



**HUBUNGAN PAPARAN PESTISIDA GOLONGAN ORGANOFOSFAT  
TERHADAP KEJADIAN HIPOTIROIDISME PADA PETANI:  
TINJAUAN SISTEMATIS**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**Sofie Rahmadiani**  
**172010101123**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2021**



**HUBUNGAN PAPARAN PESTISIDA GOLONGAN ORGANOFOSFAT  
TERHADAP KEJADIAN HIPOTIROIDISME PADA PETANI:  
TINJAUAN SISTEMATIS**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh:  
**Sofie Rahmadiani**  
**172010101123**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2021**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang telah memberikan segala rahmat serta hidayah-Nya.
2. Kedua orang tua yang saya cintai, Ayah dr. Adi Nugroho Sp.B dan Ibu Dra. Dwiarti Listyowati yang senantiasa mendoakan, memberikan dukungan, semangat, perhatian, dan kasih sayang tiada untuk saya.
3. Seluruh Bapak dan Ibu guru saya sejak taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang mendidik, membimbing, dan memberikan ilmu yang bermanfaat sampai pada tahap ini.
4. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

**MOTTO**

Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap.  
(terjemahan Surat Asy-Syarh ayat 5-8)<sup>1</sup>



---

<sup>1</sup> Departemen Agama Republik Indonesia. 2016. *Al-Qur'an dan Terjemahannya*. Solo: PT Tiga Serangkai Pustaka Mandiri

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sofie Rahmadiani

NIM : 172010101123

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Hubungan Paparan Pestisida Golongan Organofosfat terhadap Kejadian Hipotiroidisme pada Petani: Tinjauan Sistematis” adalah benar-benar hasil karya saya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 19 Oktober 2021

Yang menyatakan



Sofie Rahmadiani

NIM 172010101123

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN PAPARAN PESTISIDA GOLONGAN ORGANOFOSFAT  
TERHADAP KEJADIAN HIPOTIROIDISME PADA PETANI:  
TINJAUAN SISTEMATIS**

oleh:

Sofie Rahmadiani

172010101123

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Al Munawir, M.Kes., Ph.D.

Dosen Pembimbing Anggota : dr. M. Afiful Jauhani, M.H., Sp.FM.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Hubungan Paparan Pestisida Golongan Organofosfat terhadap Kejadian Hipotiroidisme pada Petani: Tinjauan Sistematis” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : 19 Oktober 2021

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua

Dr. dr. Aris Prasetyo, M.Kes.  
NIP 196902031999031001

Anggota I

dr. Cholis Abrori, M.Kes., M.Pd.Ked.  
NIP 197105211998031003

Anggota II

dr. Al Muhawir, M.Kes., Ph.D.  
NIP 196909011999031003

Anggota III

dr. M. Afiful Jauhani, M.H., Sp.FM.  
NIP 198902162015041001

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember



dr. Supangat, M.Kes., Ph.D., Sp.BA.  
NIP 197304241999031002

## RINGKASAN

**HUBUNGAN PAPARAN PESTISIDA GOLONGAN ORGANOFOSFAT TERHADAP KEJADIAN HIPOTIROIDISME PADA PETANI: TINJAUAN SISTMATIS**; Sofie Rahmadianti; 172010101123; 89 halaman; 04 Oktober 2021; Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Indonesia merupakan salah satu negara agraris yang memiliki total luas wilayah panen sejumlah 10.903.835 ha, dan sejumlah 33.487.806 penduduk bekerja sebagai petani. Salah satu golongan pestisida yang paling banyak digunakan petani adalah golongan organofosfat. Penelitian yang telah dilakukan di Kabupaten Solok, 74,1% pestisida jenis organofosfat dapat menyebabkan gejala neurotoksik dibandingkan dengan pestisida non organofosfat pada petani. Penelitian di Kabupaten Magelang menyebutkan terdapat 80% anak yang terpapar dengan organofosfat menderita goiter dan 75% dari anak yang menderita goiter memiliki orang tua yang bekerja sebagai petani. Melihat korelasi dari gejala dan karakteristik tersebut peneliti menduga terdapat adanya hubungan antara paparan organofosfat dengan kejadian hipotiroidisme, yang mengakibatkan terganggunya jalur produksi hormon tiroid.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan dari paparan pestisida golongan organofosfat terhadap kejadian hipotiroidisme pada petani berdasarkan *systematic review*. Sumber diambil dari jurnal penelitian nasional maupun internasional dengan menggunakan basis data *PubMed*, *Google Scholar*, *Cochrane Library*, *Science Direct*, dan Portal Garuda. Proses pelacakan jurnal menggunakan metode PICO, pencarian *keyword* menggunakan bantuan *Medical Subject Headings* (MeSH) kemudian jurnal yang diperoleh di skrining berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, data yang diperoleh di ekstraksi dan di klasifikasi berdasarkan data-data yang dapat menjawab pertanyaan penelitian untuk disintesis tanpa menggunakan meta analisis (*SwiM*).

Hasil penelitian yang ditemukan oleh penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara paparan pestisida organofosfat terhadap kejadian hipotiroidisme pada petani. Prevalensi kejadian hipotiroidisme pada petani akibat paparan pestisida adalah 0,72% di Taiwan, sebesar 2,3% dan 6,6% pada petani dan pasangan petani di Amerika, dan 67% pada anak-anak di Indonesia. Mekanisme gangguan sintesis hormon tiroid yang ditimbulkan akibat paparan organofosfat diduga melalui akumulasi senyawa kolinergik, yang merangsang reseptor nikotinik dan muskarinik, sehingga meningkatkan produksi somatostatin dan menyebabkan berkurangnya produksi dari hormon tiroid. Dugaan yang lainnya, organofosfat dapat mengganggu mekanisme sintesis hormon tiroid melalui beberapa mekanisme yaitu: (1) mengganggu reseptor TSH (TSH-r) pada kelenjar tiroid; (2) menghambat enzim deiodinase tipe I (D1); (3) bersaing untuk tempat pengikatan pada reseptor hormon tiroid (TH-r) pada sel target; dan (4) mengganggu aktivitas enzim D3 yang berfungsi mengubah T4 menjadi reverse-T3.

## PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Paparan Pestisida Golongan Organofosfat terhadap Kejadian Hipotiroidisme pada Petani”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan Pendidikan strata satu (S1) pada jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Supangat, M. Kes., Ph.D, Sp.BA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. dr. Al Munawir, M. Kes., Ph.D selaku dosen pembimbing utama dan dr. M. Afiful Jauhani, M.H., Sp. FM. selaku dosen pembimbing anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam proses penyusunan skripsi ini;
3. Dr. dr. Aris Prasetyo, M.Kes., selaku dosen penguji utama dan dr. Cholis Abrori, M.Kes., M.Pd.Ked. selaku dosen penguji anggota yang telah memberikan kritik dan saran dalam proses penyusunan skripsi ini;
4. Orang tua saya tercinta, dr. Adi Nugroho, Sp.B dan Dra. Dwiarti Listyowati yang selalu memberikan kasih sayang, dukungan moral dan finansial, doa tiada henti, serta pengorbanan yang dilakukan setiap waktu;
5. Kakak kandung saya Amalia Hayudiarti, S.KG. dan adik kandung saya Haninditya Bintari, yang selalu memberikan dukungan moral, finansial, dan doa tiada henti;
6. Sahabat sejawat saya, Farah Fitriyah Basar, Kuny Zakiyah Fisichella, Manda Ayu Novitasari, Winie Almira Setyoadji, S.Ked., dan Putu Ayu Laksmi Lestari, S.Ked., yang telah memberikan dukungan moral selama saya menjadi mahasiswa kedokteran;
7. Sahabat sejawat saya, Epafroditus Sanjaya Adiguna., M. Nur Indra Caesar, M. Fahmi Naufal, Adrian Wibisono, S.Ked., Roan Pratama Putra S.Ked., Antonius Dwi Saputra, S.Ked., Ratna Amelia, S.Ked., Maidy Frista, dan Hilmy Atha

Sitepu S.Ked. yang telah memberikan dukungan moral selama saya menjadi mahasiswa kedokteran;

8. Sahabat saya, Ardy Jati, S.Ak., Rahmawati Liviyani, S.Ak., Dhealelia Munandari, S.M., Intan Rachmawati, S.Kep., Refika Febriyanti, Siska Brilliant, S.PWK, Arizha Izzul, S.Kom., Nilam Adella, Vinny Kartika, S.KG., Anggita Priska, Titannys Septianti, Weiheilmina Syahraya, Dhimas Bagus Wicaksono, Rahmat Hidayat, Dwi Atmojo Satrio Pambagio, dan M. Novangga yang telah mendukung saya;
9. Tiwi Mustikasari, S.Ked., yang selalu ada untuk memberikan bantuan, masukan, semangat, ilmu, serta dukungan dan juga selalu bersedia menjadi tempat berkeluh kesah;
10. Dave Filbert, S.Ked., yang selalu ada untuk memberikan bantuan, masukan, semangat, ilmu, serta dukungan dan juga selalu bersedia menjadi tempat berkeluh kesah;
11. Keluarga besar CIMSA UNEJ dan “OREO” *Official* CIMSA UNEJ 2019-2020;
12. Keluarga besar Angkatan 2017 Vagus Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
13. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 04 Oktober 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>MOTTO</b> .....	iv
<b>PERNYATAAN</b> .....	v
<b>PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI DAFTAR</b> .....	xi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xv
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	4
<b>1.3 Tujuan</b> .....	5
<b>1.4 Manfaat</b> .....	5
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
<b>2.1 Kelenjar Tiroid</b> .....	6
2.1.1 Anatomi Kelenjar Tiroid .....	6
2.1.2 Fisiologi Hormon Tiroid .....	10
<b>2.2 Hipotiroidisme</b> .....	16
2.2.1 Prevalensi Hipotiroidisme .....	16
2.2.2 Klasifikasi Hipotiroidisme .....	17
2.2.3 Gejala Hipotiroidisme .....	19
2.2.4 Penegakan Diagnosis Hipotiroidisme .....	20
2.2.5 Tatalaksana Hipotiroidisme.....	21
<b>2.3 Pestisida</b> .....	22
2.3.1 Penggunaan Pestisida .....	23
2.3.2 Klasifikasi Pestisida .....	25
2.3.3 Mekanisme Masuknya Pestisida ke dalam Tubuh .....	30
2.3.4 Mekanisme Masuknya Organofosfat ke Dalam Tubuh.....	31
2.3.5 Mekanisme Kerja Organofosfat dalam Tubuh .....	32
2.3.6 Gambaran Klinis Keracunan Organofosfat .....	33
2.3.7 Diagnosis dan Tatalaksana Keracunan Organofosfat.....	34
<b>2.4 Pengaruh Pestisida Golongan Organofosfat terhadap Sintesis Hormon Tiroid</b> .....	35
<b>2.5 Kerangka Teori</b> .....	37
<b>2.6 Kerangka Konsep</b> .....	38
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b> .....	39
<b>3.1 Desain dan Rancangan Penelitian</b> .....	39

<b>3.2 Waktu dan Tempat Penelitian</b> .....	39
<b>3.3 Tahapan Tinjauan Pustaka</b> .....	39
3.3.1 Penentuan Topik Penelitian dan Menyusun Pertanyaan Penelitian .....	39
3.3.2 Pencarian Literatur yang Relevan .....	40
3.3.3. Analisis Pengolahan Data.....	41
<b>3.4 Populasi, Sampel, dan Teknik Sampling</b> .....	43
<b>3.5 Definisi Operasional</b> .....	43
<b>3.6 Analisis Data</b> .....	46
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	47
<b>4.1 Seleksi Studi</b> .....	47
<b>4.2 Kualitas Studi dan Risiko Bias</b> .....	50
<b>4.3 Karakteristik Studi</b> .....	53
<b>4.4 Karakteristik Responden dari Studi</b> .....	54
<b>4.5 Hasil Studi</b> .....	54
<b>4.6 Pembahasan Penelitian</b> .....	62
<b>4.7 Keterbatasan Penelitian</b> .....	65
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	66
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	66
<b>5.2 Saran</b> .....	66
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	67
<b>LAMPIRAN</b> .....	72

**DAFTAR GAMBAR**

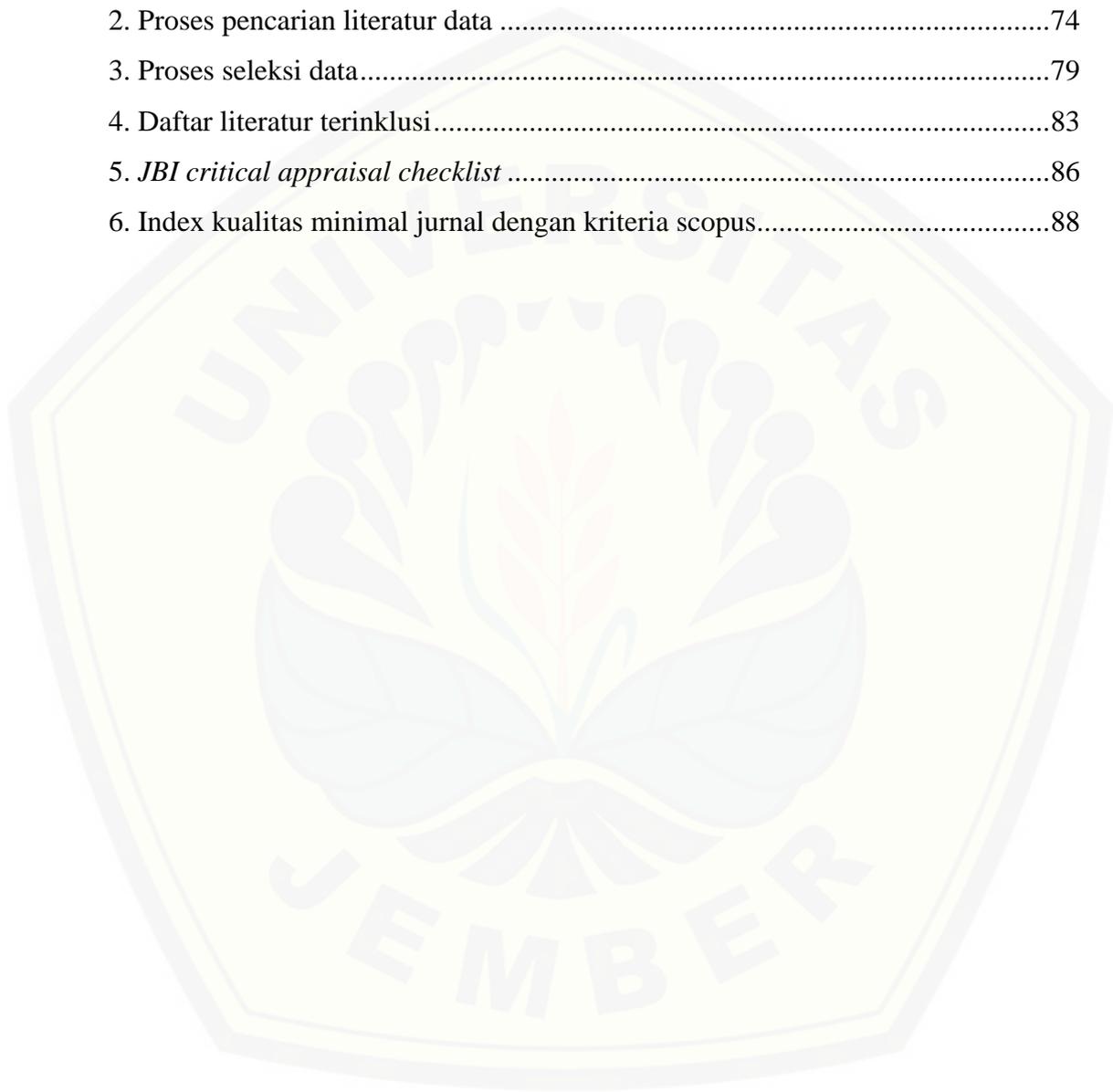
	Halaman
2.1 Anatomi kelenjar tiroid .....	7
2.2 Anatomi kelenjar tiroid bagian anterior .....	8
2.3 Vaskularisasi, inervasi dan sistem limfatikus kelenjar tiroid .....	10
2.4 Struktur kimia pembentukan tiroksin dan triiodotironin .....	12
2.5 Mekanisme seluler kelenjar tiroid dalam transportasi iodin, pembentukan tiroksin dan triiodotironin, serta pelepasan ke darah .....	14
2.6 Regulasi sekresi hormon tiroid .....	15
2.7 Evaluasi hipotiroidisme.....	22
2.8 Jenis-jenis pestisida .....	27
2.9 Struktur kimia pestisida organofosfat .....	28
2.10 Struktur kimia pestisida karbamat .....	28
2.11 Struktur kimia pestisida organoklorin .....	29
2.12 Rute masuknya pestisida ke dalam tubuh manusia .....	31
2.13 Kerangka teori penelitian .....	37
2.14 Kerangka konsep penelitian .....	38
3.1 Algoritma pencarian jurnal .....	42
4.1 <i>Flowchart</i> pencarian literatur hubungan paparan pestisida golongan organofosfat terhadap kejadian hipotiroidisme .....	49

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Klasifikasi hipotiroidisme berdasarkan kadar TSH .....	18
2.2 Interpretasi laboratorium tiroid .....	20
3.1 Kerangka kerja PICO .....	40
3.2 <i>Boelan operator</i> dan kata kunci pencarian berdasarkan basis data .....	41
3.3 Definisi operasional .....	45
4.1 <i>Boolean operator</i> dan kata kunci pencarian berdasarkan basis data .....	47
4.2 Hasil pencarian literatur berdasarkan bahasa dan jenis penelitian .....	50
4.3 Hasil pencarian literatur berdasarkan tahun penelitian .....	50
4.4 Hasil pencarian literatur berdasarkan index kualitas scopus atau sinta .....	51
4.5 Hasil <i>critical appraisal</i> dengan <i>The JBI critical appraisal tools</i> desain penelitian <i>cross sectional</i> .....	52
4.6 Hasil <i>critical appraisal</i> dengan <i>The JBI critical appraisal tools</i> desain penelitian cohort .....	53
4.7 Hasil studi literatur .....	55
4.8 Evaluasi hormon tiroid dari literatur .....	58

**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
1. PRISMA <i>checklist</i> .....	72
2. Proses pencarian literatur data .....	74
3. Proses seleksi data.....	79
4. Daftar literatur terinklusi.....	83
5. <i>JBI critical appraisal checklist</i> .....	86
6. Index kualitas minimal jurnal dengan kriteria scopus.....	88



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan salah satu negara agraris yang sebagian besar penduduknya bekerja di sektor pertanian. Sesuai dengan julukannya, Indonesia memiliki total luas wilayah panen sejumlah 10.903.835 ha, dengan produktivitas sebesar 51,85 ku/ha. Selain itu, dari kontribusi terhadap produk domestik bruto (PDB), sektor pertanian merupakan sektor yang memberikan pengaruh cukup besar dibandingkan dengan sektor lainnya. Pada tahun 2018 sektor pertanian memberikan kontribusi sebesar Rp. 1.900.348,5 (BPS, 2019). Hingga saat ini sektor pertanian merupakan salah satu sektor utama dalam menunjang perekonomian negara dan mencakup berbagai aspek. Mulai dari aspek ketahanan dan produksi hasil pertanian, aspek menjaga keseimbangan kelestarian lingkungan hidup, serta aspek menjaga kesejahteraan dari petani (Sakinah dkk., 2018). Total jumlah penduduk yang bekerja sebagai petani di Indonesia adalah 33.487.806 dengan perbandingan 25.476.478 jiwa berjenis kelamin laki-laki dan 9.051.328 jiwa berjenis kelamin perempuan (BPS, 2018).

Tingkat produksi hasil pertanian yang baik sangat menentukan keberhasilan usaha para petani di Indonesia. Maka dari itu petani selalu berusaha untuk meningkatkan kualitas produk pertanian dan mengeleminasi hal-hal yang dapat menimbulkan kerugian. Salah satu bentuk yang dapat menimbulkan kerugian pada kualitas hasil pertanian adalah organisme perusak tanaman atau hama. Dalam usaha untuk mengeleminasi hal tersebut, kerap petani menggunakan zat yang disebut dengan pestisida (Oktaviani dan Pawenang, 2020). Pestisida merupakan zat kimia yang digunakan untuk mengendalikan hama darat maupun air serta penyakit yang merusak hasil pertanian, mengendalikan pertumbuhan tanaman yang tidak diinginkan, dan mengendalikan hewan-hewan yang dapat menimbulkan penyakit pada manusia (Kementerian Pertanian, 2014). Penggunaan pestisida dalam keseharian petani merupakan hal yang wajar untuk dilakukan, namun penggunaannya pestisida yang terus menerus juga menimbulkan dugaan mengenai potensi paparan yang ditimbulkan.

Pada saat musim tanam, petani akan cenderung menggunakan pestisida sebagai media untuk mengendalikan agen yang dapat merusak produk pertanian. Tidak jarang beberapa petani menggunakan dosis pestisida yang cukup tinggi pada setiap penggunaannya. Intensitas penggunaan pestisida yang tidak sesuai dosis akan menimbulkan beberapa kerugian. Mulai dari terakumulasinya residu pestisida pada produk pertanian dan perairan, pencemaran lingkungan pertanian, keracunan pada hewan, dan juga dapat menimbulkan efek-efek patologis pada manusia (Arif, 2015). Selain itu perilaku petani seperti tidak menggunakan alat pelindung diri (APD), menyemprot pestisida tidak sesuai dengan arah angin, dan menggunakan tangan dalam pencampuran pestisida akan meningkatkan kemungkinan pestisida untuk masuk ke dalam tubuh (Yuantari dkk., 2013). Organisasi Kesehatan Dunia atau *World Health Organization* (WHO) memperkirakan sekitar 18,2 per 100.000 pekerja di bidang pertanian mengalami keracunan akibat pestisida di seluruh dunia dan setiap tahun lebih dari 168.000 orang meninggal akibat keracunan pestisida, yang sebagian besar korbannya berasal dari negara berkembang (Mutia dan Oktarlina, 2019).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa insektisida adalah jenis pestisida yang paling banyak digunakan oleh petani. Salah satunya adalah penelitian di Kabupaten Bantul, menunjukkan bahwa penggunaan insektisida sebanyak 69,6%, jauh lebih unggul dibandingkan fungisida yang berjumlah 17,4%, herbisida 8,7%, dan jenis pestisida lainnya sebanyak 4,3% (Anshori dan Prasetyono, 2016). Salah satu golongan insektisida yang paling banyak digunakan adalah golongan organofosfat. Organofosfat adalah jenis bahan aktif pestisida yang bekerja dalam menghambat enzim kolinesterase. Organofosfat banyak digunakan untuk *indoor residual spraying*, *space spraying* maupun untuk pengendalian vektor (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Contoh dari jenis organofosfat yang digunakan adalah diazinon, malation, klorpirifos, kadusafos dan asefat. Penggunaan organofosfat yang berlebihan dapat menimbulkan efek patologis dengan estimasi sejumlah tiga juta individu terpapar organofosfat pada setiap tahunnya (Taksande dkk., 2017).

Efek paparan organofosfat pada petani dapat berupa efek akut dan kronis. Efek akut berupa timbulnya sindroma muskarinik, nikotinik dan SSP, sementara itu efek kronis berupa mutagenitas, neurotoksisitas, dan gangguan pada sistem hormonal (Rahayu dan Solihat, 2018). Salah satu efek kronis yang mempengaruhi sistem hormonal adalah terganggunya proses sintesis dan metabolisme dari hormon tiroid (Huang dkk., 2017). Penelitian secara *in vitro* dilakukan menggunakan sel FRTL-5 dan menunjukkan penurunan ekspresi reseptor TSH akibat efek dari malathion sebagai salah satu jenis pestisida organofosfat pada biosintesis hormon tiroid. Penelitian lainnya yang dilakukan secara *in vivo* pada ikan koki (*Carassius auratus*) yang diinduksi organofosfat jenis *monocrotophos* menyebutkan bahwa terdapat penurunan level dari T3. Penelitian *in vivo* lainnya juga telah dilaksanakan pada tikus yang diinduksi *chlorpyrifos* menunjukkan kejadian hipotiroidisme (Leemans dkk., 2019). Penyakit gangguan tiroid sendiri merupakan penyakit yang menempati peringkat kedua gangguan metabolik setelah diabetes militus (Kementerian Kesehatan RI, 2015). Salah satu penyakit gangguan tiroid adalah hipotiroidisme.

Hipotiroidisme merupakan sekumpulan manifestasi klinis yang disebabkan berkurang atau berhentinya produksi dari hormon tiroid. Prevalensi hipotiroidisme di Amerika diestimasikan mencapai angka 5-9% (Shrestha dkk., 2018a), sedangkan di Eropa prevalensi dari hipotiroidisme dapat mencapai angka 5,3% (Taylor dkk., 2018). Prevalensi hipotiroidisme di Indonesia sendiri masih belum diketahui secara pasti, namun menurut Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI (2010) menyebutkan bahwa melalui pemeriksaan kadar TSH, terdapat sejumlah 2,7% laki-laki dan 2,2% perempuan memiliki kadar TSH yang tinggi. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat kecurigaan dari kejadian hipotiroidisme berdasarkan pemeriksaan kadar TSH yang merupakan pemeriksaan penunjang diagnostik dari gangguan tiroid.

