerus pada setiap musim tanam

akan menyebabkan beberapa kerugian, antara lain residu pestisida akan terakumulasi pada produk-produk pertanian dan perairan, pencemaran pada lingkungan pertanian, keracunan pada hewan, keracunan pada manusia yang berdampak buruk terhadap kesehatan manusia.²⁾

Penelitian terhadap hewan menunjukkan bahwa pestisida mempengaruhi produksi hormon dalam tubuh. Hormon adalah bahan kimia yang diproduksi organ-organ seperti otak, paratiroid, ginjal, adrenal, testis dan ovarium untuk mengontrol fungsi-fungsi tubuh yang penting. Beberapa pestisida dapat menyebabkan pembesaran tiroid yang akhirnya kanker tiroid.³ Kelenjar tiroid menghasilkan hormon tiroid yang berguna untuk metabolisme dan pertumbuhan yang dalam pembentukan hormon tiroid dipengaruhi oleh asupan iodium. Kekurangan iodium akan menimbulkan

Dias Aji Bantarwati, S.KM, M.Kes, Puskesmas Paduraksa Pemalang
Dr.dr. Suhartono, M.Kes. Program Magister Kesehatan Lingkungan UNDIP
Dr.dr. Ari Suwondo, MPH, Fakultas Kesehatan Masyarakat UNDIP

gangguan fungsi tiroid yaitu hipotiroid yang dikenal dengan Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI), gangguan ini berpengaruh terhadap sintesa hormon tiroid.⁴⁾

Hipotiroidisme adalah suatu keadaan dimana kelenjar tiroid tidak dapat memproduksi hormon (T_4 dan T_3) yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh.⁵⁾ Hipotiroidisme sub klinik (HSK, *Mild thyroid failure*) adalah sebuah diagnosis biokimiawi, yang ditandai oleh peningkatan kadar *Tyroid Stimulating Hormon* (TSH, tiotropin) dengan kadar T_4 dan T_3 yang masih normal.⁶⁾ Selain faktor di dalam kelenjar tiroid, keseimbangan hormon tiroid dalam tubuh juga dipengaruhi oleh kondisi diluar kelenjar tiroid. Asupan yodium yang kurang merupakan penyebab utama terjadinya hipotiroid 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 sistesa hormon tiroid. Kadar hormon tiroid yang rendah akan meningkatkan produksi TSH.⁷⁾

Kabupaten Pemalang merupakan kabupaten di Jawa tengah yang tingkat pemakaian pestisidanya cukup tinggi. Berdasarkan data dari badan Pusat Statistik (BPS) Kabupaten Pemalang tahun 2011 penggunaan lahan pertanian mencapai 34% dari total penggunaan tanah di Pemalang.⁸⁾

Dari data yang diperoleh di Dinas Kesehatan Kabupaten Pemalang cakupan komsumsi yodium masyarakat Kabupaten Pemalang pada tahun 2012 sebesar 81,5%, sedangkan untuk kecamatan belik tingkat komsumsi yodium tahun 2012 mencapai 97,4%. Data yang didapatkan dari Desa Gombong Kecamatan Belik di

dapatkan 30 orang wanita terkena goiter (gondok) dan dari studi pendahuluan yang dilakukan tanggal 18 Oktober 2012 terhadap 9 orang wanita usia subur didapatkan hasil sebagai berikut, didapatkan nilai rerata kadar TSH 1,576 mIU/ml, dengan nilai terendah < 0,005 mIU/ml dan nilai tertinggi 6,107 mIU/ml.

Dengan batasan kadar TSH lebih dari 4,7 mIU/ml sebagai batasan kejadian hipotiroid, maka terdapat 1 orang (11%) yang menderita hipotiroid dan batasan kadar TSH kurang dari 0,27 mIU/ml sebagai batasan kejadian hipertiroid terdapat 2 orang (22%) yang menderita hipertiroid. Penelitian dilakukan untuk mengetahui hubungan pajanan pestisida dengan kejadian hipotiroid pada wanita usia subur di daerah pertanian hortikultura Desa Gombong Kecamatan Belik Kabupaten Pemalang

MATERIDANMETODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik, dengan metode survey dan pemeriksaan laboratorium dan pendekatan *cross sectional*.⁹⁾ Variabel bebas penelitian adalah pajanan pestisida dan variabel terikat kejadian hipotiroid, sedangkan variabel pengganggu tingkat pendidikan, status gizi, KB hormonal, dan pajanan asap rokok, kadar Ekresi Yodium Urin. Populasi dalam penelitian ini adalah wanita usia subur di Desa Gombong Kecamatan Belik Kabupaten Pemalang. Sampel diambil dengan menggunakan metoda *Systematic sampling*.¹⁰⁾ Jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 36 orang.⁹⁾ Dari hasil uji TSH didapatkan 2 orang responden yang hipertiroid sehingga dikeluarkan dari sampel, sampel total menjadi 34 sampel. Analisis data dilakukan dengan uni Chi Square pada alpha 0,05.

Tabel 1. Karakteristik WUS di Desa Gombong Kecamatan Belik Kabupaten Pemalang 2013

Karakteristik	
Umur (rerata±SD ; min-mak)	27,0 ± 5,32 ; 18 – 35
IMT (rerata±SD ; min-mak)	22,9 ± 3,21 ; 15,4 – 29,9
Pendidikan , n (%)	
- Lulus SD	27 (79,4)
- Lulus SLTP	5 (14,7)
- Lulus SLTA	2 (5,9)
Kategori pendidikan , n (%)	
- Rendah	27 (79,4)
- Menengah	7 (20,6)
Keterlibatan dengan kegiatan Pestisida, n (%)	
- Terlibat	17 (50,0)
- Tidak Terlibat	17 (50,0)
Keikutsertaan KB Hormonal, n (%)	
- Ya	23 (67,6)
- Tidak	11 (32,4)
Pajanan Asap Rokok, n (%)	
- Ya	29 (85,3)
- Tidak	5 (14)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dimulai dengan mendata jumlah wanita usia subur, kemudian dilakukan wawancara dengan kuesioner, pengukuran IMT dilanjutkan pengambilan sampel darah untuk mengetahui kadar enzim kolinesterase dalam darah, TSH dalam darah dan sampel urin utk mengetahui EYU (Ekresi Yodium Urin). Pemeriksaan sampel darah dilakukan di Laboratorium Cito Kota Tegal Provinsi Jawa Tengah, sedangkan sampel urin di labolatorium GAKI Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang. Berikut uraian gambaran hasil penelitian.

Umur WUS rerata 27 tahun, IMT rerata 22,9 kg/m², pendidikan terbanyak lulus SD (79,4%). Dengan kategori terbanyak adalah pendidikan rendah (79,4%), yang terlibat dalam kegiatan penanganan pestisida sebanyak 50%, sebagian besar (67,6%) ikut KB dan terpajan asap rokok sebanyak 85,3%. Secara rinci seperti terlihat pada Tabel 1.

Rerata kadar TSH dalam darah pada WUS di Desa Gombang adalah 2,64 µIU/ml ± 1,40 dengan kadar TSH minimum 0,74 µIU/ml dan maksimum 5,13 µIU/ml ; rerata kadar kolinesterase adalah 9,0 mkat/L ± 1,40; rerata kadar

Ekresi Yodium Urin adalah 151.8 ± 103.47. seperti dalam tabel 2.

Angka TSH dikategorikan menjadi hipotiroid dan tidak hipotiroid dengan batasan titik potong 3, 5 µIU/ml⁷, kadar kolinesterase menjadi dibawah rata-rata dan diatas rata-rata menggunakan batasan nilai mean dan EYU dikategorikan menjadi defisiensi dan tidak defisiensi (menggunakan standard WHO) yaitu batasan 100 µkat/L, distribusi frekwensinya seperti terlihat pada tabel 3.

Distribusi frekwensi memberikan gambaran kategori WUS yang hipotiroid sebanyak 10 responden (29,4 %), yang memiliki kadar kolinesterase dibawah rata-rata sebanyak 19 responden (55,9 %) dan yang memiliki kadar EYU yang diketategorikan defisiensi sebanyak 12 orang (35,3%).