Gejala yang ditimbulkan dari hipotiroidisme bervariasi. Variasi gejala yang dirasakan penderita adalah lemah, lelah, mengantuk, sakit kepala, dan gejala neurotoksik. Gejala lainnya adalah pembesaran tiroid atau goiter noduler atau difusa, bradikardi, juga konstipasi (Kementerian Kesehatan RI, 2015). Sebuah

penelitian dengan metode tinjauan naratif telah dilakukan dengan meninjau studi eksperimental dan epidemiologi yang telah dilakukan sebelumnya, menunjukkan keterlibatan berbagai macam pestisida termasuk organofosfat yang menyebabkan gangguan tiroid berdasarkan temuan *in vivo* dan *in vitro* dan epidemiologi (Leemans dkk., 2019). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di Kabupaten Solok, 74,1% pestisida jenis organofosfat dapat menyebabkan gejala neurotoksik dibandingkan dengan pestisida nonorganofosfat pada petani. (Gusti, 2017). Pada penelitian lainnya di Kabupaten Magelang menyebutkan bahwa, terdapat 80% anak yang terpapar dengan organofosfat menderita goiter dan 75% dari anak yang menderita goiter memiliki orang tua yang bekerja sebagai petani (Marwanto dkk., 2018). Melihat korelasi dari gejala dan karakteristik tersebut peneliti menduga terdapat adanya hubungan antara paparan organofosfat dengan kejadian hipotiroidisme, yang mengakibatkan terganggunya jalur produksi hormon tiroid.

Berdasarkan penjelasan di atas, kesejahteraan petani dalam menjalankan sektor pertanian merupakan hal yang harus diperhatikan karena petani merupakan komponen yang mendukung ketahanan pangan nasional. Usaha untuk meningkatkan kualitas produk pertanian dengan menggunakan pestisida, berbanding terbalik dengan efek yang ditimbulkan sehingga menimbulkan pengaruh negatif pada kesehatan petani. Hingga saat ini hubungan paparan organofosfat terhadap kejadian hipotiroidisme pada petani masih belum diketahui secara pasti. Berdasarkan paparan dari latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian *systematic review* mengenai “Hubungan Paparan Pestisida Golongan Organofosfat terhadap Kejadian Hipotiroidisme pada Petani”.

## 1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka rumusan masalah dalam *systematic review* ini, adalah “Bagaimanakah hubungan dari paparan pestisida golongan organofosfat terhadap kejadian hipotiroidisme pada petani?”

### 1.3 Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk:

- a. Mengetahui hubungan paparan pestisida golongan organofosfat terhadap kejadian hipotiroidisme pada petani
- b. Mengetahui prevalensi kejadian hipotiroidisme pada petani akibat dari paparan pestisida.
- c. Mengetahui mekanisme gangguan sintesis hormon tiroid yang ditimbulkan dari paparan pestisida golongan organofosfat.

### 1.4 Manfaat

Dalam penelitian ini, diharapkan dapat memberikan manfaat kepada beberapa pihak antara lain:

- a. Memberikan informasi ilmiah mengenai pestisida golongan organofosfat yang menyebabkan hipotiroidisme pada petani bagi mahasiswa kedokteran dan tenaga medis.
- b. Memberikan informasi ilmiah mengenai mekanisme dari gangguan sintesis hormon tiroid yang ditimbulkan dari paparan pestisida golongan organofosfat bagi mahasiswa kedokteran dan tenaga medis.
- c. Sebagai referensi ilmiah untuk penelitian lebih lanjut terkait pencegahan maupun terapi hipotiroidisme pada petani akibat paparan pestisida golongan organofosfat bagi peneliti-peneliti yang lain.
- d. Memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat khususnya petani agar mampu menghindari dan mengantisipasi potensi bahaya akibat penggunaan pestisida golongan organofosfat di sektor pertanian.
- e. Meningkatkan penelitian di bidang *agromedicine* sehingga dapat membantu mewujudkan visi Fakultas Kedokteran Universitas Jember yaitu menjadi Lembaga yang unggul dalam bidang agromedis di Asia Tenggara pada tahun 2021

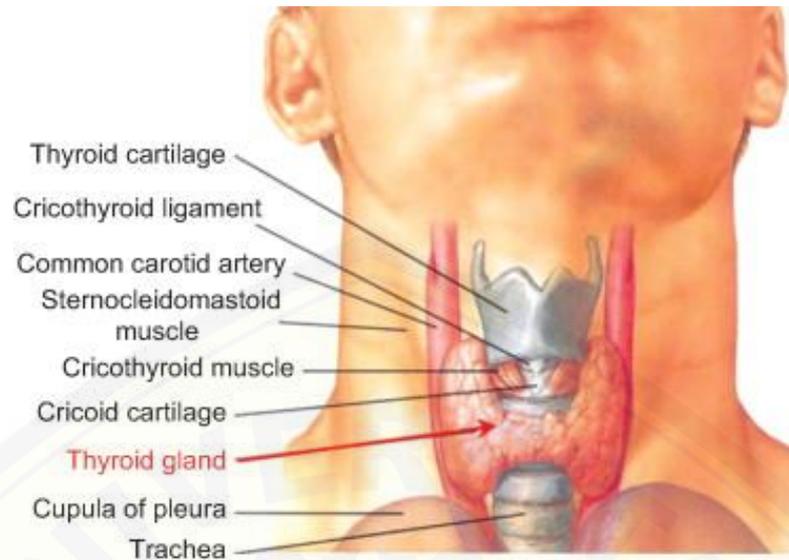
## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kelenjar Tiroid

Kelenjar tiroid merupakan salah satu kelenjar endokrin yang memiliki bentuk menyerupai kupu-kupu yang berada pada dan mengelilingi trakea. Kelenjar tiroid memproduksi 3 hormon penting, triiodotironin dan tiroksin yang digunakan untuk metabolisme tubuh dan kalsitonin yang berperan dalam homeostasis kalsium (Dev dkk., 2016). Ditinjau secara anatomi, kelenjar tiroid dapat dijabarkan sebagai berikut.

#### 2.1.1 Anatomi Kelenjar Tiroid

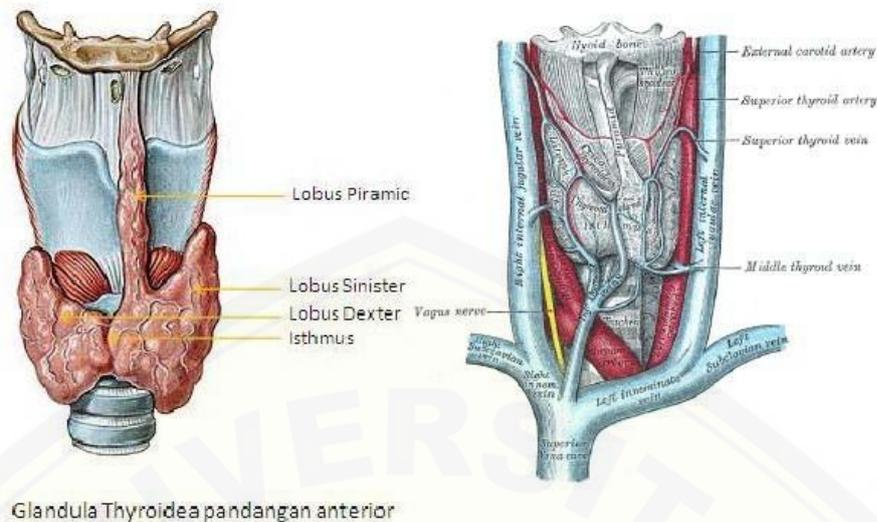
Kelenjar tiroid diambil dari Bahasa Yunani *thyreos* yang berarti pelindung dan *eidos* yang berarti bentuk. Terletak pada bagian anterior trakea, diantara kartilago krikoid dan *suprasternal notch*, kelenjar tiroid membentang pada vertebra C5-T1. Normalnya, kelenjar tiroid memiliki berat sebesar 12-20 g, kaya akan vaskularisasi, memiliki konsistensi lunak, dan dibungkus oleh selubung yang berasal dari lapisan *fascia pretrachealis cervicalis profunda* (Rudijanto, 2014). Kapsul fibrosa menggantungkan kelenjar ini pada fasia pretrakea sehingga pada setiap gerakan menelan selalu diikuti dengan terangkatnya kelenjar tiroid ke arah kranial. Sifat ini digunakan dalam klinik untuk menentukan apakah suatu bentukan di leher berhubungan dengan kelenjar tiroid atau tidak (Rudijanto, 2014). Anatomi kelenjar tiroid dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi kelenjar tiroid (Sumber: Netter, 2014)

Kelenjar tiroid memiliki bentuk menyerupai kupu-kupu, berada pada dan mengelilingi trakea. Kelenjar tiroid memproduksi tiga hormon penting, triiodotironin dan tiroksin yang penting untuk metabolisme dan kalsitonin yang berperan dalam homeostasis kalsium. Terdapat dua lobus yaitu dextra dan sinistra yang disatukan oleh isthmus di antara kedua lobus tersebut. Secara posterior, kelenjar tiroid mengelilingi trakea namun tidak menyambung dan jika dilihat dari sisi dorsal terdapat empat kelenjar paratiroid, dua buah pada masing-masing kutub kelenjar tiroid (Jameson dkk., 2016).

Pada masa pertumbuhan kelenjar tiroid dapat berkembang menonjol ke arah kranial dan membentuk sebuah struktur yang disebut dengan lobus piramidalis. Lobus piramidalis umum ditemukan pada 55% populasi dan merupakan hasil dari pertumbuhan *duktus thyroglossus* bagian kaudal (Jameson dkk., 2016). Gambar 2.2 menunjukkan anatomi kelenjar tiroid ditinjau dari sisi anterior.



Glandula Thyroidea pandangan anterior

Gambar 2.2 Anatomi kelenjar tiroid bagian anterior (Sumber: Netter, 2014)

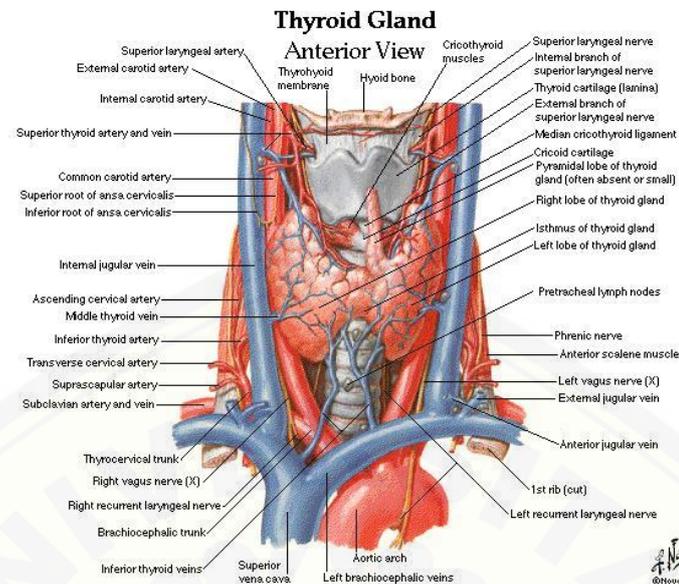
Kelenjar tiroid merupakan salah satu kelenjar endokrin yang sangat aktif di awal masa pertumbuhan. Aktif pada usia empat minggu gestasi, kelenjar ini memiliki peran penting karena banyak organ vital yang berkembang dan bergantung pada kelenjar tiroid. Secara embriologi, kelenjar tiroid berkembang pada basis dari lidah yang disebut dengan *foramen caecum*, dari lokasi tersebut turun ke trakea dan membentuk duktus *thyroglossus* yang seharusnya mengecil seiring dengan usia. Keadaan patologis yang sering ditemukan adalah kista duktus *thyroglossus* dimana traktus *thyroglossus* persisten yang seharusnya atrofi namun membentuk kista. Biasanya asimtomatis namun bisa simtomatik jika terdapat infeksi (Jameson dkk., 2016).

Kelenjar tiroid menerima *supply* darah yang cukup banyak seperti jaringan lainnya pada tubuh. Hal ini dapat terjadi karena transportasi hormon tiroid ke jaringan terjadi melalui aliran darah. Vaskularisasi kelenjar tiroid termasuk cabang dari arteri karotis eksterna yaitu arteri *thyroidea superior*, dan cabang dari arteri subklavia, yaitu *arteri thyroidea inferior* (Guyton dan Hall, 2014).

Drainasi vena kelenjar tiroid melalui vena *thyroidea superior* dan *vena thyroidea mediana* yang bermuara ke vena *jugularis interna*. *Vena jugularis interna* akan bermuara pada *vena brachiocephalikus*. *Vena thyroidea inferior* juga

bermuara menuju *vena brachiocephalikus* yang berakhir pada ke vena cava superior. Kelenjar tiroid juga memiliki drainase limfatik yang ekstensif dan bergerak ke berbagai arah. Nodus Limfatikus tiroid memiliki hubungan dengan pleksus trakhealis secara bebas yang bergerak ke arah nodus prelaring yang berada tepat di atas isthmus, nodus limfatikus pretrakhealis dan nodus limfatikus paratrakhealis. Sebagian lagi bermuara ke nodus limfatikus brakhiosefalika dan ada yang langsung ke duktus thoraksikus. Nodus limfatikus tersebut penting karena berhubungan dengan keganasan dimana sel kanker pada kelenjar tiroid dapat menginvasi area tersebut (Rudijanto, 2014).

Struktur lain yang terdapat pada daerah tersebut merupakan nervus yang menginervasi pergerakan muskulus laryngeal, dimana otot tersebut digunakan untuk berbicara dan pengeluaran suara. Kelenjar tiroid diinervasi oleh nervus simpatis dari ganglion cervical, namun nervus ini tidak mengontrol sekresi hormon tiroid. Kelenjar tiroid juga diinervasi oleh nervus parasimpatis. Pada inervasi kelenjar tiroid, nervus vagus memiliki cabang yang membentuk nervus laryngeal superior yang menginervasi kelenjar tiroid juga utamanya muskulus laryngeus. Nervus tersebut memegang kendali dalam mengeluarkan suara sehingga terapi pembedahan kelenjar tiroid atau tiroidektomi memiliki risiko untuk mencederai nervus laryngeus dan menyebabkan perubahan suara (Brent dan Weetman, 2016). Struktur dari kelenjar tiroid dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Vaskularisasi, inervasi dan sistem limfatikus kelenjar tiroid  
(Sumber: Netter, 2014)

### 2.1.2 Fisiologi Hormon Tiroid

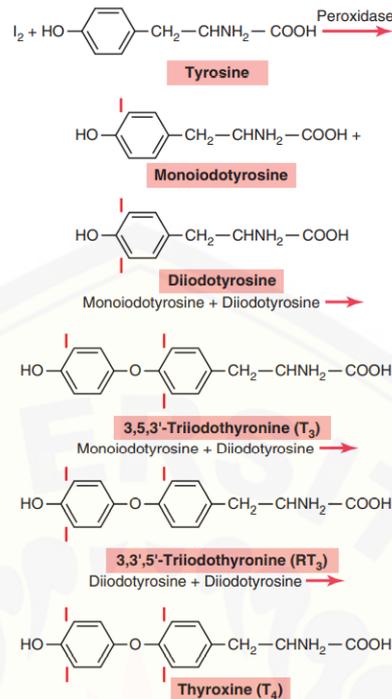
Fungsi tiroid dianalisis melalui pengukuran dari hormon yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid berupa hormon T3 dan T4. Sekresi dari kedua hormon tersebut dipengaruhi melalui aktivasi hormon TSH yang memiliki fungsi regulasi dari hormon-hormon tiroid. Regulasi sekresi hormon T3 dan T4 diatur oleh TSH melalui mekanisme *negative feedback*. Selain regulasi sekresi hormon tiroid, TSH juga mampu mempengaruhi pertumbuhan dari kelenjar tiroid (Taylor dkk., 2018). Mekanisme fisiologis dari sekresi hormon tiroid beserta sekresi TSH adalah sebagai berikut.

#### a. Sintesis Hormon Tiroid

Tahap awal yang penting dalam sintesis hormon tiroid adalah pengangkutan iodida sebagai bahan pembentuk hormon tiroid ke dalam sel dan folikel kelenjar tiroid. Iodine (I) merupakan bahan mentah yang esensial yang berupa iodida untuk sintesis hormon tiroid dengan asupan minimal dibutuhkan sebesar 150  $\mu\text{g}$  per harinya untuk menjaga fungsi tiroid. Membran basal sel tiroid memiliki kemampuan untuk menjerat iodida atau *iodide trapping*. Dalam keadaan normal, mekanisme tersebut melalui pompa iodida akan dapat

memekatkan iodida hingga 30x dari konsentrasinya dalam darah. Tahap penting selanjutnya adalah perubahan ion iodida yang mengalami oksidasi menjadi bentuk iodium sehingga selanjutnya dapat berikatan dengan asam amino tirosin. Enzim yang memiliki peranan dalam oksidasi dan pengikatan iodida adalah tiroid peroksidase dan hidrogen peroksida sebagai penerima elektron dan dalam waktu singkat mampu berikatan dengan molekul tirosin yang melekat ke tiroglobulin. Proses iodinasi tirosin akan menjadi monoiodotirosin (MIT), kemudian mengalami iodinasi untuk membentuk diiodotirosin (DIT). Selang beberapa menit, jam, atau hari setelah proses tersebut akan menimbulkan semakin banyaknya dua molekul DIT yang saling bergandengan melalui proses kondensasi oksidatif dan membentuk T4 (Guyton dan Hall, 2014) (Mughal dkk., 2018).

Terdapat dua teori yang menerangkan terjadinya reaksi penggabungan (*coupling reaction*) ini. Teori pertama mengatakan bahwa penggabungan terjadi dengan dua molekul DIT melekat ke tiroglobulin (penggabungan intramolekul). Teori kedua sementara itu mengatakan bahwa DIT yang membentuk cincin luar mula-mula dilepaskan dari tiroglobulin (penggabungan antar molekul). Pada kedua keadaan tersebut, tiroid peroksidase memiliki peran dalam penggabungan serta iodinasi. Terdapat pula penggabungan satu molekul monoiodotirosin dengan satu molekul diiodotirosin sehingga terbentuk T3 atau triiodotironin (Guyton dan Hall, 2014) (Gavaret dkk., 1981). Struktur kimia dari pembentukan tiroksin dan triiodotironin dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Struktur kimia pembentukan tiroksin dan triiodotironin (Sumber: Guyton dan Hall, 2014)

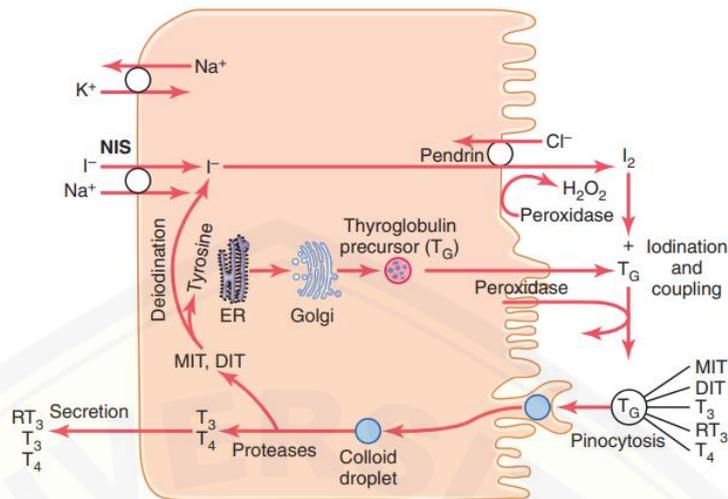
b. Pelepasan Tiroksin dan Triiodotironin dari Kelenjar Tiroid

Setiap hari kira-kira hormon tiroid melepaskan sebesar 93% tiroksin dan sisa 7% nya adalah triiodotironin. Dalam beberapa hari berikutnya Sebagian besar dari tiroksin akan mengalami deiodinase menjadi triiodotironin. Jumlah total dari triiodotironin kira-kira sebesar 35 mikrogram yang tiap harinya diproduksi dan digunakan untuk jaringan utama. Pelepasan tiroksin dan triiodotironin mulanya dipecah dari molekul tiroglobulin kemudian hormon bebas tersebut dilepaskan. Proses tersebut dimulai dengan pembentukan vesikel pinositik yang berasal dari juluran pseudopodia dari permukaan apikal sel tiroid yang mengelilingi sebagian dari koloid. Disusul dengan penggabungan lisosom dengan vesikel-vesikel tersebut dan membentuk vesikel digestif yang berisi enzim-enzim. Salah satu kandungan dari enzim tersebut adalah proteinase yang memiliki fungsi mencerna dan melepas molekul tiroglobulin, tiroksin, dan triiodotironin (Guyton dan Hall, 2014) (Sugimoto dan Mori, 2014).

Pelepasan tiroksin dan triiodotironin ke dalam darah dilanjutkan dengan cara difusi melalui bagian basal dari sel tiroid ke pembuluh kapiler di sekelilingnya. Perlu diketahui bahwa sekitar tiga perempat dari tirosin yang telah teriodinasi akan tetap menjadi MIT dan DIT dan dilepaskan namun bukan ke dalam darah. Selanjutnya akan terjadi pelepasan kandungan iodium dari tirosin kembali ke kelenjar tiroid untuk membuat hormon tiroid tambahan. Mekanisme tersebut dilaksanakan dengan bantuan enzim deiodinase yang memiliki peranan untuk memisahkan iodium dari tirosin (Guyton dan Hall, 2014) (Sugimoto dan Mori, 2014).

c. Pengangkutan Tiroksin dan Triiodotironin ke Jaringan

Mekanisme pengangkutan tiroksin dan triiodotironin adalah melalui ikatan dengan protein plasma. Ketika memasuki darah, kedua hormon tersebut segera berikatan dengan globulin pengikat tiroksin dan dalam jumlah yang lebih sedikit juga berikatan dengan peralbumin pengikat tiroksin dan albumin. Perlu diketahui karena besarnya afinitas dari protein plasma maka hormon-hormon khususnya tiroksin, akan sangat lambat dilepaskan ke jaringan dan diperkirakan dalam kurun waktu enam hari. Berbeda dengan triiodotironin karena memiliki afinitas yang rendah, sehingga dapat dilepaskan ke dalam sel kira-kira dalam kurun waktu satu hari. Ketika memasuki sel, kedua hormon ini akan berikatan dengan protein intraseluler dan disimpan di dalam sel (Guyton dan Hall, 2014) (Dev dkk., 2016). Mekanisme seluler kelenjar tiroid mulai dari transportasi iodin, pembentukan serta pelepasan triiodotironin dan tiroksin ke dalam darah dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Mekanisme seluler kelenjar tiroid dalam transportasi iodin, pembentukan tiroksin dan triiodotironin, serta pelepasan ke darah (Sumber: Guyton dan Hall, 2014).

#### d. Pengaturan Sekresi Hormon Tiroid

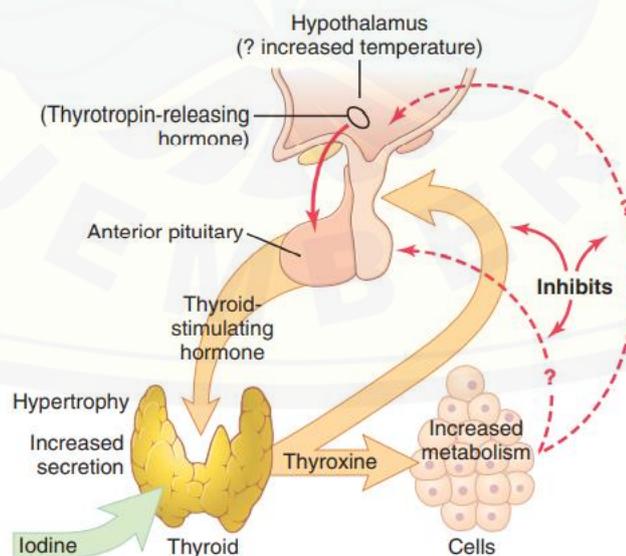
Kelenjar tiroid harus mensekresikan hormon tiroid dalam jumlah normal setiap harinya untuk menjaga kestabilan aktivitas metabolisme dalam tubuh. Agar tingkat aktivitas metabolisme dalam tubuh tetap normal maka terdapat mekanisme umpan balik spesifik melalui hipotalamus dan kelenjar hipofisis anterior untuk mengatur kecepatan dari sekresi hormon-hormon tiroid. Mekanisme tersebut didukung dengan pengaturan hormon TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*). TSH atau biasa disebut dengan tirotropin merupakan salah satu hormon yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior yang berfungsi untuk meningkatkan semua aktivitas sekresi sel kelenjar tiroid. Efek awal dari pemberian TSH adalah timbulnya aktivitas proteolisis tiroglobulin yang selanjutnya menyebabkan pelepasan tiroksin dan triiodotiroinin ke dalam darah (Guyton dan Hall, 2014) (Dev dkk., 2016).