Uji normalitas dilakukan terhadap variabel-variabel yang berskala rasio, yaitu variabel Umur, Indeks Massa Tubuh (IMT), Kadar enzim kolinesterase dalam darah, Kadar TSH, dan Ekresi yodium Urin (EYU). Uji normalitas yang digunakan adalah uji *Shapiro-Wilk*. Hasil uji normalitas seperti dalam tabel 5.

Tabel 2. Deskripsi Kadar enzim Cholinesterase, TSH, dan EYU responden di Desa Gombang Kecamatan Belik Kabupaten Pemalang

Parameter	Rerata	Min	Mak	Standar Deviasi	PEL (Nilai Normal)
TSH (µIU/ml)	2,6	0,74	5,13	1,40	≤ 3,5
kolinesterase (mkat/L)	9,0	6,20	11,70	1,40	> nilai mean
EYU (µg/dL)	151.8	23	468	103.47	> 100 µkat/L

Tabel 3. Distribusi frekwensi Kadar TSH, Kolinesterase dan Ekresi Yodium Urin pada Darah WUS di Desa Gombang Kecamatan Belik Kabupaten Pemalang.

Variabel	Jumlah	Prosentase (%)
TSH (µIU/ml)		
a. Hipotiroid	10	29,4
b. Tidak hipotiroid	24	70,6
Kolinesterase (mkat/L)		
a. Dibawah rata2	19	55,9
b. Diatas rata2	15	44,1
EYU(µg/dL)		
a. Defisiensi	12	35,3
b. Tidak Defisiensi	22	64,7

Tabel 4. Uji normalitas data hasil penelitian

No	Parameter	p-value	Kesimpulan
1	Umur	0,081	Normal
2	IMT	0,622	Normal
3	Kadar Enzim Kolinesterase	0,631	Normal
4	Kadar TSH	0,015	Tidak normal
5	Kadar EYU	0,000	Tidak normal

Hubungan Paparan Pestisida Dengan Kejadian Hipotiroid

Dari hasil uji normalitas tersebut menunjukkan bahwa variabel yang mempunyai distribusi normal adalah variabel umur, Indeks Masa Tubuh (IMT) dan kadar enzim Kolinesterase dalam darah (p value > 0,05). Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel independen (variabel bebas) dengan variabel dependen (variabel terikat). Uji korelasi yang digunakan adalah uji statistik non parametrik *Tau Kendall* dan uji *chi square* .Tabel 6 menyajikan hasil rekapitulasi uji tersebut.

Hasil uji statistik menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara kadar TSH dengan kadar enzim Kolinesterase dalam darah (p value = 0,0001), dengan koefisien korelasi -0,600 membentuk tren negatif yang artinya semakin tinggi kadar TSH semakin rendah kadar kolinesterase responden dengan kategori kekuatan hubungan kuat.

Uji statistik hubungan paparan pestisida dengan kejadian kolinesterase seperti terlihat tabel 7.

Tabel 7 menunjukkan bahwa dari 12 responden yang terpajan pestisida terdapat 7 orang (58,3%) yang terkena hipotiroid dan dari 22 responden yang tidak terpajan pestisida terdapat 3 orang (13,3%) yang terkena hipotiroid. Uji *Chi-Square* menunjukkan p -value 0,015 lebih kecil dari alpha 0,05, sehingga dapat disimpulkan ada hubungan antara paparan pestisida dengan kejadian hipotiroid pada wanita usia subur di Desa Gombang Kecamatan Belik Kabupaten Pemalang. Prevalensi Rasio (PR) sebesar 4,278, ini bermakna bahwa responden dengan paparan pestisida akan memiliki risiko relatif 4,3 kali mengalami hipotiroid dibanding dengan responden yang tidak terpajan pestisida. Hasil uji *Chi-Square* terlihat 95% CI dengan nilai batas bawah sebesar 1,347 sedangkan batas atas 13,581, maka dapat disimpulkan bahwa paparan paparan pestisida merupakan faktor risiko terhadap kejadian hipotiroid.