#### e. Pengaturan Sekresi TSH

*Thyroid Stimulating Hormone* atau TSH disekresi oleh hipofisis anterior melalui pengaturan hormon yang dikeluarkan oleh hipotalamus yang disebut dengan *Thyrotropin Releasing Hormone* atau TRH. TRH disekresi pada ujung saraf

dalam eminensia mediana hipotalamus dan selanjutnya dibawa dari eminensia mediana hipotalamus ke hipofisis anterior. Belum diketahui secara pasti letak utama sekresi TRH pada eminensia mediana hipotalamus namun diduga berada pada 6 lokus hipotalamus. Lokasi-lokasi tersebut adalah inti dorsomedialis, inti suprakiasmatik, inti ventromedialis, inti paraventrikularis, hipotalamus anterior dan area preoptik. Aktivitas pengikatan TRH di dalam membran sel hipofisis akan mengaktifkan sistem *second messenger* fosfolipase dan menghasilkan fosfolipase C dan juga *second messenger* lainnya. Fosfolipase C dan *second messenger* lainnya yaitu ion kalsium dan diasil-glisserol akan menyebabkan pelepasan TRH (Guyton dan Hall, 2014) (Sugimoto dan Mori, 2014).

Sekresi dari TSH oleh hipofisis anterior akan berkurang apabila terdapat peningkatan jumlah hormon tiroid dalam cairan tubuh. Ketika kadar dari hormon tiroid mencapai 1.75 kali lebih banyak daripada normalnya, kadar dari TSH akan secara otomatis berkurang hingga nol. Mekanisme umpan balik negatif memiliki fungsi untuk menjaga agar konsentrasi hormon tiroid bebas dalam darah tetap selalu dalam keadaan yang normal (Guyton dan Hall, 2014) (Sugimoto dan Mori, 2014). Regulasi dari sekresi hormon tiroid mulai dari pelepasan TRH oleh hipotalamus dapat dilihat pada Gambar 2.6



Gambar 2.6 Regulasi sekresi hormon tiroid (Sumber: Guyton dan Hall, 2014).

## 2.2 Hipotiroidisme

Hormon tiroid adalah hormon yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid yang sangat dibutuhkan pada aktivitas metabolisme dalam tubuh. Apabila tubuh tidak dapat menghasilkan hormon tiroid dalam jumlah yang cukup, maka aktivitas metabolisme akan terganggu. Hipotiroidisme merupakan suatu keadaan patologis dimana kelenjar tiroid tidak mampu memproduksi hormon tiroid yaitu T3 (triiodotironin) dan hormon T4 (tiroksin) dalam jumlah cukup untuk mempertahankan kadar hormon tiroid yang bersirkulasi dalam darah pada jaringan.

Hipotiroidisme dapat diklasifikasikan berdasarkan jangka waktu (transien/permanen), disfungsi pada organ yang terjadi (primer atau sekunder/sentral), waktu kejadian (kongenital atau akuisital), atau gejala yang terjadi (bergejala/klinis atau tanpa gejala/subklinis) (Chandra dan Rahman, 2016). Mengidentifikasi faktor risiko penyakit tiroid adalah penting, mengingat bahwa sekitar 5-9% orang dewasa menderita penyakit tiroid subklinis dan 0,8-7,5% menderita penyakit tiroid klinis (Goldner dkk., 2010)

### 2.2.1 Prevalensi Hipotiroidisme

Hipotiroidisme merupakan kelainan endokrin kedua setelah diabetes mellitus yang paling banyak dijumpai di Amerika Serikat (Hueston, 2001). Hipotiroidisme timbul lebih sering pada wanita dibandingkan pria dan insidensinya meningkat seiring bertambahnya usia. Karena hipotiroidisme primer lebih sering terjadi daripada hipotiroidisme sekunder dengan perbandingan sekitar 1000 banding 1 pada kedua jenis kelamin di semua usia, pengukuran tirotropin serum dapat digunakan untuk memperkirakan prevalensi hipotiroidisme dalam populasi (Roberts dan Ladenson, 2004).

Sebuah survei dilaksanakan di Inggris yang disebut dengan *The Wickham Study*, tercatat terdapat peningkatan kadar hormon tirotropin (TSH) pada 7,5% wanita dan 2,8% pria. Pada survey NHANES III (*National Health and Nutritional Examination Survey III*) terhadap 17.353 orang Amerika yang mewakili demografi AS, dijumpai peningkatan kadar tirotropin sebanyak 4,6% responden, dimana 0,3%

diantaranya menderita hipotiroid klinis. Pada individu yang berumur di atas 65 tahun dijumpai pada 1,7% populasi menderita hipotiroid klinis, sedangkan pada 13,7% populasi ditemukan menderita hipotiroid subklinis. Ditemukan juga 2,0% kasus hipotiroid klinis dan 9,6 kasus hipotiroid subklinis pada penelitian terhadap wanita berusia 60 tahun keatas di Birmingham (Roberts dan Ladenson, 2004).

Prevalensi hipotiroidisme di Indonesia sendiri masih belum diketahui secara pasti, namun menurut Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI (2010) menyebutkan bahwa melalui pemeriksaan kadar TSH, terdapat sejumlah 2,7% laki-laki dan 2,2% perempuan memiliki kadar TSH yang tinggi. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat kecurigaan dari kejadian hipotiroidisme berdasarkan pemeriksaan kadar TSH yang merupakan pemeriksaan penunjang diagnostik dari gangguan tiroid (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

### 2.2.2 Klasifikasi Hipotiroidisme

Hipotiroid dapat dikategorikan menjadi beberapa tipe. Berdasarkan waktu terjadinya, hipotiroid dapat dibedakan menjadi hipotiroid kongenital dan hipotiroid akuisital. Berdasarkan disfungsi organ, hipotiroid dibagi menjadi hipotiroid primer dan sekunder atau sentral. Ditinjau dari jangka waktu, hipotiroid dapat dibagi menjadi hipotiroid transien dan hipotiroid permanen, dan jika berdasarkan gejala, hipotiroid dibedakan menjadi hipotiroid bergejala atau klinis dan hipotiroid tidak bergejala atau subklinis. Hipotiroid kongenital biasa dijumpai di daerah dengan defisiensi asupan yodium endemis. Pada daerah dengan asupan yodium yang mencukupi, hipotiroid kongenital terjadi pada 1 dari 4000 kelahiran hidup, dan lebih banyak dijumpai pada bayi perempuan (Roberts dan Ladenson, 2004).

Endemik goiter merupakan kelainan yang sering dijumpai pada daerah dengan kekurangan asupan yodium. Pembengkakan pada leher yang disebabkan pembesaran kelenjar tiroid ini merupakan manifestasi klinis dari keadaan hipotiroidisme. Secara fisiologis, tubuh manusia memerlukan asupan minimal yodium sebesar 150 µg per harinya untuk menjaga fungsi tiroid. Kekurangan yodium dalam makanan sehari-hari dan berlangsung dengan durasi yang lama akan mengganggu fungsi kelenjar tiroid. Sintesis hormon tiroid yang berkurang akan

menyebabkan kadar T4 dan T3 di dalam darah akan memicu sekresi *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) untuk merangsang kelenjar tiroid dan menyerap lebih banyak yodium. Rangsangan ini akan menyebabkan peningkatan aktivitas kelenjar tiroid agar bekerja lebih keras dan secara tidak langsung akan menyebabkan pembesaran atau hiperplasia kelenjar tiroid yang bisa disebut dengan gondok. Berdasarkan klinisnya, goiter dapat dibagi menjadi goiter toksik akibat hipermetabolisme dan non toksik akibat kekurangan yodium kronik (Guyton dan Hall, 2014) (Roberts dan Ladenson, 2004).

Hipotiroid kongenital biasanya ditemukan pada anak-anak. Penyebab utama terjadinya hipotiroid kongenital adalah agenesis kelenjar tiroid atau gangguan pada sintesis hormon tiroid. Disgenesis kelenjar tiroid juga mampu menjadi factor penyebab hipotiroid kongenital dan berhubungan dengan mutase gen PAX8 dan *thyroid transcription factor 1* dan 2 (Rudijanto, 2014)

Hipotiroid akuisital dapat diakibatkan oleh beberapa faktor. Faktor yang paling umum adalah hipotiroid akuisital akibat tiroiditis autoimun atau yang dikenal dengan tiroiditis Hashimoto. Pada penyakit tiroiditis autoimun ditemukan adanya infiltrasi pada kelenjar tiroid oleh limfosit dan juga ditemukan antibodi tiroid dalam peredaran darah. Faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan hipotiroid antara lain: paparan yodium radioaktif yang tidak disengaja, infiltrasi besi pada hemokromatosis, pasien pasca operasi atau radiasi misalnya pada terapi pasien yang memiliki riwayat kanker pada kepala dan leher, juga penggunaan obat-obatan serta paparan bahan kimia. Bahan kimia maupun obat sebagai contoh amiodarone, lithium, dan interferon dapat mempengaruhi produksi dari hormon tiroid dan autoimunitas dari kelenjar tiroid sehingga menyebabkan kejadian hipotiroid. (Roberts dan Ladenson, 2004)

Berdasarkan pada disfungsi organ, hipotiroid diklasifikasikan menjadi dua tipe yaitu hipotiroid primer dan hipotiroid sekunder atau sentral. Hipotiroid primer berhubungan dengan penurunan sintesis dan sekresi hormon tiroid akibat defek pada kelenjar tiroid itu sendiri, sementara hipotiroid sekunder atau sentral berhubungan dengan penyakit atau paparan yang memiliki pengaruh terhadap hipotalamus dan hipofisis yang memproduksi hormon *Thyrotropin Releasing*

*Hormone* (TRH) dan produksi tirotropin (TSH) (Roberts dan Ladenson, 2004). Klasifikasi Hipotiroid didasari jumlah kadar TSH dapat dibagi menjadi beberapa kelompok dan dijelaskan pada tabel 2.2

Tabel 2.1 Klasifikasi hipotiroid berdasarkan kadar TSH

No.	Jenis Hipotiroid	Kadar TSH ( $\mu$ IU/L)
1.	Normal	$< 5,5$
2.	Hipotiroid Ringan	$5,5 \leq \text{TSH} < 7$
3.	Hipotiroid Sedang	$7 \leq \text{TSH} < 15$
4.	Hipotiroid Berat	$\geq 15$

(Sumber: Johner dkk., 2011)

### 2.2.3 Gejala Hipotiroidisme

Gejala yang timbul pada penderita hipotiroidisme akan bergantung pada kelainan yang mendasarinya juga berat ringannya keadaan hipotiroid. Pada hipotiroid klinis, gejala umum yang sering ditemukan yaitu penderita merasa kelelahan, sulit berkonsentrasi dan jadi cepat lupa, kulit kering dan terasa gatal, rambut rontok dan kuku yang rapuh, konstipasi, nyeri otot, bengkak pada wajah, kaki, dan tangan, penambahan berat badan namun nafsu makan berkurang, peningkatan jumlah menstruasi, peningkatan frekuensi keguguran pada wanita yang hamil, serta sering ditemukan pembesaran pada kelenjar tiroid yang merata. Pada kasus hipotiroidisme berat, dapat terjadi koma miksedema dan disertai dengan kejang, fungsi pendengaran menurun, dan suara menjadi lebih berat dan serak. (Johner dkk., 2011).

Pada hipotiroid subklinis pada umumnya bersifat asimtomatis, namun pada beberapa kasus ditemukan gejala yang lebih ringan jika dibandingkan dengan kasus hipotiroid klinis. Gejala yang ditemukan pada pasien hipotiroid subklinis antara lain penurunan kemampuan berpikir, suara menjadi lebih serak dan dalam, sering merasakan kedinginan dan konstipasi. Pada hipotiroid subklinis jarang ditemukan pembesaran kelenjar tiroid dibandingkan dengan hipotiroid klinis (Rudijanto, 2014).

#### 2.2.4 Penegakan Diagnosis Hipotiroidisme

Penegakan diagnosis pada hipotiroid dapat dilakukan dengan beberapa pendekatan. Yang pertama adalah melakukan anamnesis terhadap tanda dan gejala yang timbul. Gejala yang timbul pada hipotiroid muncul cukup lambat sehingga akan mempersulit deteksi dini ditambah terdapat beberapa kemiripan gejala pada penyakit lainnya. Deteksi hipotiroid akan mudah dikenali pada kasus hipotiroid berat yang memiliki gejala dan tanda yang berat pula. Anamnesis bisa dilanjutkan dengan menggali Riwayat penyakit pada keluarga dan penyakit terdahulu pasien. Riwayat pengobatan kelenjar tiroid dengan obat maupun tindakan bedah, mengkonsumsi obat-obatan tertentu seperti amiodaron, interferon alfa, serta interleukin juga dapat membantu diagnosis dari hipotiroid. Keluarga yang memiliki riwayat penyakit tiroid juga dapat membantu untuk penegakan dari diagnosis hipotiroid (Rudijanto, 2014).

Pemeriksaan yang dapat dilakukan selanjutnya adalah pemeriksaan fisik. Melalui pemeriksaan fisik, adanya pembesaran kelenjar tiroid, edema pitting, menurunnya efek tendon, bradikardi dan gejala yang lainnya akan mudah terdeteksi untuk menegakkan diagnosis. Hal yang harus diperhatikan pada kasus hipotiroid ringan, tanda-tanda fisik tersebut tidak semua akan dijumpai. Penegakan diagnosis juga dapat diketahui melalui pemeriksaan darah. Pemeriksaan darah merupakan hal yang sangat penting untuk dilakukan karena pemeriksaan tersebut dilakukan untuk mengetahui kadar hormon TSH dan T4 khususnya T4 bebas/ fT4. Nilai TSH merupakan pemeriksaan yang utama dalam menegakkan hipotiroid. Kadar TSH yang meningkat dan kadar T4 bebas yang menurun merupakan keadaan yang menunjukkan kondisi hipotiroid (Rudijanto, 2014).

Tabel 2.2 Interpretasi laboratorium tiroid

TSH	T4	Interpretasi
Normal	Normal	Fungsi tiroid normal
Meningkat	Rendah	Hipotiroid klinis
Normal/ rendah	Rendah	Hipotiroid sentral
Meningkat	Normal	Hipotiroid subklinis

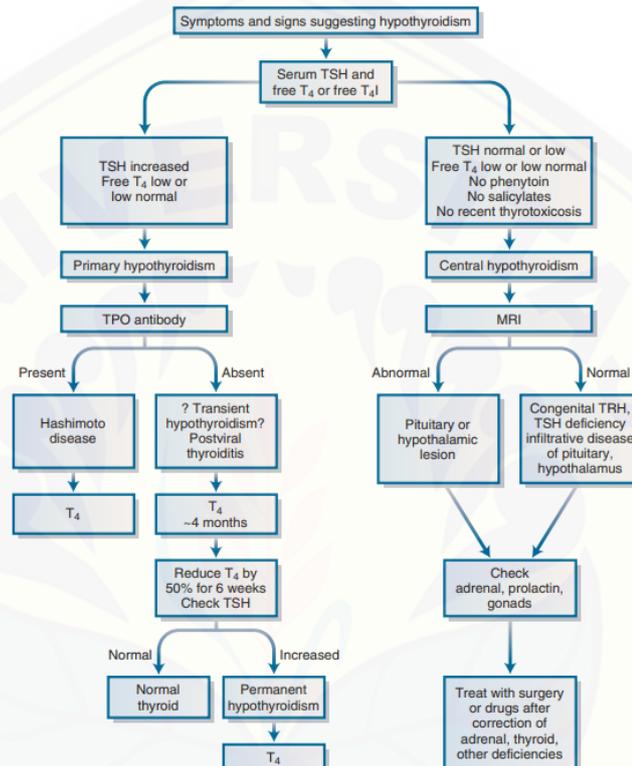
### 2.2.5 Tatalaksana Hipotiroidisme

Pada penderita dengan gejala serta hasil laboratorium yang mendukung indikasi hipotiroidisme diberikan terapi yang memiliki prinsip untuk mengganti hormon. Tujuan dari berikan terapi hormon adalah mengoreksi hipotiroidisme menjadi keadaan eutiroid dimana eutiroid merupakan keadaan dimana kelenjar tiroid dalam keadaan normal. Tujuan lainnya dalam terapi hipotiroidisme adalah mengurangi ukuran *goiter* dan atau mencegah rekurensi dari kanker tiroid (Rudijanto, 2014).

Terapi pengganti hormon menggunakan *synthetic long acting thyroxine* atau bisa disebut dengan levotiroksin. Pada pasien dewasa, rata-rata diberikan dosis 1,6 mcg/BB/hari (sekitar 100 mcg/hari pada BB 60 kg) dengan variasi antara 50 mcg-200 mcg/hari. Pada hipotiroid dengan kadar TSH  $\geq 10$   $\mu$ IU/L seperti pada penderita hipotiroid subklinis, dapat diberikan dosis terapi yang lebih rendah. Penyesuaian dosis dapat dilakukan setelah evaluasi terapi 4-6 minggu pasca terapi inisial hingga tercapai kadar TSH yang normal. Pada umumnya, gejala dan keadaan umum pasien dapat terlihat pada dua minggu pasca terapi. Terapi levotiroksin pada pasien lansia dan pasien yang memiliki Riwayat penyakit jantung memulai terapi dengan dosis rendah agar tidak memperparah penyakit komorbidnya. *American Thyroid Association* (2014) menyebutkan prinsip terapi yang digunakan pada kondisi pasien-pasien tersebut adalah *start low and go slow*. Pemberian dosis awal levotiroksin sebesar 50 mcg/hari pada pasien lansia dan pemberian dosis awal 25 mcg/hari pada pasien yang memiliki riwayat jantung koroner (Rudijanto, 2014).

Pada pasien tanpa gejala hipotiroid, ditemukan kadar T4 bebas dengan jumlah normal namun kadar TSH meningkat atau biasa yang disebut dengan hipotiroid subklinis, belum terdapat kesepakatan terapi levotiroksin secara pasti. Ditinjau dari kadar TSH serum 2,01-5,00  $\mu$ IU/L dengan diagnosis hipotiroid subklinis maka pasien harus melakukan pemeriksaan FT4 serum dan *antithyroid autoantibodies* (AAB). Penemuan AAB(-) dengan FT4 normal pada pasien disarankan untuk melakukan skrining ulang setelah 1 tahun kemudian dan terapi levotiroksin dapat diberikan jika pemeriksaan TSH > 4,00 pada dua kali pemeriksaan berurutan. Penemuan AAB(+) dengan FT4 rendah atau normal rendah

dan  $TSH > 3 \mu IU/L$  dapat diberikan terapi levotiroksin dan kondisi lainnya melakukan pengulangan skrining dan dilakukan observasi setiap 1-2 tahun. Pada hipotiroid sub-klinis diberikan dosis terapi levotiroksin dimulai dengan 12,5 mg/hari (Rudijanto, 2014). Evaluasi pasien dengan hipotiroidisme dapat dilihat pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7 Evaluasi hipotiroid (Sumber: Brent dan Weetman, 2016)

### 2.3 Pestisida

Secara terminologi, pestisida atau dalam Bahasa Inggris *pesticide* berasal dari kata *pest* yang berarti hama, dan *cide* yang berarti racun atau mematikan. Dapat disimpulkan bahwa pestisida merupakan zat yang digunakan untuk membasmi organisme-organisme yang dapat merusak tanaman berupa hama. Banyaknya organisme yang dapat mempengaruhi kualitas hasil pertanian tidak hanya dapat diberantas, namun dapat dicegah dengan penggunaan pestisida (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Menurut WHO tahun 2019, pestisida terdiri dari bahan aktif yang yang dirancang untuk membasmi target organisme.

Digunakan dalam kegiatan agrikultur, hortikultur, dan kesehatan masyarakat, pestisida merupakan zat yang digunakan dalam melakukan kontrol terhadap hama. Hama yang dimaksud antara lain adalah serangga, tikus, organisme pembawa penyakit dan vektor penyakit. (WHO, 2019).

Fungsi dari pestisida dimuat dalam pasal 1 Peraturan Menteri Pertanian Republik Indonesia tahun 2014 yang menyebutkan bahwa pestisida digunakan sebagai media untuk memberantas hama yang hidup di darat maupun air, dan penyakit yang dapat merusak tanaman. Selain memberantas, pestisida juga memiliki peran untuk mencegah hama perusak hasil pertanian. Pestisida juga berfungsi sebagai pengatur pertumbuhan tanaman, mencegah pertumbuhan tanaman yang tidak diinginkan, mencegah pertumbuhan rumput liar, serta mencegah terjadinya penyakit pada manusia akibat dari binatang-binatang pembawa penyakit (Kementerian Pertanian Republik Indonesia, 2014).

### 2.3.1 Penggunaan Pestisida

Penggunaan pestisida jika tidak dilakukan secara efektif dan efisien akan menimbulkan dampak bagi lingkungan disekitarnya juga pada manusia. Penggunaan pestisida yang tepat, efektif, dan efisien bisa dilakukan dengan metode 5 Tepat. Mulai dari tepat jenis, tepat sasaran, tepat dosis, tepat waktu, dan tepat cara pengaplikasiannya (Wibowo, 2010).

#### a. Tepat jenis

Jenis pestisida yang digunakan harus tepat sesuai dengan target atau objek yang akan dibasmi. Jika pemilihan dan penggunaan jenis pestisida sudah tepat maka hasil yang didapat akan maksimal pula. Sebagai contoh, jika petani memiliki masalah dalam pengendalian serangga pada hasil tani maka petani harus menggunakan insektisida, jika memiliki masalah pada objek tikus, maka dapat menggunakan rodentisida, begitu pula dengan jenis pestisida lainnya (Wibowo, 2010).

#### b. Tepat sasaran

Aspek lain yang berkaitan erat dengan prinsip tepat jenis adalah tepat sasaran. Petani harus memperhatikan penggunaan pestisida yang harus tepat sasaran sesuai dengan permasalahan yang dialami. Permasalahan yang timbul dari organisme sasaran, baik itu serangga, hewan pengerat, gulma, maupun yang lainnya dapat disesuaikan dengan melihat label kemasan pestisida untuk memastikan OPT yang akan dituju (Wibowo, 2010).

c. Tepat dosis

Aspek penting lainnya yang harus diperhatikan petani dalam penggunaan pestisida adalah tepat dosis. Dosis yang tepat digunakan adalah dosis minimal efektif yang dapat membasmi OPT sasaran. Jika tidak tepat dosis dikhawatirkan penggunaan pestisida yang berlebihan akan menimbulkan dampak buruk pada lingkungan juga Kesehatan manusia. Sudah terbukti dari beberapa kasus paparan pestisida jangka panjang pada manusia mampu menimbulkan efek patologis yang signifikan (Wibowo, 2010).

d. Tepat waktu

Para petani hendaknya menerapkan prinsip tepat waktu Ketika penyemprotan pestisida. Hal yang harus diperhatikan adalah populasi atau intensitas dari OPT. Penyemprotan dilakukan ketika intensitas atau populasi OPT sedang meningkat agar penggunaanya juga tidak berlebihan (Wibowo, 2010).

e. Tepat cara pengaplikasian

Prinsip terakhir yang harus diperhatikan adalah tepat cara pengaplikasian. Pestisida diaplikasikan dengan cara yang berbeda-beda dan dapat dilihat pada brosur masing-masing produk. Tata cara pengaplikasian pestisida mulai dari penyemprot atau *sprayer* (*power sprayer, mist blower, hand sprayer*), pengabut-panas atau *fogger*, dan pengembus atau *duster*. Pengaplikasian pestisida yang tidak benar akan membuat fungsi pestisida tidak optimal dan hasil yang didapatkan tidak maksimal. (Wibowo, 2010).

### 2.3.2 Klasifikasi Pestisida

Pestisida dapat digolongkan menjadi target organisme yang dituju dan bahan kimia yang mendasarinya. Berdasarkan target organisme yang dituju, pestisida dapat dibagi menjadi beberapa penggolongan sebagai berikut.

#### a. Insektisida

Insektisida merupakan jenis pestisida yang digunakan untuk mencegah/memberantas/mengendalikan pertumbuhan serangga (*insect*) mulai dari belalang, kepik, wereng, kumbang, hama putih, dan sebagainya. Contoh merk dagang untuk insektisida yang dijual di pasaran adalah Dipel WP, Agrimec 18 EC, Hopcin 50 EC, dan lain-lain (Sudarmo, 2007; Djojsumarto, 2008).

#### b. Fungisida

Fungisida adalah jenis pestisida yang digunakan untuk mencegah/memberantas/ mengendalikan pertumbuhan jamur (*fungus/ fungi*). Mekanisme kerja dari fungisida adalah dengan membunuh sel jamur (fungi) pada tanaman sehingga mampu menghambat pertumbuhan fungi untuk sementara waktu. Contoh merk dagang untuk fungisida yang dijual di pasaran adalah Orthocide 50 WP, Viti-gran Blue, Afugan, dan lain-lain (Sudarmo, 2007; Djojsumarto, 2008).

#### c. Rodentisida

Rodentisida adalah jenis pestisida yang digunakan untuk mencegah atau memberantas atau mengendalikan pertumbuhan binatang pengerat contohnya tikus, hamster, tupai, dan sebagainya. Mekanisme kerja dari rodentisida umumnya bersifat antikoagulan sehingga menyebabkan terhambatnya pembekuan darah pada hewan pengerat. Contoh merk dagang rodentisida yang dijual di pasaran adalah Warfarin, Ratak, Klerat RMB, dan lain-lain (Sudarmo, 2007; Djojsumarto, 2008).

#### d. Nematisida

Nematisida adalah jenis pestisida yang digunakan untuk mencegah, memberantas atau mengendalikan pertumbuhan nematoda. Mekanisme penggunaan pestisida jenis ini sehingga penggunaannya dilakukan dengan cara

ditaburkan ke tanah karena berbentuk butiran. Contoh merk dagang nematisida di pasaran adalah Furadan, Basamid G, Temik 10 G, dan lain-lain (Sudarmo, 2007; Djojsumarto, 2008).

e. Molluksisida

Molluksisida adalah jenis pestisida yang digunakan untuk mencegah/memberantas/mengendalikan pertumbuhan dari siput atau *molluska* contohnya adalah siput telanjang, siput setengah telanjang, trisipan, bekicot, dan sumpil. Molluskisida diaplikasikan dengan cara ditaburkan di sekitar tanaman. Contoh merk dagang molluksisida di pasaran adalah Morestan, Brestan 60, Metadex, dan lain-lain (Sudarmo, 2007; Djojsumarto, 2008).

f. Akarisida

Akarisida adalah jenis pestisida yang digunakan untuk mencegah, memberantas atau mengendalikan pertumbuhan tungau atau *akarina* laba-laba, dan caplak. Contoh merk dagang akarisida di pasaran adalah Trithion 4 E, Per-fekthion 40 EC, Kelthane MF, dan lain-lain (Sudarmo, 2007; Djojsumarto, 2008).

g. Herbisida

Herbisida adalah jenis pestisida yang digunakan untuk mengendalikan/memberantas pertumbuhan herba/gulma mulai dari gulma berdaun lebar, rerumputan, eceng gondok, alang-alang, dan sebagainya. Contoh merk dagang herbisida di pasaran adalah Gramoxone, Basfapon, Nabu 187 EC, dan lain-lain (Sudarmo, 2007; Djojsumarto, 2008).

h. Bakterisida

Bakterisida adalah jenis pestisida yang digunakan untuk mencegah/memberantas/mengendalikan pertumbuhan dari bakteri. Mekanisme kerja dari bakterisida bersifat sistemik pada tanaman, karena bakteri menginfeksi tanaman dan masuk ke dalam tubuh inangnya. Contoh merk dagang bakterisida di pasaran adalah Agrimicyn, Bacticin, Tri-chlorophenol, Streptomycin, dan lain-lain

(Sudarmo, 2007; Djojosumarto, 2008). Jenis-jenis pestisida dapat dilihat pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Jenis-jenis pestisida (Sumber: *kelair.bppt.gp.id*, 2010)

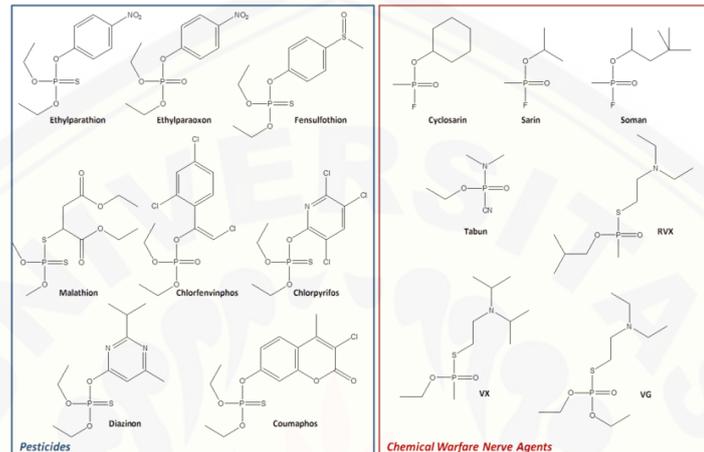
Pestisida juga dapat diklasifikasikan berdasarkan kandungan bahan kimianya. Tujuan pengklasifikasian ini agar memudahkan dalam mengamati efek toksik/racun yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia. Jenis-jenis pestisida tersebut sebagai berikut.

a. Organofosfat

Organofosfat merupakan salah satu jenis insektisida yang sering digunakan oleh manusia. Hampir disetiap sektor pertanian maupun perkebunan menggunakan insektisida organofosfat untuk membasmi hama. Contoh pestisida yang termasuk ke dalam golongan organofosfat seperti Dychlorovos, Chloryvos, Malathion, Palatihon, Ethion, Azinophosmethyl, Diazinon, dan masih banyak lagi. Insektisida golongan ini juga paling sering menyebabkan keracunan pada manusia, baik karena terpapar dalam waktu singkat maupun dalam jangka waktu lama (Sungkawa, 2008).

Penggunaan organofosfat yang sering digunakan juga mengakibatkan banyaknya kasus keracunan organofosfat pada manusia. Orang yang menderita keracunan organofosfat akan mengalami berbagai manifestasi klinis yang diakibatkan oleh sifat organofosfat sebagai inhibitor enzim kolinesterase. Gejala yang timbul bervariasi mulai dari gejala kognitif, *mood*, otonom, serta sistem

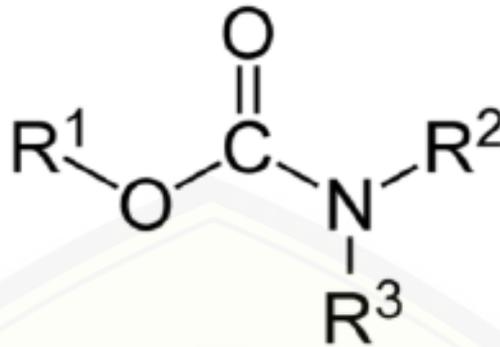
motorik. Gejala awal dapat muncul salivasi, lakrimasi, urinasi, diare, dan lain sebagainya. Gejala tersebut muncul akibat keracunan akut karena peningkatan kadar asetilkolin dalam darah pada mata dan otot polos akibat stimulasi pada reseptor muskarinik (Sungkawa, 2008). Struktur kimia insektisida golongan organofosfat dapat dilihat pada Gambar 2.9.



Gambar 2.9 Struktur kimia pestisida organofosfat (Sumber: Jacquet dkk., 2016)

#### b. Karbamat

Daya toksisitas karbamat cukup rendah dibandingkan pestisida organofosfat dilihat dari penggunaannya terhadap mamalia, namun tetap efektif dalam membasmi serangga. Insektisida karbamat seperti organofosfat juga bersifat inhibitor enzim kolinesterase. Pestisida jenis karbamat akan menyebabkan karbamilase enzim asetil kolinestare pada jaringan, yang selanjutnya menyebabkan akumulasi asetilkolin. Efek dari pestisida jenis karbamat tidak sekuat inhibisi oleh organofosfat, sehingga dampak yang ditunjukkan tidak separah dari keracunan organofosfat (Sungkawa, 2008). Struktur kimia karbamat dapat dilihat pada Gambar 2.10.

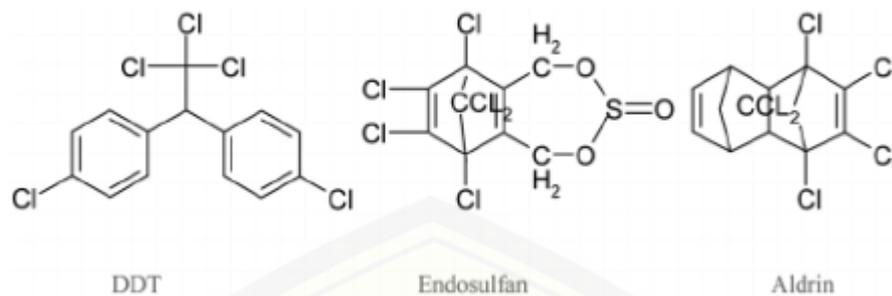


Gambar 2.10 Struktur kimia pestisida karbamat (Sumber : (Marrazza, 2014))

c. Organoklorin

Pestisida golongan organoklorin dapat dibagi menjadi empat kelompok berdasarkan struktur kimiawi penyusun organoklorin dan persamaan toksisitasnya, yaitu: 1) *cyclodienes*; 2) *hexachlorocyclohexane*; 3) DDT dan analognya; dan 4) *mirex* dan *chlordecone*. Dilihat dari substansinya berbeda tiap dosis toksiknya, absorbs pada kulit, metabolisme, beserta eliminasinya namun tanda serta keracunan dari masing-masing kelompok menghasilkan hasil yang sama (Djoko dan Katu, 2016).

Gejala yang ditimbulkan pada keracunan organoklorin meliputi parestesia pada lidah, bibir, dan wajah mual, muntah, kejang, gagal bernafas, hingga menyebabkan kematian (Sungkawa, 2008). Pestisida organoklorin jenis lindan dapat menimbulkan penurunan kadar GSH dan meningkatkan produksi radikal bebas superoksida, *hydrogen peroxide*, dan hidroksil yang selanjutnya menimbulkan stress oksidatif (Hinkley dkk. 2015). Struktur kimia dari pestisida organoklorin dapat dilihat pada Gambar 2.11.



Gambar 2.11 Struktur kimia pestisida organoklorin (Sumber: Marek dkk., 2013)

### 2.3.3 Mekanisme Masuknya Pestisida ke dalam Tubuh

Mekanisme masuknya pestisida ke dalam tubuh dapat melalui beberapa jalur, yaitu dapat melalui udara pernafasan atau inhalasi (inhalasi), oral (ingesti), dan kulit/mukosa (parenteral). Semua rute masuknya pestisida ini dapat menyebabkan keracunan pada manusia, tetapi dengan waktu dan kadar yang berbeda-beda. Keracunan yang terjadi dapat bersifat akut atau bersifat kronis disesuaikan dengan jumlah serta konsentrasi pestisida yang masuk ke dalam tubuh (Djojsumarto, 2008).

#### a. Rute pernafasan (inhalasi)

Pestisida jenis inhalasi akan dapat masuk melalui udara pernafasan melalui bentuk bubuk, uap, maupun *droplet*. Pestisida yang digunakan, khususnya pestisida yang disemprot, akan menyebabkan petani menjadi lebih mudah terpapar jika tidak menggunakan alat pelindung diri yang lengkap terutama masker diakibatkan banyaknya jumlah pestisida yang terakumulasi di udara. (Djojsumarto, 2008).

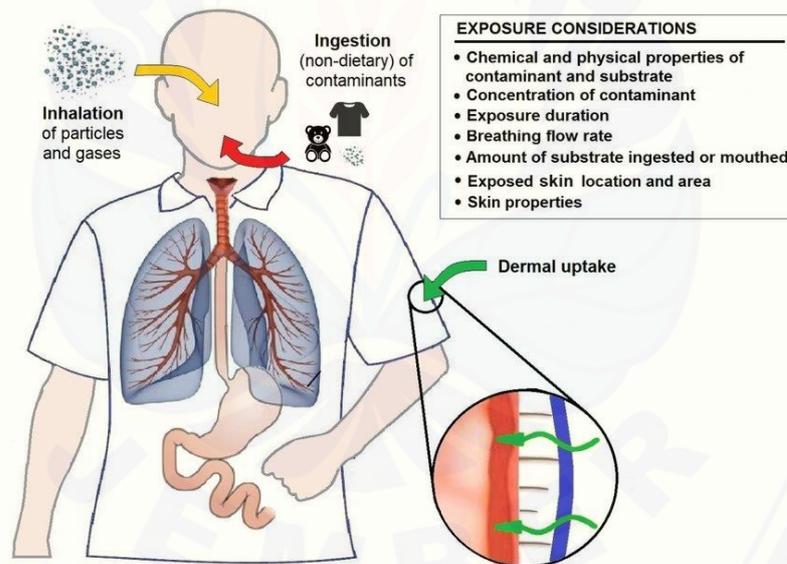
#### b. Rute oral (ingesti)

Paparan pada rute oral atau ingesti dapat dibagi menjadi dua rute, yaitu tidak disengaja dan disengaja. Kontaminasi makanan maupun minuman oleh pestisida yang dikonsumsi merupakan contoh umum dari paparan yang tidak disengaja, sedangkan untuk paparan yang disengaja contoh kasus pada umumnya digunakan untuk kasus bunuh diri. Pemberian label pada pestisida dan menempatkan letak

pestisida pada tempat khusus perlu diperhatikan, untuk meminimalkan kasus keracunan melalui rute oral atau ingesti. (Djojsumarto, 2008).

c. Rute dermal/mukosa (parenteral)

Paparan melalui rute dermal biasanya terjadi akibat petani yang cenderung tidak menggunakan alat pelindung diri seperti sarung tangan, baju lengan panjang, dan celana panjang. Kebiasaan tidak mencuci pakaian setelah aktivitas yang melibatkan penggunaan pestisida juga menjadi faktor paparan melalui rute dermal akibat pestisida yang masih menetap pada pakaian. Pada suhu udara yang tinggi contohnya pada keadaan cuaca yang panas akan menyebabkan peningkatan kecepatan penetrasi pestisida ke dalam sirkulasi. (Djojsumarto, 2008). Gambar 2.12 menunjukkan rute masuknya pestisida ke dalam tubuh manusia.



Gambar 2.12 Rute masuknya pestisida ke dalam tubuh manusia  
(Sumber: Licina dkk., 2019)

#### 2.3.4 Mekanisme Masuknya Organofosfat ke Dalam Tubuh

Organofosfat memiliki komposisi organik yang bersifat mudah untuk diabsorpsi melalui paru-paru, saluran pencernaan, kulit, mukosa dan konjungtiva. Berdasarkan sifat tersebut maka organofosfat merupakan salah satu jenis pestisida yang mampu masuk ke dalam sirkulasi tubuh manusia melalui berbagai rute, mulai

dari rute inhalasi, kontak topikal atau tertelan. Absorpsi pada kulit dapat meningkat sewaktu-waktu dalam beberapa keadaan, seperti adanya dermatitis, temperatur lingkungan yang tinggi, dan kulit yang terluka. Sifat lain yang dimiliki oleh sebagian besar organofosfat adalah lipofilik. Sifat tersebut didukung dengan distribusi cepat organofosfat pada lemak coklat servikal dan kelenjar saliva berdasarkan penelitian yang dilakukan pada tikus yang disuntikkan parathion radioaktif. Kadar yang tinggi juga ditemukan pada ginjal, hati, serta jaringan adiposa. Organofosfat organik dengan konsentrasi tertinggi pada manusia dapat dideteksi pada enam jam setelah pestisida tertelan atau ingesti oleh manusia. Meskipun waktu paruhnya hanya pada hitungan beberapa menit hingga jam, redistribusi dari cadangan lemak atau absorpsi yang lebih lama akan menyebabkan kadar organofosfat pada tubuh manusia masih dapat dideteksi hingga 48 jam. Pestisida golongan organofosfat mengalami metabolisme oksidasi pada mukosa usus dan hepar, namun jalur pastinya belum diketahui. Kemampuan dari fosfolirasi organofosfat akan berkurang apabila Sebagian dari rantainya mengalami hidrolisis. Hasil metabolitnya kemudian dieksresikan melalui urin. Mekanisme kerja organofosfat secara langsung adalah dengan melalui inhibisi enzim kolinesterase tanpa mengganggu struktur tubuh (Djoko dan Katu, 2016).

### 2.3.5 Mekanisme Kerja Organofosfat dalam Tubuh

Organofosfat merupakan jenis pestisida yang bekerja sebagai kolinesterase inhibitor. Kolinesterase adalah sebuah enzim yang memiliki tanggung jawab untuk metabolisme asetilkolin (ACh) pada sinaps sesaat setelah ACh dilepaskan oleh neuron presinaptik. ACh berbeda dengan neurotransmitter lainnya dimana secara fisiologis aktivitasnya dihentikan melalui melalui proses metabolisme menjadi produk yang tidak aktif yaitu kolin dan asetat. Adanya inhibisi kolinesterase akan menyebabkan ACh tertimbun di sinaps sehingga terjadi stimulasi yang terus menerus pada reseptor post sinaptik (Kim dkk., 2013).

ACh memiliki peranan sebagai neurotransmitter pada ganglions simpatis dan parasimpatis dan dapat dijumpai di otak khususnya pada sistem saraf otonom. Inhibisi kolinesterase pada ganglion simpatis akan meningkatkan rangsangan

simpatis dengan manifestasi klinis midriasis, hipertensi dan takikardia. Rangsangan yang muncul pada masing-masing saraf simpatis dan parasimpatis akan berpengaruh pada manifestasi klinis yang ditemukan. Jika ditemukan inhibisi kolinesterase pada ganglion parasimpatis akan berakibat munculnya serangkaian manifestasi klinis seperti miosis, hipersalivasi, dan bradikardi akibat dari peningkatan rangsangan saraf parasimpatis. ACh juga memiliki peran sebagai neurotransmitter neuron parasimpatis, dimana neuron parasimpatis secara langsung akan menyinari jantung melalui saraf vagus, kelenjar dan otot polos bronkus. Berbeda pada ganglion, reseptor kolinergik pada daerah ini termasuk subtype muskarinik. Inhibisi kolinesterase secara langsung pada organ-organ ini menjelaskan manifestasi klinis yang dominan parasimpatik pada keracunan organofosfat, dimana daerah tersebut merupakan target utama organofosfat (Kim dkk., 2013).

Sifat-sifat yang dimiliki organofosfat adalah menghambat kolinesterase, *acetylcholine-esterase* dan *neuropathy target esterase* (NTE) yang bersifat *irreversible*. Inhibisi *AchE* oleh organofosfat adalah melalui pembentukan *phosphorylated enzyme (enzyme-OP complex)*. Inhibisi tersebut akan mengakibatkan *prolonged action* dan produksi asetilkolin yang berlebihan pada sinaps saraf autonom, neuromuskular dan SSP. Padahal *AchE* memiliki peranan penting dalam pada ujung saraf muskarinik dan nikotinik pada sinaps SSP. Paparan dari organofosfatlah yang mengakibatkan terjadinya hiperstimulasi muskarinik dan stimulasi reseptor nikotinik (Wiener dan Hoffman, 2004).

#### 2.3.6 Gambaran Klinis Keracunan Organofosfat

Pengaruh dari paparan organofosfat dapat menimbulkan beberapa gambaran klinis berupa akut dan kronis. Gambaran klinis akut yang ditimbulkan dapat dibagi menjadi sindroma muskarinik, sindroma nikotinik, dan sindroma SSP. Onset yang ditimbulkan oleh sindroma muskarinik muncul segera setelah paparan akut dari organofosfat dan dapat terjadi selama beberapa hari tergantung dari berat keracunan organofosfat. Gejala umum yang ditimbulkan dari sindroma muskarinik dapat diingat dengan akronim *SLUDGE*. *SLUDGE* merupakan singkatan dari salivasi,

lakrimasi, urinasi, diare, *gastrointestinal distress*, dan emesis. Bronkokonstriksi merupakan manifestasi umum lainnya disertai dengan susah bernafas dan mengi, batuk, mual, muntah, bradikardia, hipotensi, miosis, dan penglihatan kabur (Kim dkk., 2013), (Rahayu dan Solihat, 2018).

Sindroma nikotik pada umumnya terjadi akibat tercetusnya sindroma *intermediate delayed neuropathy* yang terjadi setelah sindroma muskarinik. Fasikulasi yang disebabkan hiperstimulasi *neuromuscular junction* akan diikuti dengan *neuromuscular paralysis* dan pada fase tersebut dapat terjadi selama 2-18 hari. Dapat ditemukan gejala takikardi, hipertensi, aritmia dan kelainan EKG pada beberapa kasus keracunan organofosfat. Derajat keracunan biasanya juga akan menentukan apakah paralisis akan mempengaruhi otot pada mata, bulbar, pernafasan, leher, dan tungkai. Pada sindroma SSP masuknya pestisida ke dalam otak melalui sawar darah otak akan menimbulkan sindroma sistem saraf pusat. Manifestasi klinis yang muncul adalah sakit kepala, tremor, pasien merasa gelisah, delirium, dan ataksia. Derajat keracunan yang berat pada sindroma sistem saraf pusat dikhawatirkan akan menyebabkan konvulsi (Kim dkk., 2013), (Rahayu dan Solihat, 2018).

Selain gambaran klinis akut, paparan organofosfat juga mampu memiliki efek kronis pada manusia yang terpapar. Efek kronis biasanya terjadi pada pekerja agroindustri terutama pada pekerja yang terlibat langsung dalam penggunaan/penyemprotan organofosfat. Manifestasi yang ditimbulkan dapat berupa mutagenitas, neurotoksisitas, kerusakan pada organ (paru-paru, lambung, usus, dan hati), mempengaruhi kerja sistem kekebalan tubuh, sistem saraf, dan sistem hormonal tubuh (Pamungkas, 2016).

### 2.3.7 Diagnosis dan Tatalaksana Keracunan Organofosfat

Diagnosis dari keracunan pestisida sebenarnya dapat dilihat dengan meninjau dari tanda dan gejala serta pemeriksaan fisik. Pasien akan menunjukkan manifestasi klinis berupa gejala akut maupun kronis. Pasien dapat datang dengan gejala pusing, mual, sesak nafas, diare, pingsan, kejang, hingga koma. Meskipun dapat meninjau dari pemeriksaan fisik serta gejala yang dialami pasien, diagnosis

keracunan pestisida tetap harus sesuai dengan standar medis yang dilakukan di laboratorium. Keracunan oleh pestisida organofosfat yang memiliki mekanisme kerja melalui inhibisi enzim kolinesterase dapat dilihat melalui hasil pemeriksaan kadar kolinesterase. Penurunan aktivitas kolinesterase hingga 30% dari kadar normal, umumnya menunjukkan tanda dari keracunan organofosfat. Penurunan yang sudah mencapai 50%, diambil sebagai batas dan sebaiknya pasien diberikan anjuran untuk menghentikan pekerjaannya yang berkaitan dengan penggunaan pestisida (Pamungkas, 2016).