Hasil rekapitulasi uji statistik untuk variabel yang lain yang sudah dikategorikan (skala nominal), secara

Tabel 5. Korelasi antara variabel kadar TSH dalam darah dengan variabel umur, IMT, kadar Kolinesterase, serta kadar EYU

No	Hubungan	Koefisien korelasi	Nilai p	Kesimpulan
1	Kadar TSH dalam darah dengan Umur	0,202	0,099	Tidak ada hubungan
2	Kadar TSH dalam darah dengan IMT	-0,194	0,109	Tidak ada hubungan
3	Kadar TSH dalam darah dengan enzim Kolinesterase	-0,600	0,000	Ada hubungan
4	Kadar TSH dalam darah dengan kadar EYU	0,050	0,678	Tidak ada hubungan

Tabel 6. Hubungan Paparan Pestisida dengan kejadian hipotiroid

Paparan Pestisida	hipotiroid	
	ya	tidak
Terpapaj, (n = 12)	7 (58,3)	5 (41,7)
Tidak terpajan (n= 22)	3 (13,6)	19 (86,4)
Total	10 (29,4)	24 (70,6)

p -value 0,015; PR = 4,278; CI 95% (1,347- 13,581)

Tabel 7. Rekapitulasi hasil uji statistik kejadian hipotiroid dengan kategori variabel yang lain

No	Hubungan	Nilai p	PR CI 95%	Kesimpulan
1	Kejadian hipotiroid dengan Paparan pestisida	0,015	4,278 1,347-13,581	Ada hubungan
2	Kejadian hipotiroid dengan kategori pendidikan	0,394	0,605 0,208-1,758	Tidak ada hubungan
3	Kejadian hipotiroid dengan kategori IMT	0,692	0,694 0,180-2,677	Tidak ada hubungan
4	Kejadian hipotiroid dengan kategori Ekresi Yodium Urin (EYU)	0,271	1,833 0,661-5,088	Tidak ada hubungan
5	Kejadian hipotiroid dengan kategori keikutsertaan KB hormonal	0,232	0,478 0,174-1,313	Tidak ada hubungan
6	Kejadian hipotiroid dengan kategori paparan asap rokok	1,000	1,552 0,248-9,723	Tidak ada hubungan

lengkap seperti dalam tabel. 8.

Hasil analisis regresi sederhana didapatkan variabel yang bisa dilanjutkan dengan regresi logistik ganda adalah variabel keikutsertaan KB Hormonal KB, Ekresi Yodium Urin (EYU) dan pajanan pestisida, hasilnya seperti ditunjukkan oleh tabel 9 berikut ini.

Dari hasil analisis multivariat didapatkan, nilai signifikansi yang $< 0,05$ adalah pada variabel pajanan pestisida, $p = 0,017$ dengan Odd Rasio (Exp B) = 8,916, CI 95% (1,484 – 53,568) yang berarti variabel yang paling berpengaruh terhadap kejadian hipotiroid (hipotiroid) adalah variabel pajanan pestisida, seperti terlihat dalam tabel. 10. berikut ini.

Pajanan pestisida diukur dari komposit hasil pengukuran kadar kolinesterase dalam darah dengan keterlibatan dengan kegiatan yang berhubungan dengan pestisida. Hubungan pemeriksaan kadar kolinesterase dengan gangguan fungsi hormon tiroid dapat dijelaskan bahwa pestisida ketika masuk ke dalam tubuh akan menempel pada enzim kolinesterase. Pestisida seperti Organofosfat dan Karbamat menghambat aksi pseudokolinesterase dalam plasma dan kolinesterase dalam sel darah merah dan pada sinapsis syaraf. Enzim tersebut secara normal menghidrolisis *acetylcholine* menjadi asetat dan kolin. Pada saat enzim dihambat, mengakibatkan jumlah *acetylcholine* meningkat dan berikatan dengan reseptor muskarinik dan nikotinik pada system saraf pusat dan perifer. Hal tersebut menyebabkan timbulnya gejala keracunan yang berpengaruh pada seluruh bagian tubuh.¹¹ Hambatan pada enzim CHE akan menyebabkan terjadinya penumpukan asetilkolin, sehingga dapat menimbulkan efek muskarinik, nikotenic maupun menurunkan fungsi syaraf pusat dan dapat berakibat fatal⁷. Jadi walaupun tidak ada WUS dengan kadar enzim kolinesterase (CHE) rendah, tetap harus diwaspadai, karena ada kemungkinan angka yang sebenarnya lebih besar dari itu.¹²