Tata laksana dari keracunan organofosfat dapat meliputi atropin, pralidoxime (2-PAM), dan benzodiazepin (misalnya diazepam). Namun untuk manajemen awal, tatalaksana keracunan organofosfat harus berfokus pada penggunaan atropin yang adekuat. Untuk meminimalkan potensi disritmia, oksigenasi dapat dilakukan sebelum penggunaan dari atropine. Pemberian atropine dengan dosis awal sebesar 2-5 mg IV pada dewasa dan/atau 0,05 mg/kgBB diberikan pada anak-anak. Pemberian dosis atropine dapat ditingkatkan sebanyak dua kali jika dalam kurun waktu 3-5 menit belum muncul tanda atropinisasi. Tanda atropinisasi adalah tanda yang muncul berupa peningkatan dari tekanan darah, midriasis pupil, denyut nadi, dan hilangnya sekret pada jalan nafas. Alternatif dosis berulang atropine berupa infus kontinu sebesar 0,02-0,08 mg/KgBB/jam pasca pemberian bolus awal (Rahayu dan Solihat, 2018)

#### **2.4 Pengaruh Pestisida Golongan Organofosfat terhadap Sintesis Hormon Tiroid**

Organofosfat merupakan salah satu dari banyak golongan pestisida yang paling banyak digunakan di Indonesia. Organofosfat adalah bagian dari pestisida jenis insektisida yang bekerja dalam menghambat enzim kolinesterase. Hambatan enzim kolinesterase akan mengakibatkan penumpukan asetilkolin sehingga terjadi gangguan kerja asetilkolin dalam menghantarkan impuls ke sel-sel otot. Akibat hambatan dalam hantaran impuls akan mengakibatkan paralisis tubuh organisme (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

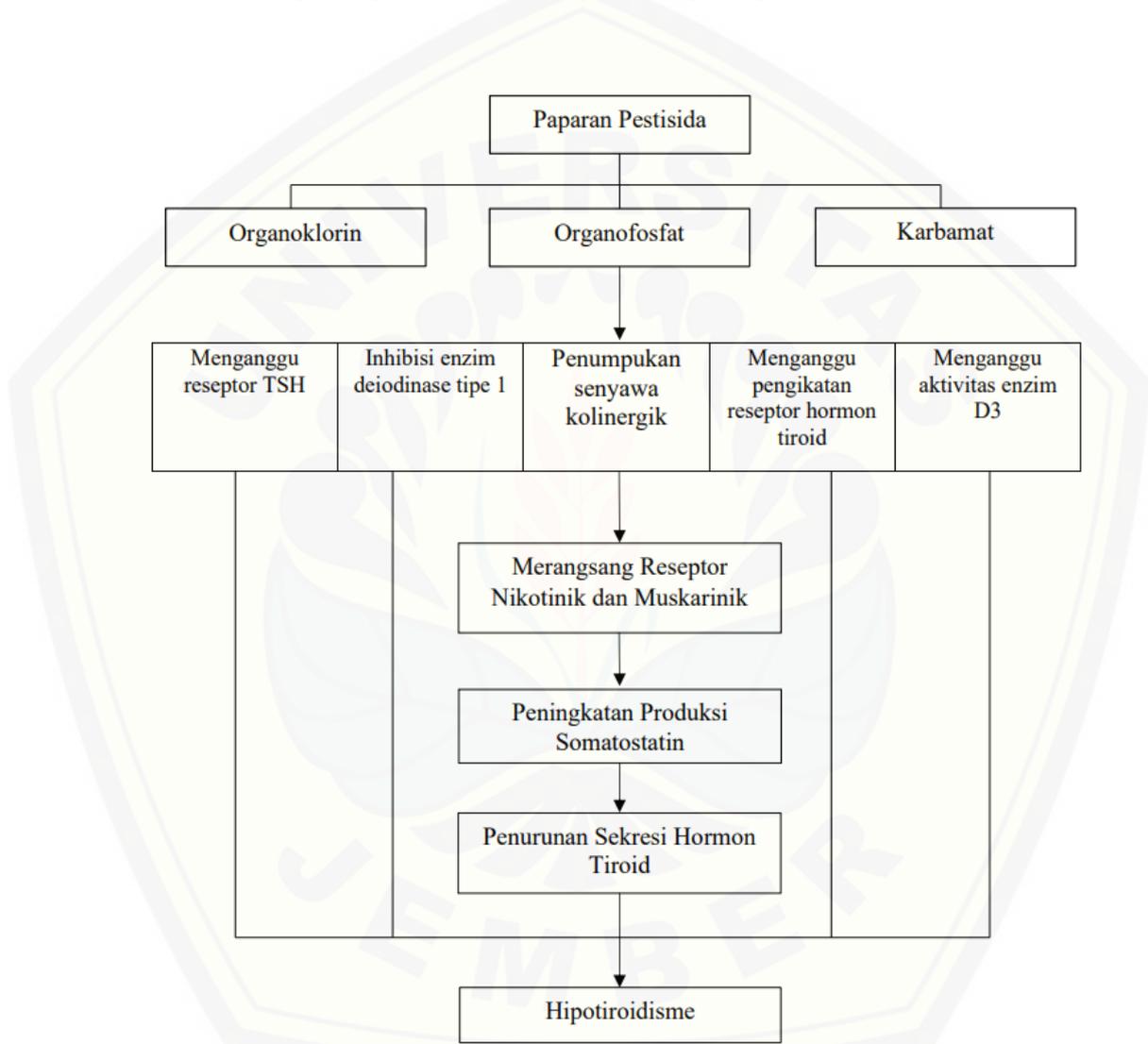
Mekanisme yang memungkinkan dalam peningkatan risiko hipotiroidisme adalah bahwa pestisida antikolinesterase adalah mengganggu jalur produksi hormon tiroid. Sintesis hormon tiroid dikendalikan oleh sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid. Dalam jalur ini, hormon pelepas tirotropin (TRH) dari hipotalamus merangsang pelepasan TSH dari kelenjar pituitari anterior, dimana selanjutnya TSH memiliki peranan untuk menginduksi produksi dan sekresi hormon tiroid (T3 dan T4) dari kelenjar tiroid. TSH juga diatur oleh T4 dan T3 melalui mekanisme umpan balik negatif. Jumlah dari produksi hormon tiroid yang mencukupi maka akan menahan rangsangan hipotalamus dan hipofisis ke kelenjar tiroid. Sebaliknya, hormon tiroid yang tidak mencukupi dalam sirkulasi secara aktif merangsang produksi TRH dan TSH.

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pestisida antikolinesterase menurunkan produksi TRH dan TSH dengan mempengaruhi hipotalamus dan kelenjar pituitari anterior. Mekanisme yang terjadi adalah pestisida antikolinesterase menyebabkan penumpukan senyawa kolinergik, yang merangsang reseptor nikotik dan muskarinik di otak, sistem simpatis, sistem parasimpatis, dan sistem somatik. Di daerah preoptik hipotalamus, ada beberapa reseptor nikotik yang berikatan dengan asetilkolin untuk mengeluarkan somatostatin. Peningkatan produksi somatostatin menekan TRH dan TSH, yang mengakibatkan penurunan sekresi hormon tiroid (Huang dkk., 2017).

Menurut penelitian lainnya yang dilaksanakan di Brebes, pestisida mampu mengganggu proses sintesis dari hormon tiroid melalui beberapa mekanisme yaitu: 1) mengganggu reseptor TSH (TSH-r) pada kelenjar tiroid selanjutnya menginhibisi sintesis hormon tiroid, 2) inhibisi enzim deiodinase tipe 1 (D1) yang mengkatalis perubahan dari T4 menuju T3 (bentuk aktif hormon tiroid), 3) mengganggu pengikatan pada reseptor hormon tiroid (TH-r) pada sel target akibat kemiripan dari struktur kimia pestisida dan 4) mengganggu aktivitas enzim D3 yang memiliki fungsi untuk merubah T4 ke *reverse*-T3 (bentuk inaktif hormon tiroid) selanjutnya menyebabkan kekurangan bentuk aktif dari hormon T3 di dalam tubuh (Suhartono dkk., 2018).

## 2.5 Kerangka Teori

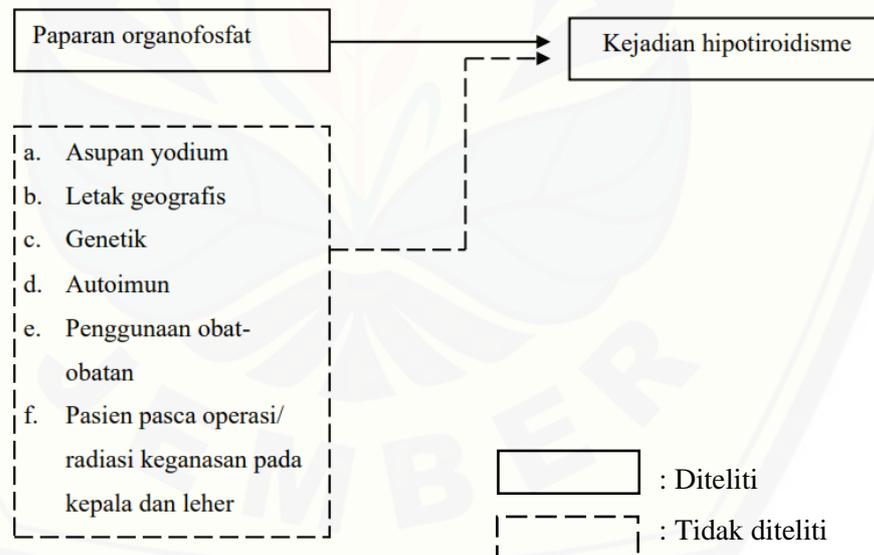
Berdasarkan tinjauan pustaka diatas paparan pestisida golongan organofosfat mampu mempengaruhi sintesis hormon tiroid yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid melalui beberapa mekanisme. Penjelasan kerangka teori yang dapat disusun dari tinjauan pustaka di atas dijelaskan pada gambar 2.13.



Gambar 2.13 Skema kerangka teori penelitian

## 2.6 Kerangka Konsep

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui bagaimana hubungan dari terjadinya hipotiroidisme pada petani yang terpapar pestisida organofosfat dan mengetahui bagaimana mekanisme paparan organofosfat hingga dapat menimbulkan gangguan sintesis hormon tiroid. Penelitian ini mengamati banyaknya jumlah kejadian hipotiroidisme melalui paparan pestisida organofosfat terhadap kelompok paparan. Kelompok paparan adalah petani yang melakukan tindakan penyemprotan pestisida. Sedangkan yang tidak diamati adalah kelompok yang tidak terpapar langsung dengan organofosfat. Kelompok tersebut adalah mereka yang tidak bekerja sebagai petani sehingga tidak melakukan aktivitas penyemprotan pestisida. Gangguan tiroid yang diamati dalam penelitian ini adalah kejadian hipotiroidisme pada petani yang terpapar pestisida organofosfat. Kerangka konsep yang dapat disusun dalam penelitian ini dijelaskan pada gambar 2.14.



Gambar 2.14 Skema kerangka konsep penelitian

## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Desain dan Rancangan Penelitian

Desain penelitian yang dilakukan oleh peneliti menggunakan penelitian observasional berupa *systematic review*. *Systematic review* merupakan suatu metode sistematis, eksplisit, dan reproduibel untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan sintesis terhadap sekumpulan data berupa karya-karya hasil penelitian yang telah dilakukan oleh para peneliti sebelumnya. Data yang akan digunakan merupakan data sekunder yang berasal dari jurnal penelitian dengan skala nasional dan internasional, dan diidentifikasi melalui metode PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Studies*). Data yang didapatkan selanjutnya ditampilkan melalui *flowchart Preferred Reporting Systematical Review and Meta-Analysis* (PRISMA), kemudian dievaluasi menggunakan checklist PRISMA.

### 3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Waktu penelitian merupakan waktu mulai akses jurnal-jurnal yang berkaitan dengan penelitian dan dilakukan secara *online* selama bulan Juni 2021 hingga September 2021. Tempat penelitian dilaksanakan di Kabupaten Jember, Jawa Timur.

### 3.3 Tahapan Tinjauan Pustaka

Tahapan tinjauan pustaka pada penelitian *systematic review* ini dimulai dari penentuan topik penelitian serta menyusun pertanyaan penelitian, kemudian dilanjutkan dengan pencarian literatur yang relevan, dan diakhiri dengan analisis pengolahan data.

#### 3.3.1 Penentuan Topik Penelitian dan Menyusun Pertanyaan Penelitian

Dalam menentukan topik penelitian, maka peneliti menggunakan metode pencarian jurnal menggunakan metode PICO, yang terdiri dari *Population/patients, Intervention/exposure, Comparison, Outcome, dan Study design*. Metode pencarian PICOS menggunakan kata kunci (*keyword*) beserta persamaan kata atau

sinonimnya. Sinonim kata kunci dicari menggunakan bantuan dari MeSH (*Medical Subject Heading*). Kata kunci yang digunakan untuk membantu pencarian jurnal adalah sebagai berikut.

Tabel 3.1 Kerangka Kerja PICO

Kerangka	Keterangan
<i>Population/patients</i>	Petani, <i>farmer</i> , <i>pesticide sprayer</i> dan <i>agricultural worker</i> .
<i>Intervention/exposure</i>	Pestisida, <i>pesticide</i> , organofosfat, <i>organophosphate</i> .
<i>Comparison</i>	-
<i>Outcome</i>	Hipotiroidisme, hipotiroid, penyakit tiroid, sintesis hormon tiroid, <i>hypothyroidism</i> , <i>thyroid disease</i> , <i>synthesis of thyroid hormones</i> .

Dari kerangka kerja PICO di table 3.1 maka peneliti dapat menentukan pertanyaan penelitian yang ditemukan dari jurnal-jurnal penelitian yang sudah ada sebelumnya yaitu “Bagaimana hubungan dari paparan pestisida golongan organofosfat mampu menimbulkan kejadian hipotiroidisme pada petani? Mulai dari prevalensi kejadian hipotiroidisme pada petani akibat dari paparan pestisida dan mekanisme dari gangguan sintesis hormon tiroid yang ditimbulkan akibat paparan tersebut.

### 3.3.2 Pencarian Literatur yang Relevan

Sumber penelitian menggunakan data sekunder yang diambil dari jurnal nasional dan internasional dengan menggunakan basis data *PubMed*, *Google Scholar*, *Cochrane Library*, *Science Direct*, dan Portal Garuda. Teknik pencarian jurnal menggunakan *manual hand searching* dan *bibliography searching*. Proses pelacakan jurnal juga melalui sinonim kata kunci dengan bantuan *Medical Subject Headings* (MeSH).

*Medical Subject Headings* (MeSH) adalah alat pencarian kosa kata yang dikembangkan oleh *National Library of Medicine* (NLM). *Medical Subject Headings* tersusun secara herarki dan alat ini digunakan untuk memudahkan pencarian informasi yang terkait dengan bidang kedokteran dan biomedis. *Medical Subject Headings* juga dapat digunakan untuk mencari sinonim kata kunci dalam

proses pencarian jurnal. Kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian jurnal ditunjukkan pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 *Boolean Operator* dan kata kunci pencarian berdasarkan basis data

Basis Data	<i>Boelan Operator</i>
<i>Google Scholar</i>	"hypothyroidism" OR "thyroid stimulating hormone deficiency" OR "thyroid disease" AND "organophosphate" OR "pesticide" OR "organophosphorus chemical" OR "anticholinesterase agent" OR "cholinesterase inhibitor" AND "farmer" OR "farm worker" OR "agricultural worker" OR "pesticide sprayer" OR "pesticide applicator" AND "Relation" OR "correlation" OR "influence" OR "association" OR "effect"
<i>Pubmed</i>	(hypothyroidism) OR (thyroid disease)) OR (thyroid stimulating hormone deficiency)) AND (pesticides)) OR (organophosphates)) OR (anticholinesterase agents)) OR (cholinesterase inhibitor)) AND (farmer)) OR (farm worker)) OR (agricultural worker)) AND (relation)) OR (correlation)) OR (association)) OR (effect)) OR (influence)
<i>Cochrane Library</i>	"hypothyroidism" AND (relation OR effect OR impact OR influence OR organophosphate OR pesticide OR insecticide OR farmer OR farm worker OR agricultural worker OR pesticide sprayer OR pesticide applicator)
<i>Science Direct</i>	(("hypothyroidism" OR "thyroid stimulating hormone deficiency") AND ("organophosphate" OR "pesticide" OR "organophosphorus chemical") (("farmer" OR "farm worker" OR "pesticide sprayer" OR "pesticide applicator") AND ("Relation"))
Portal Garuda	hypothyroidism

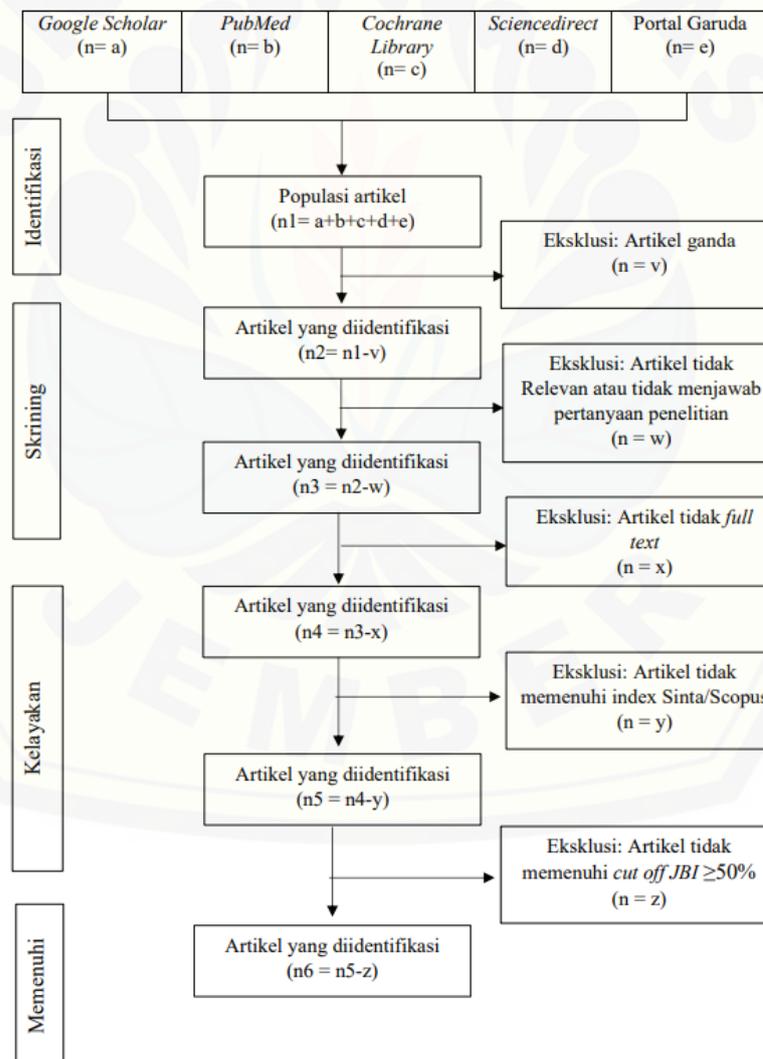
### 3.3.3. Analisis Pengolahan Data

Analisi pengolahan data pada penelitian *systematic review* ini dapat dibagi menjadi 3 tahapan. Langkah-langkah yang dilakukan dalam proses pengolahan data adalah sebagai berikut.

#### a. *Identification, Screening, dan Eligibility*

Peneliti menggunakan data jurnal penelitian dengan skala nasional dan internasional. Jurnal penelitian dicari menggunakan basis data *PubMed*, *Google Scholar*, *Cochrane Library*, *Science Direct*, dan Portal Garuda. Kata kunci (*keyword*) yang telah ditetapkan melalui metode PICO digunakan sebagai metode

pencarian jurnal agar hasil pencarian dapat berjalan secara efektif dan efisien. Proses pengunduhan serta menyeleksi duplikasi jurnal kemudian dilakukan dengan aplikasi Mendeley. Jurnal yang dihasilkan setelah pencantuman kata kunci, selanjutnya dilakukan proses skrining (*screening*). Proses skrining jurnal dapat ditetapkan berdasarkan abstrak, judul, kriteria inklusi dan eksklusi serta kelengkapan jurnal. Proses skrining juga dilakukan penilaian terhadap kelayakan dan kualitas data hasil penelitian. Data dianggap layak jika memiliki indeks minimal *Science and Technology Index* (SINTA) atau Scopus. Hasil dari pencarian jurnal kemudian disajikan dalam bentuk *flow chart*.



Gambar 3.1 Gambar algoritma pencarian jurnal

b. *Extraction and Classification*

Data yang terdapat pada jurnal penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusinya. Jurnal yang telah lolos kriteria inklusi dan eksklusinya kemudian dilakukan penilaian kualitas dan risiko bias dengan menggunakan kriteria penilaian *Joanna Briggs Institute* (JBI). Kriteria penilaian dengan menggunakan metode JBI menggunakan pembagian *checklist* sesuai jenis desain penelitian dengan desain studi penelitian yang diteliti. Jenis *checklist* tersebut adalah *checklist for case control studies*, *checklist for prevalence studies*, *checklist for case reports*, *checklist for case series*, *checklist for cohort studies*, *checklist for analytical cross-sectional studies*, *checklist for qualitative research* dan *checklist for systematic review*. Kriteria minimal yang digunakan dalam penelitian ini adalah  $\geq 50\%$  dan data penelitian selanjutnya dapat diekstraksi. Selama proses ekstraksi, data dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan pertanyaan dan tujuan penelitian agar memudahkan proses sintesis dan *critical appraisal*. Pembagian kelompok data dapat dibagi menjadi nama peneliti, lokasi dan tahun penelitian, desain penelitian, sampel penelitian, hasil dan pembahasan serta keterbatasan dari suatu artikel yang diperoleh.

c. *Synthesis and Concluding*

Data yang telah terbagi ke beberapa kelompok kemudian disintesis. Sintesis yang dilakukan pada penelitian ini adalah tanpa menggunakan meta analisis/*Synthesis without meta-analysis* (SWiM). Sintesis data dilakukan secara deskriptif dan hasil data disajikan dalam bentuk naratif dan disajikan dengan mengikuti kaidah IMRAD (*introduction, methods, result, dan discussion*). Sintesis dilakukan untuk menjawab pertanyaan penelitian atau *Research Question* yang telah ditetapkan oleh peneliti. Setelah proses sintesis, peneliti dapat membuat kesimpulan terhadap hasil yang didapatkan.

### 3.4 Populasi, Sampel, dan Teknik Sampling

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh artikel yang termuat dalam lima basis data yang telah ditentukan yaitu *PubMed*, *Google Scholar*, *Cochrane Library*,

*Science Direct*, dan Portal Garuda, yang membahas tentang paparan pestisida golongan organofosfat terhadap kejadian hipotiroidisme pada petani.

Sampel pada penelitian ini adalah artikel yang diperoleh dari hasil pencarian berdasarkan kata kunci serta kriteria inklusi dan eksklusi yang diperoleh dari basis data yang digunakan telah ditentukan yaitu *PubMed*, *Google Scholar*, *Cochrane Library*, *Science Direct*, dan Portal Garuda. Sampel diperoleh dengan mengidentifikasi, skrining judul dan abstrak, *full text*, serta penilaian risiko bias, sehingga didapatkan sejumlah artikel yang terinklusi.

Teknik yang digunakan oleh peneliti dalam pengambilan sampel yaitu *purposive sampling*. Teknik ini merupakan teknik *nonrandom sampling* dengan menetapkan ciri-ciri khusus yang sesuai dengan tujuan penelitian sehingga dapat menjawab pertanyaan penelitian yaitu bagaimana hubungan dari paparan pestisida terhadap kejadian hipotiroidisme pada petani. Kriteria sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

a. Kriteria inklusi

- 1) Artikel penelitian yang didapatkan sesuai dengan kata kunci (*keyword*) yang menggunakan metode PICOS.
- 2) Artikel penelitian yang dipublikasikan selama lima tahun terakhir (2016-2021).
- 3) Artikel penelitian yang menggunakan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris.
- 4) Artikel penelitian dengan indeks minimal SINTA atau Scopus.
- 5) Artikel penelitian dengan index *The JBI critical appraisal tools* dengan batas *cut off* sebesar  $\geq 50\%$ .
- 6) Artikel penelitian dengan desain studi *qualitative research, randomized control trials, prevalence studies, cohort studies, cross sectional studies, case series, case reports, dan case control studies*.

## b. Kriteria Eksklusi

- 1) Artikel penelitian yang tidak bisa diakses secara *full text*.
- 2) Artikel penelitian yang tidak relevan atau tidak menjawab pertanyaan penelitian.
- 3) Artikel penelitian yang ganda.

### 3.5 Definisi Operasional

Guna menghindari kesalahan terhadap permaknaan istilah yang dimuat dalam penelitian, maka diperlukan adanya definisi operasional terkait judul “Hubungan Paparan Pestisida Golongan Organofosfat Terhadap Kejadian Hipotiroidisme Pada Petani”

Tabel 3.3 Definisi Operasional

<b>Keywords</b>	<b>Definisi Operasional</b>
Paparan Pestisida	Keadaan dimana masuknya pestisida sebagai zat kimia pembasmi organisme perusakan tanaman ke dalam tubuh manusia. Mekanisme masuknya pestisida dapat melalui beberapa rute antara lain: rute inhalasi, rute oral, dan rute parenteral.
Organofosfat	Organofosfat merupakan jenis pestisida golongan insektisida yang memiliki mekanisme untuk menghambat enzim kolinesterase yang akan mengakibatkan penumpukan asetilkolin. Penumpukan asetilkolin akan berakibat kekacauan terhadap sistem penghantar impuls saraf ke sel-sel otot. Ketika impuls tidak dapat dihantarkan maka otot akan menjadi kejang dan akhirnya terjadi kelumpuhan pada tubuh organisme. Contoh dari organofosfat antara lain: aseptat, malation, klorpirifos, diazinon, dan kadusafos.
Hipotiroidisme	Keadaan dimana berkurang atau berhentinya produksi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid sehingga menimbulkan berbagai macam manifestasi klinis
Kejadian Hipotiroidisme	Angka terjadinya penyakit yang disebabkan berkurangnya atau berhentinya produksi dari hormon tiroid yang menimbulkan berbagai macam manifestasi klinis.
Petani	Seseorang yang mengolah hasil bumi atau mengelola usaha tani untuk kesejahteraan hidup dirinya dan

---

keluarganya serta terlibat langsung dalam pengaplikasian pestisida

---

### 3.6 Analisis Data

Analisis yang digunakan pada penelitian *systematic review* ini adalah analisis secara deskriptif. Analisis deskriptif menjelaskan dan menggambarkan penelitian dalam bentuk narasi. Data yang diperoleh guna menjawab pertanyaan penelitian termasuk dalam penulis, negara, tahun, desain penelitian, sampel penelitian, hasil dan pembahasan, serta keterbatasan dari suatu artikel yang diperoleh. Metode naratif deskriptif ini bertujuan untuk menjawab pertanyaan penelitian yaitu Bagaimana hubungan dari paparan pestisida golongan organofosfat terhadap kejadian hipotiroidisme pada petani serta gangguan sintesis hormon tiroid yang ditimbulkan dari paparan tersebut. Data yang diperoleh ditinjau ulang sehingga terbentuk narasi yang menjawab pertanyaan penelitian *systematic review* ini.

## BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Seleksi Studi

Seleksi studi dilakukan pada 5 basis data yang telah ditentukan sebelumnya yaitu Pubmed, *Science Direct*, *Google Scholar*, *Cochrane Library*, serta Portal Garuda dan di telaah secara independen oleh satu *reviewer*. Hasil telaah pada 5 basis data tersebut menggunakan kata kunci yang disesuaikan dengan MeSH dan ditemukan sebanyak 728 artikel. Total jumlah artikel yang ditemukan terdiri dari 488 artikel dari Pubmed, 14 artikel dari *Science Direct*, 0 artikel dari *Cochrane Library*, 222 artikel dari *Google Scholar*, dan 4 artikel dari Portal Garuda. Hasil telaah sesuai dengan kata kunci, ditentukan pada tabel 4.1

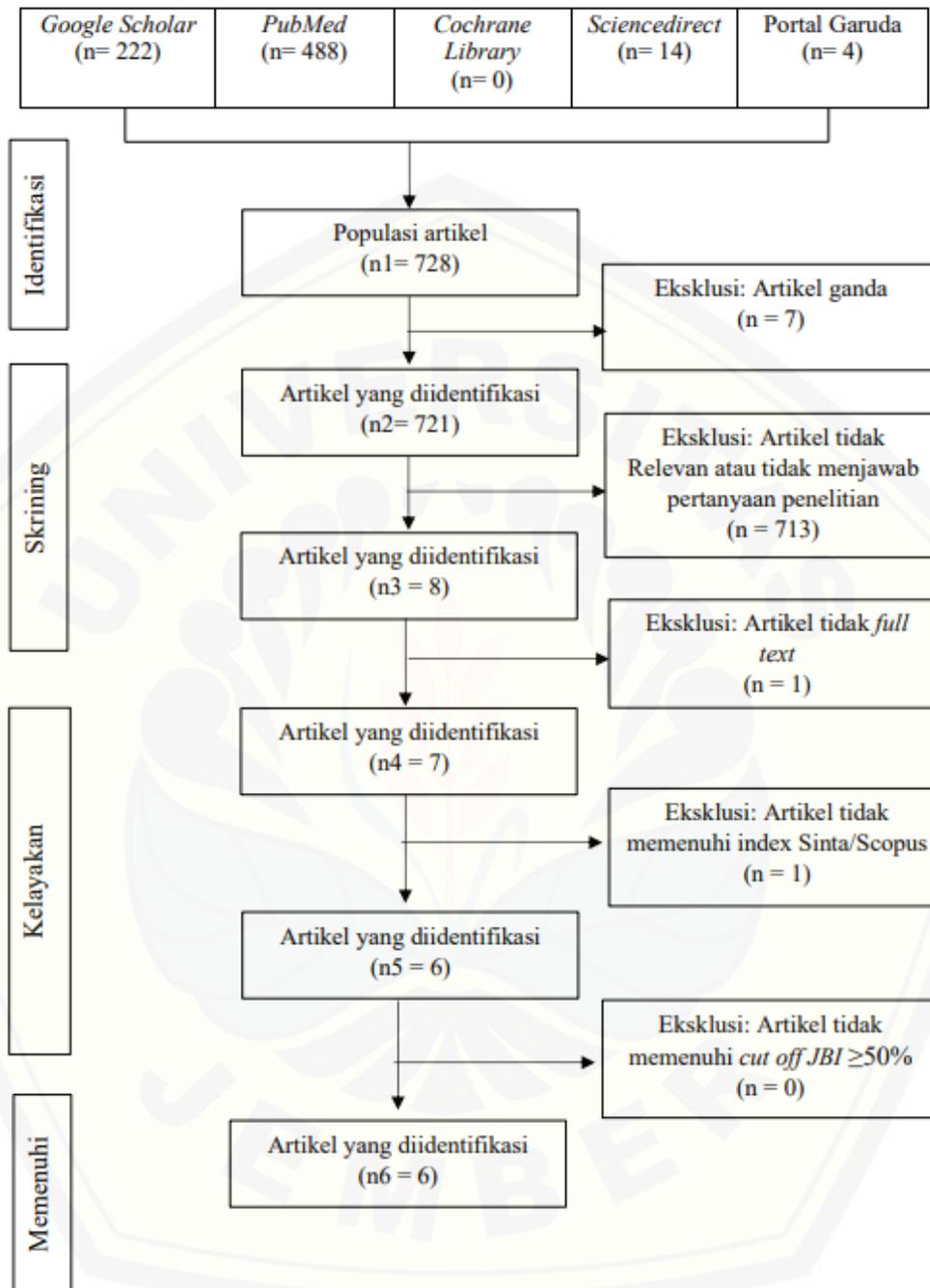
Tabel 4.1 *Boolean operator* dan kata kunci pencarian berdasarkan basis data

Basis data	<i>Boolean Operator</i>	Jumlah Artikel
Pubmed	(hypothyroidism) OR (thyroid disease) OR (thyroid stimulating hormone deficiency) AND (pesticides) OR (organophosphates) OR (anticholinesterase agents) OR (cholinesterase inhibitor) AND (farmer) OR (farm worker) OR (agricultural worker) AND (relation) OR (correlation) OR (association) OR (effect) OR (influence)	488
<i>Science Direct</i>	("hypothyroidism" OR "thyroid stimulating hormone deficiency") AND ("organophosphate" OR "pesticide" OR "organophosphorus chemical") AND ("farmer" OR "farm worker" OR "pesticide sprayer" OR "pesticide applicator") AND ("Relation"))	14
<i>Cochrane Library</i>	Cochrane library: "hypothyroidism" AND (relation OR effect OR impact OR influence OR organophosphate OR pesticide OR insecticide OR farmer OR farm worker OR agricultural worker OR pesticide sprayer OR pesticide applicator)	0
<i>Google Scholar</i>	"hypothyroidism" OR "thyroid stimulating hormone deficiency" OR "thyroid disease" AND "organophosphate" OR "pesticide" OR "organophosphorus chemical" OR "anticholinesterase agent" OR	222

	"cholinesterase inhibitor" AND "farmer" OR "farm worker" OR "agricultural worker" OR "pesticide sprayer" OR "pesticide applicator" AND "Relation" OR "correlation" OR "influence" OR "association" OR "effect"	
Portal Garuda	Hypothyroidism	4
Total		728

Jumlah artikel yang ditemukan kemudian ditinjau dan diseleksi menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Peneliti akan melakukan eksklusi pada jurnal ganda untuk menghindari adanya duplikasi jurnal. Kemudian peneliti melakukan skrining terhadap jurnal yang relevan atau mampu menjawab pertanyaan penelitian, dapat diakses secara *full text* dan minimal memenuhi index kualitas minimal jurnal Sinta atau Scopus. Hasil seleksi akhir artikel yang dapat digunakan dalam tinjauan sistematis merupakan kumpulan artikel yang telah dilakukan telaah secara kritis dan sesuai dengan topik penelitian.

Berdasarkan hasil pencarian yang ditemukan pada 5 basis data yang telah ditentukan sebelumnya ditemukan sejumlah 728 artikel. Jumlah artikel yang ditemukan terdiri dari 488 artikel dari Pubmed, 14 artikel dari *Science Direct*, 0 artikel dari *Cochrane Library*, 222 artikel dari *Google Scholar*, dan 14 artikel dari Portal Garuda. Seluruh artikel kemudian dipindahkan ke dalam aplikasi *Mendeley* untuk memudahkan proses seleksi inklusi dan eksklusi. Peneliti kemudian melakukan seleksi berdasarkan duplikasi artikel, didapatkan 721 artikel, kemudian artikel diseleksi berdasarkan kesesuaian topik dan relevansi dari isi artikel melalui seleksi judul dan abstrak yang relevan dan menjawab pertanyaan penelitian, didapatkan sejumlah 8 artikel. Peneliti kemudian melakukan seleksi jenis artikel yang dapat diakses secara *full text* dan didapatkan sebanyak 7 artikel yang dapat diakses. Peneliti kemudian melakukan seleksi untuk menilai kualitas index jurnal minimal terakreditasi Q4 atau Sinta 4 dan didapatkan sebanyak 6 artikel yang bisa digunakan dalam penelitian *systematic review*. Hasil dari seleksi artikel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dirangkum dalam Gambar diagram alir 4.1 berikut.



Gambar 4.1 *Flowchart* pencarian literatur hubungan paparan pestisida golongan organofosfat terhadap kejadian hipotiroidisme

#### 4.2 Kualitas Studi dan Risiko Bias

Literatur yang telah melewati tahapan skrining kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dianalisis menggunakan *The JBI Critical Appraisal Tools* untuk menghindari risiko bias dan menilai kelayakan kualitas artikel sebelum dijadikan sumber penelitian tinjauan sistematis.

Berdasarkan hasil seleksi artikel dari basis data PubMed, *Science Direct*, *Google Scholar*, *Cochrane Library*, dan Portal Garuda didapatkan sejumlah 6 artikel yang memenuhi ketentuan yang telah ditetapkan peneliti baik kriteria PICOS maupun jenis penelitian, bahasa, tahun penelitian dan memenuhi index kualitas jurnal minimal Sinta atau Scopus. Hal tersebut ditunjukkan pada tabel 4.2, tabel 4.3, dan tabel 4.4

Tabel 4.2 Hasil pencarian literatur berdasarkan bahasa dan jenis penelitian

Bahasa		N	Jenis Penelitian		N
Indonesia	Inggris		Cross Sectional	Cohort	
0	6	6	2	4	6

Tabel 4.3 Hasil pencarian literatur berdasarkan tahun penelitian sistematik

Tahun	Jumlah
2017	1
2018	4
2020	1
Jumlah	6

Tabel 4.4 Hasil pencarian literatur berdasarkan index kualitas Scopus atau Sinta

Artikel penelitian	Index penelitian	
	Scopus	Sinta
Huang dkk., 2017	<i>Quartile 2</i>	-
Shrestha dkk., 2018a	<i>Quartile 1</i>	-
Suhartono dkk., 2018	<i>Quartile 1</i>	-
Lerro dkk., 2018	<i>Quartile 2</i>	-
Shrestha dkk., 2018b	<i>Quartile 1</i>	-
Rashidi dkk., 2020	<i>Quartile 4</i>	-

Hasil dari seleksi literatur didapatkan sebanyak 1 artikel pada tahun 2017, 4 artikel pada tahun 2018, dan pada tahun 2020 sebanyak 2 artikel. Mayoritas artikel didapatkan pada tahun 2018. Berdasarkan bahasa artikel didapatkan sejumlah 0 artikel berbahasa Indonesia dan 6 artikel berbahasa Inggris. Berdasarkan penilaian index minimal artikel didapatkan sebanyak 0 artikel dengan index kualitas Sinta sedangkan ditemukan mayoritas jurnal memiliki index minimal scopus *quartile 1* sebanyak 3 artikel. Index minimal scopus *quartile 2* sebanyak 2 artikel dan 1 artikel dengan nilai index jurnal scopus *quartile 4*. Kemudian berdasarkan jenis penelitian didapatkan sejumlah 4 artikel dengan jenis penelitian *cohort* dan pada jenis penelitian *cross sectional* didapatkan sejumlah 2 artikel. Dapat dilihat mayoritas artikel yang digunakan menggunakan jenis penelitian *cross sectional*.

Artikel yang telah melewati tahap seleksi inklusi dan eksklusi kemudian dikelompokkan berdasarkan desain studi dan selanjutnya akan ditelaah secara kritis menggunakan *The JBI critical appraisal tools* dengan batas *cut off* sebesar  $\geq 50\%$  sebagai batas inklusi untuk dijadikan sumber penelitian tinjauan sistematis. Desain penelitian *cross sectional* pada *The JBI critical appraisal tools* menggunakan *checklist* yang berisi delapan pertanyaan dengan opsi jawaban “yes”, “no”, “unclear”, dan “not applicable”. Skor yang diberikan pada jawaban “yes” adalah satu dan skor nol pada selain jawaban tersebut. Kemudian hasil dari setiap pertanyaan akan dijumlahkan dan disajikan dalam persentase yang selanjutnya

menjadi batas nilai *cut off* dari penilaian risiko bias artikel tersebut. Penilaian risiko bias artikel dengan desain studi *cross sectional* ditunjukkan pada tabel 4.5 berikut.

Tabel 4.5 Hasil *critical appraisal* dengan *The JBI critical appraisal tools* desain penelitian *cross sectional*

Penulis	Item Pertanyaan Cross Sectional								Hasil
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Suhartono dkk., 2018	√	√	√	√	√	√	√	√	100%
Rashidi dkk., 2020	√	-	√	√	√	√	√	√	87,5%

Hasil dari *critical appraisal* menggunakan *The JBI critical appraisal tools* dengan desain studi *cross sectional* menunjukkan hasil sebanyak 1 artikel bernilai 87,5% dan 1 artikel bernilai 100%. Poin yang tidak mendapatkan skor adalah poin ke-2 yang menjelaskan bahwa penulis harus memberikan gambaran yang jelas tentang populasi dari mana peserta penelitian dipilih atau direkrut, termasuk demografi, lokasi, dan periode waktu. Sementara itu penelitian Rashidi (2020) tidak mencantumkan lokasi maupun periode penelitiannya.

Desain penelitian *cohort* pada penelitian tinjauan sistematis ini menempati posisi kedua terbanyak dengan jumlah n artikel. Pada jenis penelitian *cohort*, *The JBI critical appraisal* memberikan ketentuan 11 *checklist* pertanyaan yang harus diisi dengan opsi jawaban “yes”, “no”, “unclear”, dan “not applicable”. Skor yang diberikan pada jawaban “yes” adalah satu dan skor nol pada selain jawaban tersebut. Kemudian hasil dari setiap pertanyaan akan dijumlahkan dan disajikan dalam persentase yang selanjutnya menjadi batas nilai *cut off* dari penilaian risiko bias artikel tersebut. Penilaian risiko bias artikel dengan desain studi *cohort* ditunjukkan pada tabel 4.6 berikut.

Tabel 4.6 Hasil *critical appraisal* dengan *The JBI critical appraisal tools* desain penelitian *cohort*

Penulis	Item Pertanyaan Cohort											Hasil
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Huang dkk., 2017	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	100%
Lerro dkk., 2018	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	100%
Shrestha dkk., 2018a	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	100%
Shrestha dkk., 2018b	-	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	90,9%

Hasil dari *critical appraisal* menggunakan *The JBI critical appraisal tools* dengan desain studi *cohort* menunjukkan hasil sebanyak 1 artikel bernilai 81,8%, 1 artikel bernilai 90,9% dan 3 artikel bernilai 100%. Poin yang diberi nilai nol adalah poin ke 1 yang menjelaskan bahwa penulis harus memberikan kriteria inklusi dan eksklusi yang jelas yang mereka kembangkan sebelum perekrutan peserta penelitian. Sementara itu penelitian Shrestha (2018b) tidak mencantumkan kriteria inklusi dan eksklusi secara spesifik.

### 4.3 Karakteristik Studi

Literatur yang akan ditelaah oleh peneliti dalam tinjauan sistematik ini menunjukkan bahwa terdapat 3 penelitian yang berlatar di Amerika (Lerro, 2018; Shrestha 2018a; Shrestha 2018b). Terdapat masing-masing 1 penelitian dilakukan di Indonesia (Suhartono, 2018) 1 penelitian dengan latar negara Iran (Rashidi, 2020) dan 1 penelitian dengan latar negara Taiwan (Huang, 2017). Penelitian dilakukan oleh lembaga-lembaga universitas yang kredibel.

#### 4.4 Karakteristik Responden dari Studi

Responden pada penelitian ini merupakan seluruh pekerja dalam lingkup pertanian dan orang-orang yang berada pada kawasan agroindustri yang secara langsung maupun tidak langsung terpapar oleh pestisida jenis organosfosfat. Literatur dengan desain studi *cohort* memiliki populasi dan sampel yang cukup besar yaitu berkisar antara 600 hingga 30.000 orang. Sementara itu pada desain penelitian *cross sectional* jumlah populasi dan sampel yang diteliti berkisar antara 40 hingga 60 orang dengan meneliti efek paparan pestisida organofosfat terhadap kejadian hipotiroidisme. Rata-rata usia responden berkisar dari 10 tahun hingga 60 tahun. Dengan karakteristik jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada jenis kelamin perempuan. Ekstraksi data penelitian secara spesifik pada masing-masing literatur dijabarkan pada tabel 4.7 dan tabel 4.8

#### 4.5 Hasil Studi

Jumlah 6 artikel penelitian telah dihasilkan berdasarkan pencarian literatur menggunakan kata kunci dan analisis kelayakan kualitas jurnal secara sistematis berdasarkan penilaian kriteria eligibilitas dan risiko biasanya. Hasil 6 literatur kemudian dianalisis dan diekstraksi masing-masing artikelnya dengan mengelompokkan nama penulis beserta tahun penelitian, desain studi, jumlah dan subjek penelitian, jenis pestisida yang digunakan, intervensi yang dilakukan, level hormon tiroid, serta ringkasan hasil penelitian. Ekstraksi data dari literatur-literatur yang digunakan, ditunjukkan pada tabel 4.7 sebagai berikut.

Tabel 4.7 Hasil studi literatur

No	Judul dan Penulis	Tujuan	Metode	Sampel	Temuan
1	Increased risk for hypothyroidism after anticholinesterase pesticide poisoning: a nationwide population-based study (Huang dkk., 2017)	Mengeksplorasi hubungan praktik kerja pertanian, penggunaan pestisida non-persisten saat ini dan seumur hidup, dan tingkat residu pestisida dalam serum dengan kadar hormon tiroid yang bersirkulasi pada populasi di wilayah pertanian	<i>Cohort</i>	10.372 orang individu yang mengalami keracunan antikolinesterase dan 31.116 individu yang mengalami keracunan non-antikolinesterase	Sebanyak 0.72% individu yang mengalami keracunan pestisida antikolinesterase terbukti mengalami hipotiroidisme. Jumlah ini terbukti bermakna secara statistik ( $p=0,014$ ). Individu yang mengalami keracunan pestisida antikolinesterase memiliki risiko 1,47 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami hipotiroidisme daripada individu yang keracunan pestisida non-antikolinesterase (95% CI: 1,11–1,95) setelah disesuaikan untuk usia, jenis kelamin, hipertensi, keganasan, penyakit hati, penyakit ginjal, fibrilasi atrium atau flutter, tiroiditis, gondok, gangguan endokrin lainnya, dan gangguan mental
2	Incident thyroid disease in female spouses of private pesticide applicators (Shrestha dkk., 2018a)	Mengetahui hubungan antara penggunaan pestisida dan paparan pertanian lainnya dan insiden hipotiroidisme dan hipertiroidisme pada pasangan perempuan petani dalam	<i>Cohort</i>	24.092 pasangan petani	Didapatkan 1627 kasus hipotiroidisme (6.6%) selama 20 tahun masa tindak lanjut. Fungisida benomyl, maneb/mancozeb, dan metalaxyl, herbisida pendimethalin, organofosfat jenis parathion, dan piretroid jenis permetrin dikaitkan dengan peningkatan risiko hipotiroidisme, dengan HR berkisar antara 1,56-2,44. Jenis organofosfat yang dapat menaikkan risiko kejadian hipotiroidisme meliputi chlorpyrifos, coumaphos, malathion, dan parathion dengan HR berkisar antara 1,1-2,44, namun hanya organofosfat jenis

No	Judul dan Penulis	Tujuan	Metode	Sampel	Temuan
3	Occupational pesticide exposure and subclinical hypothyroidism among male pesticide applicators (Catherine C. Lerro dkk., 2018)	Mengetahui hubungan antara pestisida individu dan fungsi tiroid pada 679 laki-laki yang terdaftar dalam substudi Agricultural Health Study, kelompok aplikator pestisida berlisensi.	<i>Cohort</i>	679 individu	parathion yang memiliki hubungan yang signifikan secara statistik $p < 0,05$ .  Paparasi insektisida aldrin berhubungan positif dengan hipotiroidisme subklinis (ORQ3= 4,15, 95% CI 1,56 hingga 11,01, ORQ4= 4,76, 95% CI 1,53-14,82, $p < 0,01$ ), dengan TSH yang lebih tinggi ( $p = 0,01$ ) dan T4 lebih rendah ( $p = 0,04$ ). Paparasi herbisida pendimethalin dikaitkan dengan hipotiroidisme subklinis (ORQ4= 2,78, 95% CI 1,30-5,95, $p = 0,02$ ), TSH yang lebih tinggi ( $p = 0,04$ ) dan kepositifan anti-TPO ( $p = 0,01$ ). Paparasi organofosfat diazinon dikaitkan memiliki hubungan dengan kejadian hipotiroidisme subklinis (ORQ3= 2,64, 95% CI 1,00-6,98), namun hal tersebut tidak signifikan secara statistik ditunjukkan dengan $p = 0,10$ dan kenaikan level hormon TSH yang juga tidak signifikan secara statistik $p = 0,07$ .
4	Pesticide Exposure and Thyroid Function in Elementary School Children Living in an Agricultural Area, Brebes District, Indonesia (Suhartono dkk., 2018)	Untuk mengetahui hubungan antara paparan pestisida organofosfat dengan terjadinya disfungsi tiroid pada anak	<i>Cross sectional</i>	66 orang anak	Kadar TSH $> 4.5$ IU/mL terdeteksi pada 24 anak (36%). Rerata kadar TSH pada anak dengan metabolit pestisida organofosfat urin positif ( $7,74 \mu\text{IU/mL}$ ) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang negatif ( $4,34 \mu\text{IU/mL}$ ) ( $p = 0,005$ ). Prevalensi hipotiroidisme pada anak-anak dengan metabolit pestisida organofosfat urin

No	Judul dan Penulis	Tujuan	Metode	Sampel	Temuan
5	Pesticide Use and Incident Hypothyroidism in Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study (Shrestha dkk., 2018b)	Mengetahui hubungan antara penggunaan pestisida tertentu dan kejadian hipotiroidisme pada aplikator pestisida swasta di Agricultural Health Study (AHS).	<i>Cohort</i>	34.879 individu	positif (67%) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang negatif (27%) (PR 2,4, 95% CI 1,4 hingga 4,3). Didapatkan prevalensi sebanyak 829 kasus hipotiroidisme (2,3%) dimana risiko hipotiroidisme meningkat secara signifikan dengan riwayat penggunaan insektisida organoklorin (aldrin, heptaklor, lindane, dan chlordane), insektisida organofosfat (coumaphos, diazinon, dichlorvos, dan malathion), dan herbisida (dicamba, glifosat, dan 2,4-D). Jenis pestisida organofosfat yang memiliki hubungan yang signifikan meliputi coumaphos, diazinon, dichlorvos dan malathion ( $p < 0,05$ ) dengan HR berkisar dari 1,23-1,44. Sementara itu jenis organofosfat yang tidak memiliki hubungan yang signifikan meliputi chlorpyrifos, fonofos, parathion, phorate dan terbufos ( $p > 0,05$ ) dengan HR berkisar dari 1,02-1,18.
6	Evaluation of the effects of chronic exposure to organophosphorus pesticides on thyroid function (Rashidi dkk., 2020)	Menentukan efek paparan kronis pestisida organofosfat pada fungsi tiroid	<i>Cross sectional</i>	41 individu	Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata aktivitas hormon tiroid yang diteliti antara kelompok yang mengalami paparan pestisida dan kelompok yang tidak mengalami paparan ( $p > 0,05$ ). Namun demikian, aktivitas hormon T3, T4, FT3, dan FT4 lebih rendah pada kelompok yang terpapar, sedangkan TSH lebih tinggi daripada kelompok yang tidak terpapar

Hasil 6 literatur kemudian dianalisis dan diekstraksi masing-masing artikelnya dengan mengelompokkan nama penulis beserta tahun penelitian, desain studi, jumlah dan subjek penelitian, jenis pestisida yang digunakan, intervensi yang dilakukan, level hormon tiroid, serta ringkasan hasil penelitian. Ekstraksi data dari evaluasi hormon tiroid setiap literatur, ditunjukkan pada tabel 4.8 sebagai berikut.

Tabel 4.8 Evaluasi hormon tiroid dari literatur

Penulis	Jenis Pestisida yang Diteliti	TSH	T3	T4	FT3	FT4
(Huang dkk., 2017)	Antikolinesterase	-	-	-	-	-
(Shrestha dkk., 2018a)	Fungisida (benomyl, mancozeb, metalaxyl)	-	-	-	-	-
	Herbisida (pendimethalin, permethrin)	-	-	-	-	-
	Insektisida (chlorpyrifos, coumaphos, malathion, dan parathion)	-	-	-	-	-
(Catherine C. Lerro dkk., 2018)	Organoklorin (aldrin)	Meningkat	TS	Menurun	-	-
	Herbisida (pendimethalin)	Meningkat	TS	TS	-	-
	Organofosfat (diazinon)	Meningkat	TS	TS	-	-
(Suhartono dkk., 2018)	Organofosfat	Meningkat	-	-	-	TS
(Shrestha dkk., 2018b)	Organoklorin (aldrin, heptaklor, lindane, chlordane)	-	-	-	-	-
	Organofosfat (coumaphos, diazinon, dichlorvos, malathion, chlorpyrifos, fonofos, parathion, phorate dan terbufos)	-	-	-	-	-

Penulis	Jenis Pestisida yang Diteliti	TSH	T3	T4	FT3	FT4
	Herbisida (dicamba, glifosat, 2,4-D)	-	-	-	-	-
(Rashidi dkk., 2020)	Organofosfat	Meningkat	Menurun	Menurun	Menurun	Menurun

Keterangan: TS= tidak terjadi peningkatan atau penurunan yang signifikan, (-)= tidak disebutkan pada penelitian

Penelitian Huang (2017) menggunakan desain *cross sectional* yang melibatkan 10.372 orang individu yang mengalami keracunan pestisida dan 31.116 orang individu yang mengalami keracunan non pestisida. Penelitian tersebut mendapati bahwa sebanyak 75 (0,72%) individu yang mengalami keracunan pestisida antikolinesterase terbukti mengalami hipotiroidisme. Jumlah ini terbukti bermakna secara statistik ( $p= 0,014$ ). Individu yang keracunan pestisida antikolinesterase memiliki risiko 1,47 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami hipotiroidisme daripada individu yang keracunan pestisida non-antikolinesterase (95% CI: 1,11–1,95) setelah disesuaikan untuk usia, jenis kelamin, hipertensi, keganasan, penyakit hati, penyakit ginjal, fibrilasi atrium atau flutter, tiroiditis, gondok, gangguan endokrin lainnya, dan gangguan mental.

Penelitian Shrestha (2018) yang pertama menggunakan desain penelitian kohort melibatkan 24.092 pasangan petani. Penelitian tersebut mendapati 1627 kasus hipotiroidisme (6,6%) akibat paparan pestisida pada 20 tahun masa tindak lanjut. Didapatkan bahwa fungisida benomyl, maneb/mancozeb, dan metalaxyl, herbisida pendimethalin, organofosfat jenis parathion, dan piretroid jenis permethrin dikaitkan dengan peningkatan risiko hipotiroidisme, dengan HR berkisar antara 1,56-2,44. Jenis organofosfat yang dapat menaikkan risiko kejadian hipotiroidisme meliputi chlorpyrifos, coumaphos, malathion, dan parathion dengan HR berkisar antara 1,1-2,44, namun hanya organofosfat jenis parathion yang memiliki hubungan signifikan secara statisik ( $p < 0,05$ ).

Penelitian Lerro (2018) menggunakan desain kohort melibatkan 679 orang. Penelitian tersebut mendapati bahwa paparan insektisida aldrin berhubungan positif dengan hipotiroidisme subklinis (ORQ3= 4,15, 95% CI 1,56 hingga 11,01, ORQ4= 4,76, 95% CI 1,53 hingga 14,82,  $p < 0.01$ ), TSH lebih tinggi ( $p = 0,01$ ) dan T4 lebih rendah ( $p = 0,04$ ). Paparan herbisida pendimethalin dikaitkan dengan hipotiroidisme subklinis (ORQ4= 2.78, 95% CI 1.30 hingga 5,95,  $p = 0.02$ ), TSH yang lebih tinggi ( $p = 0.04$ ) dan kepositifan anti-TPO ( $p = 0,01$ ). Paparan organofosfat diazinon dikaitkan memiliki hubungan dengan kejadian hipotiroidisme subklinis (ORQ3= 2.64, 95% CI 1,00 hingga 6,98), namun hal tersebut tidak signifikan secara statistik ditunjukkan dengan  $p = 0,10$  dan kenaikan level hormon TSH yang juga tidak signifikan secara statistik  $p = 0,07$ .

Penelitian Suhartono (2018) menggunakan desain *cross sectional* melibatkan 66 orang anak. Penelitian tersebut mendapati bahwa kadar TSH  $> 4,5$  IU/mL terdeteksi pada 24 anak (36%). Rerata kadar TSH pada anak dengan metabolit pestisida organofosfat urin positif (7,74  $\mu$ IU/mL) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang negatif (4,34  $\mu$ IU/mL) ( $p = 0.005$ ). Prevalensi hipotiroidisme pada anak-anak dengan metabolit pestisida organofosfat urin positif (67%) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang negatif (28%) (PR 2,4, 95% CI 1,4 hingga 4,3).

Penelitian Shrestha (2018) yang kedua menggunakan desain kohort mendapati bahwa didapatkan prevalensi sebanyak 829 kasus hipotiroidisme (2,3%) dimana risiko hipotiroidisme meningkat secara signifikan dengan riwayat penggunaan insektisida organoklorin (aldrin, heptaklor, lindane, dan chlordane), insektisida organofosfat (coumaphos, diazinon, dichlorvos, dan malathion), dan herbisida (dicamba, glifosat, dan 2,4-D). Jenis pestisida organofosfat yang memiliki hubungan yang signifikan meliputi coumaphos, diazinon, dichlorvos dan malathion ( $p < 0,05$ ) dengan HR berkisar dari 1,23-1,44. Sementara itu jenis organofosfat yang tidak memiliki hubungan yang signifikan meliputi chlorpyrifos, fonofos, parathion, phorate dan terbufos ( $p > 0,05$ ) dengan HR berkisar dari 1,02-1,18.

Penelitian Rashidi (2020) menggunakan desain *cross sectional* dan melibatkan 41 orang subjek penelitian. Penelitian tersebut mendapati bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata aktivitas hormon tiroid yang diteliti antara kelompok yang mengalami paparan pestisida dan kelompok yang tidak mengalami paparan ( $p>0,05$ ). Namun demikian, aktivitas hormon T3, T4, FT3, dan FT4 lebih rendah pada kelompok yang terpapar, sedangkan TSH lebih tinggi daripada kelompok yang tidak terpapar.



#### 4.6 Pembahasan Penelitian

Hasil *scoping* menunjukkan bahwa penelitian Huang (2017) mendapati sebanyak 0,72% individu yang mengalami keracunan pestisida antikolinesterase terbukti mengalami hipotiroidisme dan jumlah ini terbukti bermakna secara statistik ( $p=0,014$ ) dan individu yang keracunan pestisida antikolinesterase memiliki risiko 1,47 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami hipotiroidisme daripada individu yang keracunan pestisida non-antikolinesterase (95%CI: 1,11–1,95) setelah disesuaikan untuk usia, jenis kelamin, hipertensi, keganasan, penyakit hati, penyakit ginjal, fibrilasi atrium atau flutter, tiroiditis, gondok, gangguan endokrin lainnya, dan gangguan mental. Penelitian Suhartono (2018) menunjukkan bahwa kadar TSH  $>4,5$  IU/mL terdeteksi pada 24 anak (36%) dan rerata kadar TSH pada anak dengan metabolit pestisida organofosfat urin positif ( $7,74 \mu\text{IU/mL}$ ) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang metabolit pestisida organofosfat negatif ( $4.34 \mu\text{IU/mL}$ ) ( $p=0,005$ ).

Penelitian Shrestha (2018a) menunjukkan organofosfat parathion memiliki hubungan dengan peningkatan risiko hipotiroidisme ( $p=0,03$ ) dengan HR 2,44. Sementara itu jenis organofosfat yang tidak memiliki hubungan yang signifikan meliputi chlorpyrifos, coumaphos, dan malathion ( $p>0,05$ ) dengan HR berkisar antara 1,10-1,18. Penelitian Shrestha (2018b) mendapati bahwa risiko hipotiroidisme meningkat secara signifikan dengan riwayat penggunaan pestisida organofosfat meliputi coumaphos, diazinon, dichlorvos dan malathion ( $p<0,05$ ) dengan HR berkisar dari 1,23-1,44. Sementara itu jenis organofosfat yang tidak memiliki hubungan yang signifikan meliputi chlorpyrifos, fonofos, parathion, phorate dan terbufos ( $p>0,05$ ) dengan HR berkisar antara 1,02-1,18.

Penelitian Rashidi (2020) mendapati bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata aktivitas hormon tiroid yang diteliti antara kelompok yang mengalami paparan pestisida dan kelompok yang tidak mengalami paparan ( $p>0,05$ ). Penelitian Lerro (2018) mendapati paparan organofosfat diazinon dikaitkan memiliki hubungan dengan kejadian hipotiroidisme subklinis (OR Q3= 2,64, 95% CI 1.00 hingga 6,98), namun hal tersebut tidak signifikan secara statistik.

( $p= 0,10$ ) dan kenaikan level hormon TSH namun juga tidak signifikan secara statistik ( $p= 0,07$ ).

Penelitian Huang (2017) mendapati bahwa paparan pestisida jenis antikolinesterase akan menyebabkan terjadinya hipotiroidisme secara klinis pada 0,72% individu. Prevalensi lebih tinggi didapatkan pada penelitian Shrestha (2018) yang dilakukan di dua populasi berbeda. Penelitian pertama dilakukan pada pasangan (istri) petani yang bertugas menyemprotkan pestisida ke tanaman dan didapatkan prevalensi hipotiroidisme pada populasi ini adalah sebesar 6,6%. Penelitian kedua dilakukan pada petani yang bertugas menyemprotkan pestisida ke tanaman dan didapatkan prevalensi hipotiroidisme pada populasi ini adalah sebesar 2,3%. Prevalensi lebih tinggi didapatkan pada anak-anak yang dilaporkan pada penelitian Suhartono (2018), yaitu dengan prevalensi sebesar 67%. Sementara itu, penelitian Rashidi (2020) tidak mendapati adanya kejadian hipotiroidisme pada populasi penelitiannya.

Penelitian yang dilakukan Huang (2017), Shrestha (2018a), Shrestha (2018b), Suhartono (2018), dan Rashidi (2020) tersebut memiliki keunikan masing-masing karena populasi penelitian yang digunakan berbeda-beda. Penelitian Huang menggunakan populasi penelitian berupa masyarakat umum. Penelitian Shrestha, yang dilakukan sebanyak dua kali di tahun yang sama, menggunakan populasi petani yang bertugas menyemprotkan pestisida organofosfat ke tanaman dan pasangannya. Sayangnya penelitian tersebut tidak melaporkan alasan mengapa prevalensi hipotiroidisme justru lebih tinggi pada pasangan petani yang relatif lebih sedikit mendapatkan paparan langsung terhadap pestisida.

Penelitian Suhartono (2018) mendapati prevalensi hipotiroidisme yang jauh lebih besar dibandingkan penelitian lainnya, dimana prevalensi hipotiroidisme pada anak-anak dengan metabolit pestisida organofosfat urin positif (67%) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang negatif (28%) (PR 2,4, 95% CI 1,4-4,3). Hal ini diduga disebabkan populasi yang digunakan pada penelitian tersebut adalah anak-anak yang lebih rentan mengalami gangguan aktivitas tiroid apabila mendapatkan paparan organofosfat. Sementara itu, penelitian Rashidi (2020) yang tidak mendapati adanya individu hipotiroidisme

pada penelitiannya menggunakan pekerja pabrik organofosfat pada penelitiannya. Diduga sistem kesehatan kerja (termasuk penggunaan alat pelindung diri) pada populasi penelitiannya sudah sangat baik, sehingga paparan organofosfat tidak menimbulkan bahaya kesehatan, termasuk hipotiroidisme, bagi pekerjanya.

Uniknya, meskipun seluruh penelitian tersebut melaporkan prevalensi hipotiroidisme pada populasi penelitiannya, hampir seluruhnya tidak menyebutkan perbedaan yang signifikan pada hasil pemeriksaan hormon tiroid antara individu yang mendapatkan paparan organofosfat dengan individu yang tidak. Walaupun bisa saja didapatkan aktivitas hormon tiroid yang lebih rendah, tetapi penurunan tersebut tidak signifikan secara statistik, misalnya temuan pada penelitian Rashidi (2020) yang mendapati bahwa terjadi penurunan T3, T4, FT3, dan FT4, disertai peningkatan TSH yang tidak signifikan pada kelompok yang terpapar organofosfat.

Penelitian yang dilakukan Huang (2017), Shrestha (2018a), Shrestha (2018b) dan Suhartono (2018), juga menjelaskan mekanisme yang memungkinkan paparan organofosfat meningkatkan risiko hipotiroidisme adalah bahwa pestisida tersebut mengganggu jalur produksi hormon tiroid. Sintesis hormon tiroid dikendalikan oleh aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid. Pada jalur ini, *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) dari hipotalamus merangsang pelepasan TSH dari kelenjar pituitari, yang menginduksi produksi dan sekresi hormon tiroid (T3 dan T4) dari kelenjar tiroid. Setelah itu, sirkulasi hormon tiroid yang sudah mencukupi kebutuhan tubuh akan memberikan umpan balik negatif ke hipotalamus dan hipofisis. Sebaliknya, hormon tiroid yang tidak mencukupi dalam sirkulasi secara aktif merangsang produksi TRH dan TSH.

Pestisida organofosfat menurunkan produksi TRH dan TSH dengan mempengaruhi hipotalamus dan kelenjar pituitari. Mekanisme yang diusulkan adalah pestisida menyebabkan akumulasi senyawa kolinergik, yang merangsang reseptor nikotin dan muskarinik di otak, sistem simpatis, sistem parasimpatis, serta sistem somatik. Di daerah preoptik hipotalamus, terdapat beberapa reseptor nikotinik yang berikatan dengan asetilkolin untuk mensekresi somatostatin. Peningkatan produksi somatostatin menekan TRH dan TSH, yang mengakibatkan

penurunan sekresi hormon tiroid (Huang dkk., 2017), (Shrestha dkk., 2018a), (Shrestha dkk., 2018b).

Diketahui juga bahwa pestisida dapat mengganggu sintesis dan metabolisme hormon tiroid melalui beberapa mekanisme lain, yaitu: (1) mengganggu reseptor TSH (TSH-r) pada kelenjar tiroid; (2) menghambat enzim deiodinase tipe I (D1), suatu enzim katalis dalam transformasi T4 (bentuk tidak aktif) menjadi T3 (bentuk aktif); (3) bersaing untuk tempat pengikatan pada reseptor hormon tiroid (TH-r) pada sel target karena kesamaan dalam struktur kimia; dan (4) mengganggu aktivitas enzim D3 yang berfungsi mengubah T4 menjadi reverse-T3 (bentuk hormon tiroid yang tidak aktif), sehingga mengakibatkan kurangnya bentuk aktif hormon tiroid (T3) di dalam tubuh (Suhartono dkk, 2018).

#### **4.7 Keterbatasan Penelitian**

*Literature review* ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, literatur ini tidak mengemukakan karakteristik subjek penelitian karena karakteristik tersebut tidak dicantumkan secara lengkap dalam jurnal yang ditinjau. Kedua, jumlah penelitian dengan satu desain studi jumlahnya sangat terbatas sehingga penelitian ini menggunakan lebih dari satu desain penelitian. Namun demikian, karena tidak dilakukan meta analisis, maka metode penelitian yang variatif tersebut tidak menjadi masalah. Ketiga, laporan penelitian yang membahas topik hubungan paparan pestisida golongan organofosfat terhadap kejadian hipotiroidisme pada petani jumlahnya sangat terbatas sehingga pada penelitian selanjutnya dapat diperbanyak penggunaan *keyword* maupun jumlah basis data dalam proses pencarian literatur.

## BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Dari hasil yang ditemukan oleh penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara paparan pestisida organofosfat terhadap kejadian hipotiroidisme pada petani. Prevalensi kejadian hipotiroidisme pada petani akibat paparan pestisida adalah 0,72% di Taiwan, sebesar 2,3% dan 6,6% pada petani dan pasangan petani di Amerika, dan 67% pada anak-anak di Indonesia. Mekanisme gangguan sintesis hormon tiroid yang ditimbulkan akibat paparan organofosfat diduga melalui akumulasi senyawa kolinergik, yang merangsang reseptor nikotinik dan muskarinik, sehingga meningkatkan produksi somatostatin dan menyebabkan berkurangnya produksi dari hormon tiroid. Dugaan yang lainnya, organofosfat dapat mengganggu mekanisme sintesis hormon tiroid melalui beberapa mekanisme yaitu: (1) mengganggu reseptor TSH (TSH-r) pada kelenjar tiroid; (2) menghambat enzim deiodinase tipe I (D1); (3) bersaing untuk tempat pengikatan pada reseptor hormon tiroid (TH-r) pada sel target; dan (4) mengganggu aktivitas enzim D3 yang berfungsi mengubah T4 menjadi reverse-T3.

### 5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan hasil penelitian ini, beberapa saran yang dapat diberikan antara lain:

- a. Bagi peneliti selanjutnya agar memperbanyak jumlah *keyword* maupun basis data sehingga memperluas cakupan literatur yang dapat digunakan serta memperhatikan karakteristik subjek penelitian pada laporan penelitiannya.
- b. Bagi peneliti selanjutnya agar membuat penelitian mengenai paparan pestisida jenis lainnya yang dapat menimbulkan kejadian hipotiroidisme pada petani.
- c. Bagi pekerja industri pertanian agar memperhatikan berbagai prinsip kesehatan dan keselamatan kerja, termasuk menggunakan alat pelindung diri, terutama bagi pekerja yang terpapar dengan organofosfat.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Anshori, A. dan C. Prasetyono. 2016. Pestisida pada budidaya kedelai di Kabupaten Bantul, Daerah Istimewa Yogyakarta. *Caraka Tani: Journal of Sustainable Agriculture*. 31(1): 38.
- Arif, A. 2015. Pengaruh bahan kimia terhadap penggunaan pestisida lingkungan. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 53(9): 1689–1699.
- BPS. 2018. *Hasil Survey Pertanian Antar Sensus (SUTAS)*. Jakarta: Badan Pusat Statistik.
- BPS. 2019. *Statistik Indonesia (Statistical yearbook of Indonesia)*. Jakarta: Badan Pusat Statistik.
- Brent, G.A. dan Weetman, A.P. 2016. *Hypothyroidism and Thyroiditis in Brens Textbook of Endocrinology 13<sup>th</sup> Edition*. Philadelphia: Elsevier.
- Chandra, A. dan S. Rahman. 2016. Fungsi tiroid pasca radioterapi tumor ganas kepala-leher. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 5(3):745–751.
- Dev, N., J. Sankar, dan M. V Vinay. 2016. *Thyroid Disorders 1<sup>st</sup> Edition*. United Kingdom: Springer, Cham
- Djojosumarto, P. 2008. *Pestisida dan Aplikasinya*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Djoko, W. dan S. Katu. 2016. *Ilmu Penyakit Dalam Universitas Indonesia*. Jakarta: Interna Publishing.
- Gavaret, J., H. J. Cahnmann, dan J. Nunez. 1981. Thyroid hormone synthesis in thyroglobulin. *The Journal of biological chemistry*. 256(17):9167–9173.
- Goldner, W. S., D. P. Sandler, F. Yu, J. A. Hoppin, F. Kamel, dan T. D. Levan. 2010. Pesticide use and thyroid disease among women in the agricultural health study. *American Journal of Epidemiology*. 171(4):455–464.
- Gusti, A. 2017. Faktor yang berhubungan dengan gejala neurotoksik akibat paparan pestisida pada petani sayuran di Kenagarian Alahan Panjang Kabupaten Solok. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*. 16(1):17.

- Guyton, A. C., Hall, J. E., 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 12. Jakarta: EGC
- Huang, H. S., K. W. Lee, C. H. Ho, C. C. Hsu, S. Bin Su, J. J. Wang, H. J. Lin, dan C. C. Huang. 2017. Increased risk for hypothyroidism after anticholinesterase pesticide poisoning: a nationwide population-based study. *Endocrine*. 57(3):436–444.
- Jacquet, P., D. Daudé, J. Bzdrenga, P. Masson, M. Elias, dan E. Chabrière. 2016. Current and emerging strategies for organophosphate decontamination: special focus on hyperstable enzymes. *Environmental Science and Pollution Research*. 23(9):8200–8218.
- Jameson, J.L., Mandel S.J., dan Weetman, A.P. 2016. *Endocrinology and Metabolism*. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19 th Edition. USA: The McGrawHill Companies, Inc
- Johner, A., O. L. Griffith, B. Walker, L. Wood, H. Piper, G. Wilkins, C. Baliski, S. J. M. Jones, dan S. M. Wiseman. 2011. Detection and management of hypothyroidism following thyroid lobectomy: evaluation of a clinical algorithm. *Annals of Surgical Oncology*. 18(9):2548–2554.
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Infodatin: Situasi Dan Analisis Penyakit Tiroid*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2015.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. *Pedoman Penggunaan Pestisida Aman dan Sehat di Tempat Kerja Sektor Pertanian*. Jakarta: Direktorat Jenderal Kesehatan Masyarakat.
- Kim, J., Y. Ko, dan W. J. Lee. 2013. Depressive symptoms and severity of acute occupational pesticide poisoning among male farmers. *Occupational and Environmental Medicine*. 70(5):303–309.
- Leemans, M., S. Couderq, B. Demeneix, dan J. B. Fini. 2019. Pesticides with potential thyroid hormone-disrupting effects: a review of recent data. *Frontiers in Endocrinology*. 10(December)
- Lerro, Catherine C., L. E. Beane Freeman, C. T. Dellavalle, M. G. Kibriya, B. Aschebrook-Kilfoy, F. Jasmine, S. Koutros, C. G. Parks, D. P. Sandler, M. C. R. Alavanja, J. N. Hofmann, dan M. H. Ward. 2018. Occupational pesticide exposure and subclinical hypothyroidism among male pesticide applicators.

*Occupational and Environmental Medicine*. 75(2)

Marrazza, G. 2014. Piezoelectric biosensors for organophosphate and carbamate pesticides: a review. *Biosensors*. 4(3):301–317.

Marwanto, A., O. Setiani, dan S. Suhartono. 2018. Hubungan paparan pestisida dengan kejadian goiter pada anak usia sekolah dasar di area pertanian hortikultura Kecamatan Ngablak, Kabupaten Magelang. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*. 17(2):104.

Mughal, B. B., J. Fini, dan B. A. Demeneix. 2018. Thyroid-disrupting chemicals and brain development. *Endocrine Connections*. 7(4): 160–186.

Mutia, V. dan R. Z. Oktarlina. 2019. Keracunan pestisida kronik pada petani. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*. 7(2):130–139.

Netter, F. H. 2014. *Atlas Of Human Anatomy 25th Edition*. Jakarta: EGC

Oktaviani, R. dan E. T. Pawenang. 2020. Risiko gejala keracunan pestisida pada petani greenhouse. *HIGEIA (Journal of Public Health)* 4(2):178–188.

Pamungkas, O. S. 2016. Bahaya paparan pestisida terhadap kesehatan manusia. *Bioedukasi*. XIV(1):27–31.

Peraturan Menteri Pertanian Republik Indonesia Nomor 107 Tahun 2014. *Pengawasan Pestisida*. 4 September 2014. Berita Negara Republik Indonesia tahun 2014 nomor 1274. Jakarta.

Rahayu, M., dan Solihat, M.F. 2018. *Toksikologi Klinik*. Jakarta: Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.

Rashidi, M. A., H. A. Mahabadi, dan A. L. I. Khavanin. 2020. Evaluation of the effects of chronic exposure to organophosphorus pesticides on thyroid function. *Asia Pasific Journal of Medical Toxicology*. 9(2): 35–43.

Roberts, C. G. P. dan P. W. Ladenson. 2004. *Hypothyroidism*. 363:793–803.

Rudijanto, A. 2014. *Ilmu Penyakit Dalam Universitas Indonesia*. Jakarta: Interna Publishing.

Sakinah, N., E. Purwanti, dan S. Jamilah. 2018. Optimalisasi pembangunan sektor

pertanian indonesia dengan menggunakan sharia agraria manajemnt organization (samo). *Perisai : Islamic Banking and Finance Journal*. 2(1):16.

Shrestha, S., C. G. Parks, W. S. Goldner, F. Kamel, D. M. Umbach, M. H. Ward, C. C. Lerro, S. Koutros, J. N. Hofmann, L. E. Beane Freeman, dan D. P. Sandler. 2018b. Incident thyroid disease in female spouses of private pesticide applicators. *Environment International*. 118:282–292.

Shrestha, S., C. G. Parks, W. S. Goldner, F. Kamel, D. M. Umbach, M. H. Ward, C. C. Lerro, S. Koutros, J. N. Hofmann, L. E. Beane Freeman, dan D. P. Sandler. 2018. Pesticide use and incident hypothyroidism in pesticide applicators in the agricultural health study. *Environmental Health Perspectives*. 126(9):1–11.

Sugimoto, K. dan K. Mori. 2012. *Hypothyroidism: Influences and Treatments*. Czech Republic: Intechopen

Suhartono, S., A. Kartini, H. W. Subagio, Budiyono, A. Utari, S. Suratman, dan M. Sakundarno. 2018. Pesticide exposure and thyroid function in elementary school children living in an agricultural area, Brebes District, Indonesia. *International Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 9(3):137–144.