Disamping itu karena kemiripan struktur kimia dari pestisida dengan hormon tiroid (TH-r) di sel target sehingga mengganggu proses sintesis hormon tiroid.¹³ Ketika pestisida masuk ke dalam tubuh pestisida akan menempel pada enzim kolinesterase, sehingga terjadi akumulasi substrat (asetilkolin) pada sel efektor. Keadaan tersebut akan menyebabkan gangguan pada syaraf yang berupa aktifitas kholinergik secara terus-menerus akibat asetilkolin yang tidak di hidrolisis. Asetilkolin berperan sebagai neurotransmitter yang menghantarkan impuls syaraf. Melalui system syaraf inilah organ-organ di dalam tubuh menerima informasi untuk memperingati atau mengurangi aktifitas sel pada organ. Pada sistem syaraf, stimulasi yang diterima dijalarkan melalui serabut-serabut syaraf (akson) dalam bentuk impuls. Setelah impuls syaraf oleh asetilkolin diseberangkan/diteruskan melalui serabut, enzim kolinesterase memecahkan asetilkolin dengan cara menghidrolisis asetilkolin menjadi kolin dan sebuah asam asetat, impuls syaraf kemudian berhenti.¹¹

Beberapa penelitian lain yang sejalan dengan penelitian ini antara lain penelitian Suhartono (2010), penelitian di daerah pertanian dataran rendah pada wanita usia subur (WUS) 44 orang sebagai kasus dan 45 orang sebagai kontrol disimpulkan bahwa pajanan pestisida sebagai faktor risiko disfungsi tiroid pada kelompok WUS di daerah pertanian dataran rendah, memiliki prevalensi hipotiroidisme pada WUS sebanyak 22, 2% dan hipertiroidisme sebanyak 2,3%. Rerata hipotiroid pada kelompok kasus $3,142 \pm 1,433 \mu\text{IU/L}$ lebih tinggi dari pada kelompok kontrol ($2,796 \pm 1,685 \mu\text{IU/L}$)¹⁴

SIMPULAN

- 1) Karakteristik responden wanita usia subur di desa Gombang meliputi umur dengan rerata \pm SD = $27 \pm 5,32$ Indeks Massa Tubuh responden dengan rerata \pm SD = $22,91 \pm 3,212$. Pendidikan responden 79,4%

Tabel 9. Analisis Regresi Logistik sederhana semua variabel

Variabel	B	SE	Wald	Sig	Exp B
Pendidikan	0,728	1,266	0,331	0,565	2,071
KB Hormonal	1,591	1,099	2,096	0,148	4,907
Pajanan Rokok	-1,461	1,460	1,000	0,317	0,232
IMT (indek massa tubuh)	-0,068	1,362	0,003	0,960	0,934
EYU (Ekresi Yodium Urin)	-1,384	1,095	1,597	0,206	0,251
Pajanan Pestisida	-2,108	0,948	4,947	0,026	0,122

Tabel 10. Hasil Analisis Regresi Logistik Ganda (Multivariat) antara beberapa Variabel P -value $< 0,25$ dengan kejadian hipotiroid

Variabel	B	P-value	OR	95% CI		Keterangan
				Bawah	Atas	
KB	-1,349	0,157	0,260	0,040	1,677	Tidak Signifikan
EYU	1,249	0,190	3,487	0,539	22,572	Tidak Signifikan
Pajanan pestisida	2,188	0,017	8,916	1,484	53,568	Signifikan

Hubungan Paparan Pestisida Dengan Kejadian Hipotiroid

- lulus SD, 14,7% lulus SLTP dan 5,9 % lulus SLTA.
- 2) Hasil pengukuran kadar TSH dalam darah berkisar antara 0,74 -5,13 μ IU/ml dengan rerata \pm SD = 2,64 \pm 1,403, kadar kolinesterase dalam darah berkisar antara 6,20 -11,70 μ kat/L dengan rerata \pm SD = 9,00 \pm 1,401 dan kadar EYU (Ekresi Yodium Urin) berkisar antara 23 -468 μ gr/dL dengan rerata \pm SD = 151,76 \pm 103,471
 - 3) Hasil analisis bivariat dengan uji korelasi *Tau Kendall* menunjukkan ada hubungan antara kadar enzim kolinesterase dalam darah dengan kadar TSH dalam darah pada Wanita Usia Subur di Desa Gombang.
 - 4) Hasil analisis bivariat dengan uji *Chi-square* menunjukkan ada hubungan paparan pestisida dengan kejadian hipotiroid pada Wanita Usia Subur di Desa Gombang.
 - 5) Hasil analisis bivariat dengan uji *Chi-square* menunjukkan tidak ada hubungan antara pendidikan, status gizi, kategori EYU, keikutsertaan KB hormonal dan paparan asap rokok dengan kejadian hipotiroid pada Wanita Usia Subur di Desa Gombang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ratnasari Kusumawati, Suhartono, Sulistiyani. Beberapa faktor yang berhubungan dengan fungsi tiroid pada Pasangan Usia Subur (PUS) di Kecamatan Kersana Kabupaten Brebes. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*, Vol II No 1, April 2012 hal 15-21.
2. Pesticide Action Network Asia and the pasific; *Awas Pestisida berbahaya bagi Kesehatan*, Yayasan Duta Awam, 1999. hal 10-12
3. Guven.M. F.Bayran, *Endocrine Change in Patient With Acute Organophosphate Poisoning*. *Human and Experimental Toxicologi*, no 18, 1999, p 598-601,
4. Peatfield, Durrant BJ, *Aspect of A Common Missed Diagnosis : Thyroid Dysfunction and management*, *Jurnal of Nutritional and Enviromental Medicine*, Dec 96, Vol 6, 1996, p371,
5. Djokomoeljanto,R,. *Penyakit kelenjar Gondok (sebuah Tinjauan Populer)*, Semarang CV Agung 2007b, hal 1-98
6. Hollowel,J.G, Staehling, N.W, Flanders, W.D, Hannon, W.H, Gunter, E.W, Spencer,C.A & Braverman, L.E, 2002 *Serum TSH, T4 and antibodies in the United States Population (1988 to 1994)*. *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87 (2), pp.489– 499
7. Djokomoeljanto,R, 2007c, *fisiologi kelenjar tyroid dalam R.DjokoMoeljanto, Buku Ajar tiroidologi Klinik*.Semarang.Badan Penerbit Universitas Diponegoro, cetakan II, ed 2009, hal 11-52
8. BPS Pemalang, *Pemalang dalam Angka tahun 2012*, Badan Pusat Statistik Kabupaten Pemalang, 2012
9. Dahlan S. *Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan*. CV Agung Seto. Jakarta. 2008 : hal : 57
10. Sastroasmoro, S. Ismael, S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Jakarta. Binarupa Aksara. 2002; hal; 206
11. Kaloyanova,Fina P, Mostafa A El Batawi; *Human Toxicology of Pesticides*, CRC, Florida, 1991, p.3-10, 43-47, 59-70,
12. Novisan. *Petunjuk Pemakaian Pestisida*. Penerbit Agromedia, Jakarta. 2002
13. Boas,M, Rasmussen,UF, Skakkebaek,NE, Main,KM,. *Environmental chemicals and thyroid function*, *European Journal of Endocrinology*, 154, 2006, pp.599-611.
14. Suhartono. *Pajanan Pestisida sebagai faktor Risiko Disfungsi Tiroid pada Kelompok Wanita Usia Subur (WUS) di Daerah Pertanian Dataran Rendah*, Universitas Diponegoro Semarang (Disertasi), 2010.