Sungkawa, H. B. 2008. Hubungan riwayat paparan pestisida dengan kejadian goiter pada petani hortikultura di Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang. *Thesis*. Semarang: Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.

Taksande, K., M. Chatterjee, dan V. Jain. 2017. A case report of prolonged apnea during electroconvulsive therapy in a patient with suicidal attempt by organophosphorus poison. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*. 12(3):223–225.

Taylor, P. N., D. Albrecht, A. Scholz, G. Gutierrez-Buey, J. H. Lazarus, C. M. Dayan, dan O. E. Okosieme. 2018. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. 14(5):301–316.

WHO. 2019. *Exposure to Highly Hazardous Pesticides: A Major Public Health Concern*. Geneva: WHO Document Production Services.

Wibowo. 2010. *Panduan Praktis Penggunaan Pupuk dan Pestisida*. Jakarta: Penebar Swadaya.

Wiener, S. W. dan R. S. Hoffman. 2004. Nerve agents: a comprehensive review.

*Journal of Intensive Care Medicine*. 19(1):22–37.

Yuantari, M. G. C., B. Widiarnako, dan H. R. Sunoko. 2013. Tingkat pengetahuan petani dalam menggunakan pestisida (studi kasus di Desa Curut Kecamatan Penawangan Kabupaten Grobogan). *Seminar Nasional Pengelolaan Sumberdaya Alam Dan Lingkungan 2013*. 142–148.



## LAMPIRAN

Lampiran 1 PRISMA *checklist*

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	

Section/topic	#	Checklist Item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

## Lampiran 2 Proses pencarian literatur data

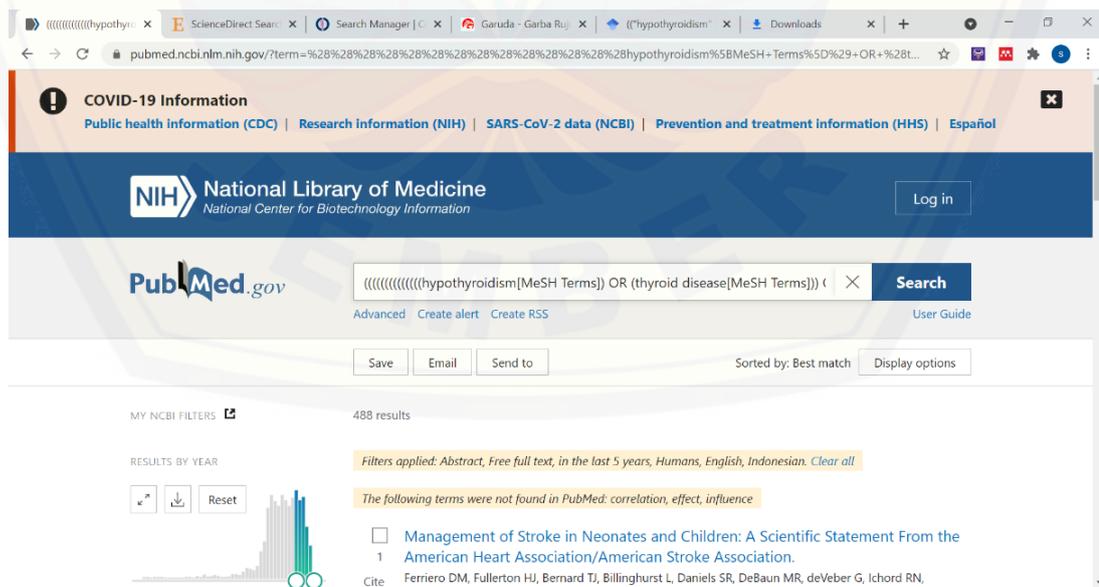
Pencarian sumber data dilakukan melalui 5 basis data meliputi *Pubmed*, *Cochrane Library*, *Science Direct*, *Google Scholar*, dan Portal Garuda. Pencarian menggunakan keyword yang telah ditentukan sebelumnya dan telah disesuaikan dengan MeSH dan disusun dengan *Boolean operator*.

### 1. Basis data *Pubmed*

Kata kunci yang digunakan adalah sebagai berikut.

(hypothyroidism) OR (thyroid disease) OR (thyroid stimulating hormone deficiency) AND (pesticides) OR (organophosphates) OR (anticholinesterase agents) OR (cholinesterase inhibitor) AND (farmer) OR (farm worker) OR (agricultural worker) AND (relation) OR (correlation) OR (association) OR (effect) OR (influence)

Total literatur yang didapatkan : 488 artikel (pada *advance search* sudah memberikan kriteria tahun 2016-2020, bahasa inggris, *free full text*)



The screenshot shows a browser window displaying the PubMed website. The search bar contains the query: (((((((((((hypothyroidism[MeSH Terms]) OR (thyroid disease[MeSH Terms])) AND (pesticides) OR (organophosphates) OR (anticholinesterase agents) OR (cholinesterase inhibitor) AND (farmer) OR (farm worker) OR (agricultural worker) AND (relation) OR (correlation) OR (association) OR (effect) OR (influence))))))))

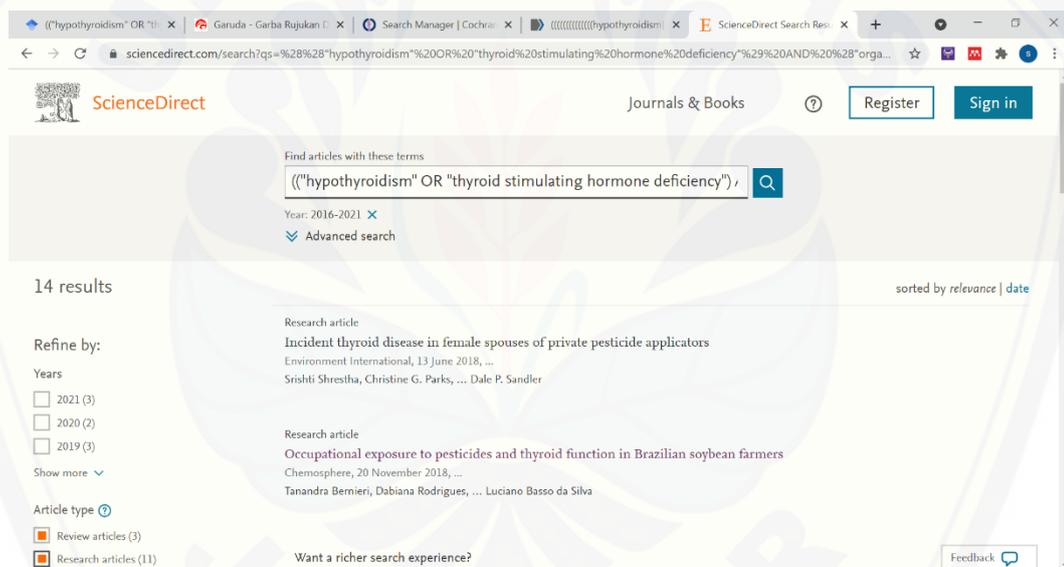
Below the search bar, the page indicates "488 results" and lists filters applied: "Abstract, Free full text, in the last 5 years, Humans, English, Indonesian." A message states: "The following terms were not found in PubMed: correlation, effect, influence". The first result is: "Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association." with a citation: "Cite Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, DeBaun MR, deVeber G, Ichord RN,

## 2. Basis data *Science Direct*

Kata kunci yang digunakan adalah sebagai berikut.

((("hypothyroidism" OR "thyroid stimulating hormone deficiency") AND ("organophosphate" OR "pesticide" OR "organophosphorus chemical") ("farmer" OR "farm worker" OR "pesticide sprayer" OR "pesticide applicator") AND ("Relation")))

Total literatur yang didapatkan : 14 artikel (pada *advance search* sudah memberikan kriteria tahun 2016-2020, *review article, research article*)

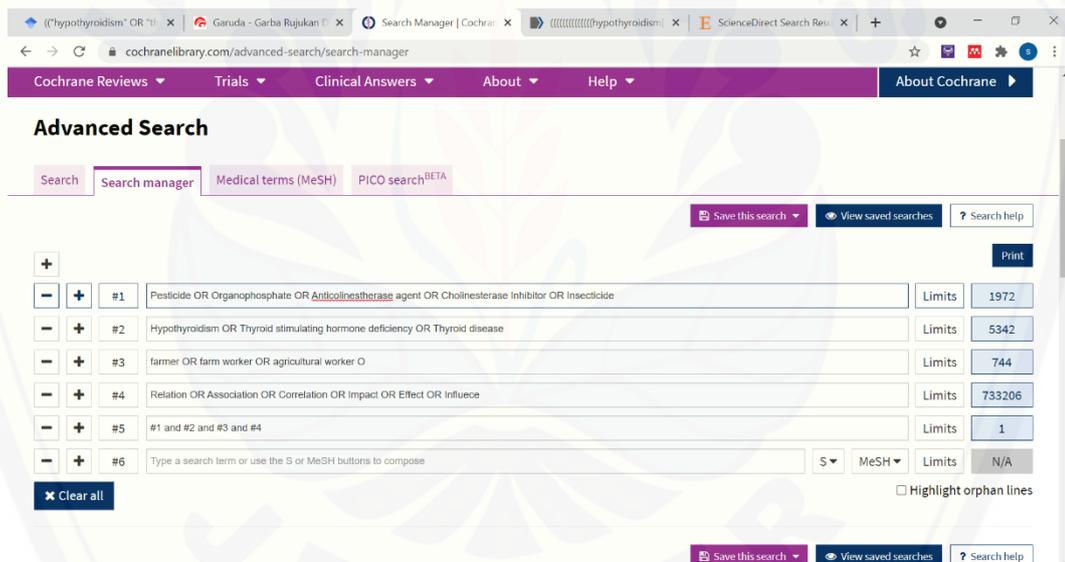
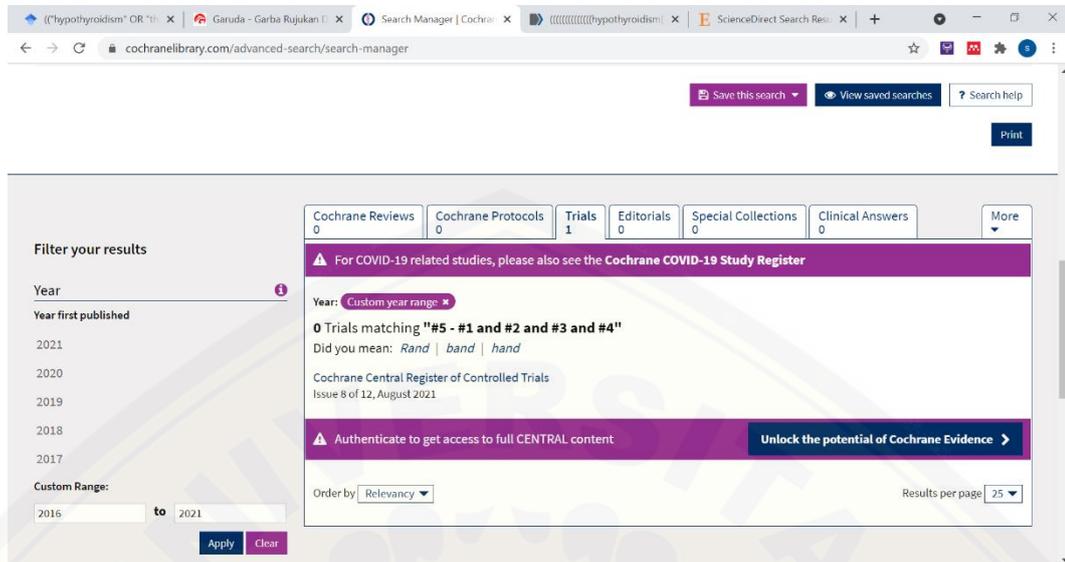


## 3. Basis data *Cochrane Library*

Kata kunci yang digunakan adalah sebagai berikut.

"hypothyroidism" AND (relation OR effect OR impact OR influence OR organophosphate OR pesticide OR insecticide OR farmer OR farm worker OR agricultural worker OR pesticide sprayer OR pesticide applicator)

Total literatur yang didapatkan : 0 artikel (pada *advance search* sudah memberikan kriteria tahun 2016-2020, *review article, research article*)



#### 4. Basis data Google Scholar

Kata kunci yang digunakan adalah sebagai berikut.

(("hypothyroidism" OR "thyroid stimulating hormone deficiency" OR "thyroid disease") AND ("organophosphate" OR "pesticide" OR "organophosphorus chemical" OR "anticholinesterase agent" OR "cholinesterase inhibitor")) ("farmer" OR "farm worker" OR "agricultural worker" OR "pesticide sprayer" OR "pesticide

applicator") AND ("Relation" OR "correlation" OR "influence" OR "association" OR "effect"))

Total literatur yang didapatkan : 222 artikel (pada *advance search* sudah memberikan kriteria tahun 2016-2020, *review article*, *research article*)

## 5. Basis data Portal Garuda

Kata kunci yang digunakan adalah sebagai berikut.

Hypothyroidism

Total literatur yang didapatkan : 4 artikel (pada *advance search* sudah memberikan kriteria tahun 2016-2020, *review article*, *research article*)

The screenshot shows a web browser window displaying the GARUDA digital repository search results. The browser's address bar shows the URL: `garuda.ristekbrin.go.id/documents?q=hypothyroidism&select=title&pub=&pdf=1&from=2016&to=2021`. The page header includes the GARUDA logo and navigation links: Home, Publisher, Journal / Conference, Subject, and Suggest.

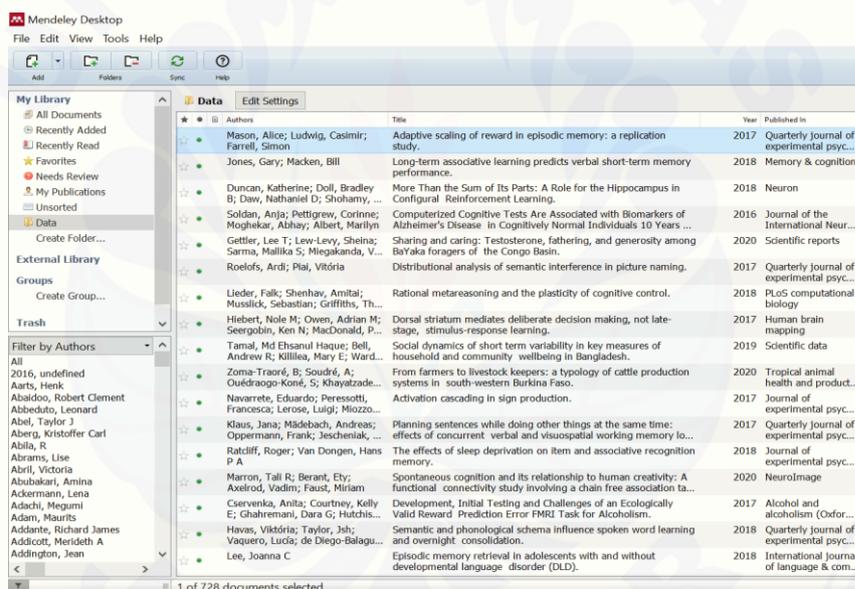
The search interface includes a search bar with the keyword "hypothyroidism" and a "Search" button. Below the search bar, there are filters for "Downloadable PDF Only" (checked) and "Filter By Year" (set to 2017 to 2020). The search results section is titled "Found 4 documents" and lists the following entries:

- Correlation between Hypothyroidism and Incidence of Male Erectile Dysfunction in Ngargoyoso sub-district, Karanganyar regency**  
 Ratri, Lely Amedia; Jusug, Sinu Andhi; Iryawan, Andri  
 Nexus Kedokteran Komunitas Vol 6, No 2 (2017): Nexus Kedokteran Komunitas  
 Publisher: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta  
 Show Abstract | Download Original | Original Source | Check in Google Scholar | Full PDF (150.536 KB)
- Delayed diagnosis of congenital hypothyroidism in an adolescent results in avoidable complications: a case report**  
 Ihsan, Indra; Rini, Eka Agustia  
 Paediatrica Indonesiana Vol 57 No 2 (2017): March 2017  
 Publisher: Indonesian Pediatric Society  
 Show Abstract | Download Original | Original Source | Check in Google Scholar | Full PDF (951.083 KB) | DOI: 10.14238/pi57.2.2017.108-16
- Correlation between Hypothyroidism and Incidence of Male Erectile Dysfunction in Ngargoyoso sub-district, Karanganyar regency**  
 Ratri, Lely Amedia; Jusug, Sinu Andhi; Iryawan, Andri



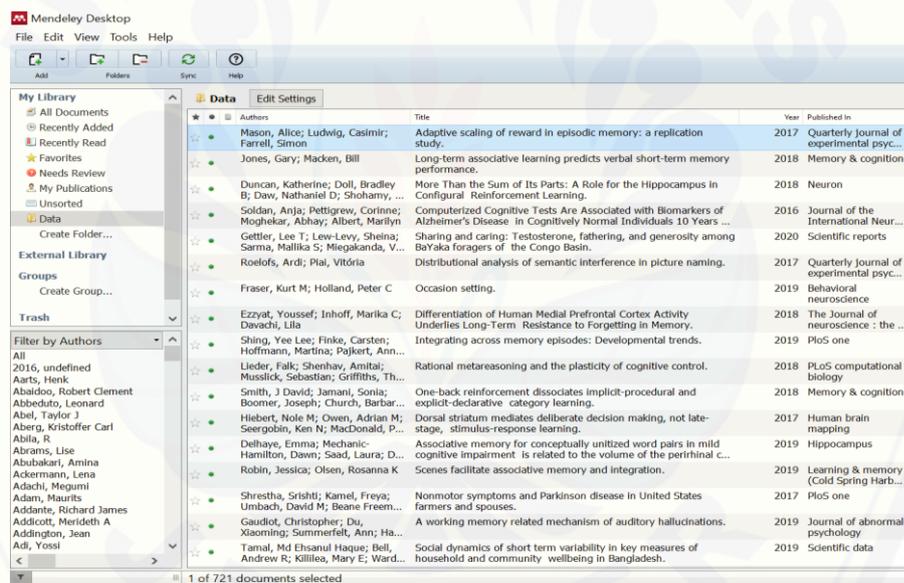
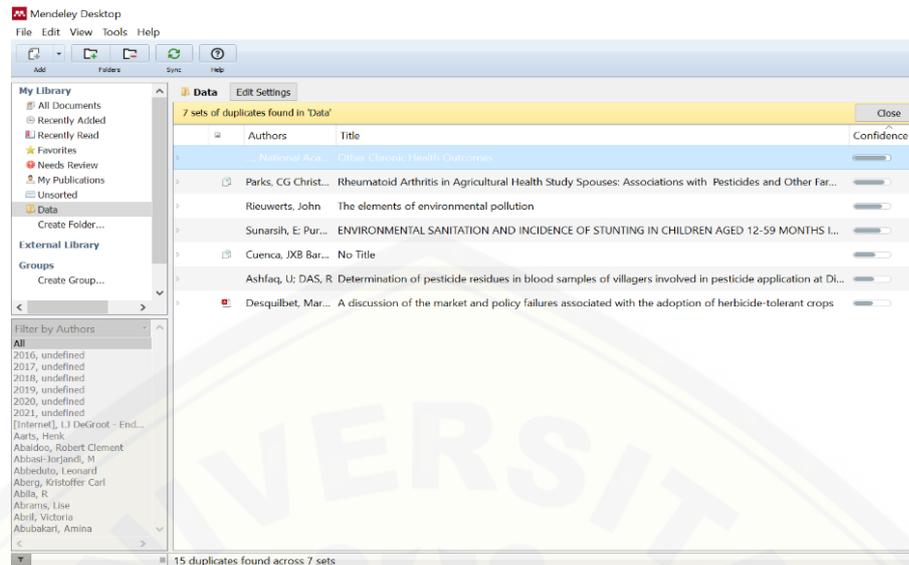
### Lampiran 3 Proses seleksi data

Total jumlah artikel yang ditemukan terdiri dari 488 artikel dari Pubmed, 14 artikel dari *Science Direct*, 0 artikel dari *Cochrane Library*, 222 artikel dari *Google Scholar*, dan 4 artikel dari Portal Garuda. Artikel yang telah ditemukan kemudian dipindahkan ke dalam aplikasi Mendeley menggunakan *Mendeley Web Importer* untuk mempermudah proses seleksi artikel. Proses pemindahan total artikel dalam aplikasi Mendeley menunjukkan hasil sebanyak 728 artikel. Kemudian dilakukan proses seleksi berdasarkan adanya duplikasi jurnal, relevansi jurnal, aksesibilitas jurnal, dan kesesuaian dengan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.



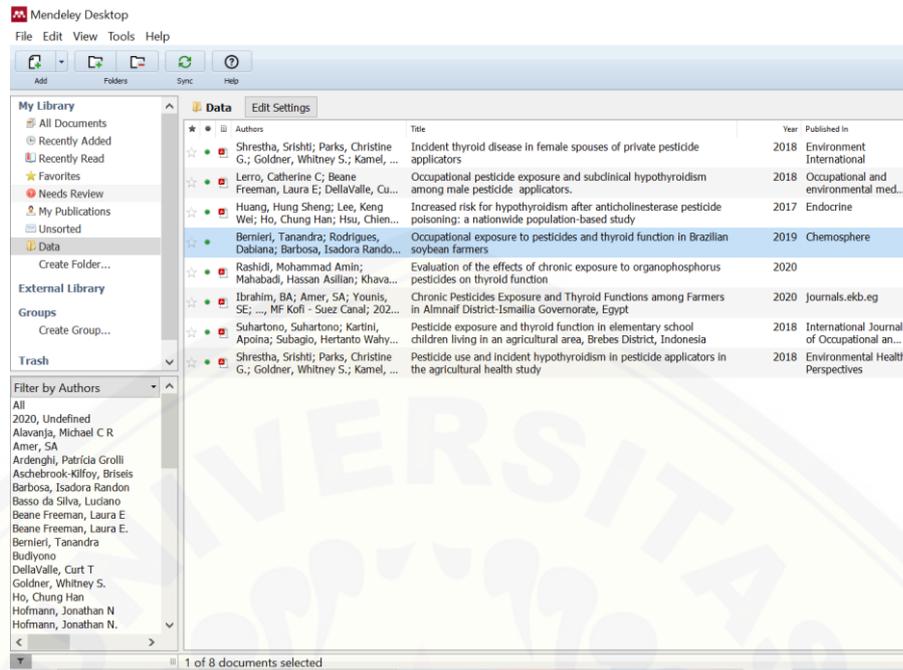
#### 1. Proses seleksi duplikasi data

Proses seleksi duplikasi data dilakukan dengan menggunakan aplikasi Mendeley. Total data yang diseleksi adalah 728 literatur, didapatkan sebanyak 15 duplikasi dari 7 artikel, yang kemudian dieksklusi. Sehingga sebanyak 721 literatur tersisa untuk dilakukan proses seleksi berikutnya.



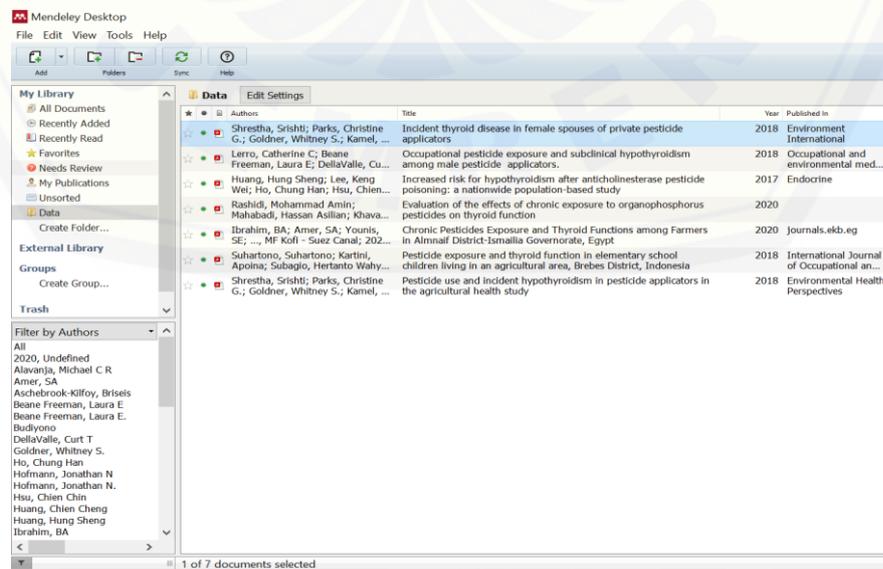
## 2. Proses seleksi data berdasarkan relevansi

Proses seleksi berdasarkan relevansi dengan meninjau judul, abstrak, dan desain studi penelitian yang dilakukan dengan menggunakan aplikasi Mendeley. Total data yang diseleksi adalah sebanyak 721 literatur. Didapatkan sebanyak 713 literatur dengan judul dan abstrak yang tidak sesuai dengan topik penelitian, yang kemudian dieksklusi. Sehingga sebanyak 8 literatur tersisa untuk dilakukan proses seleksi berikutnya.



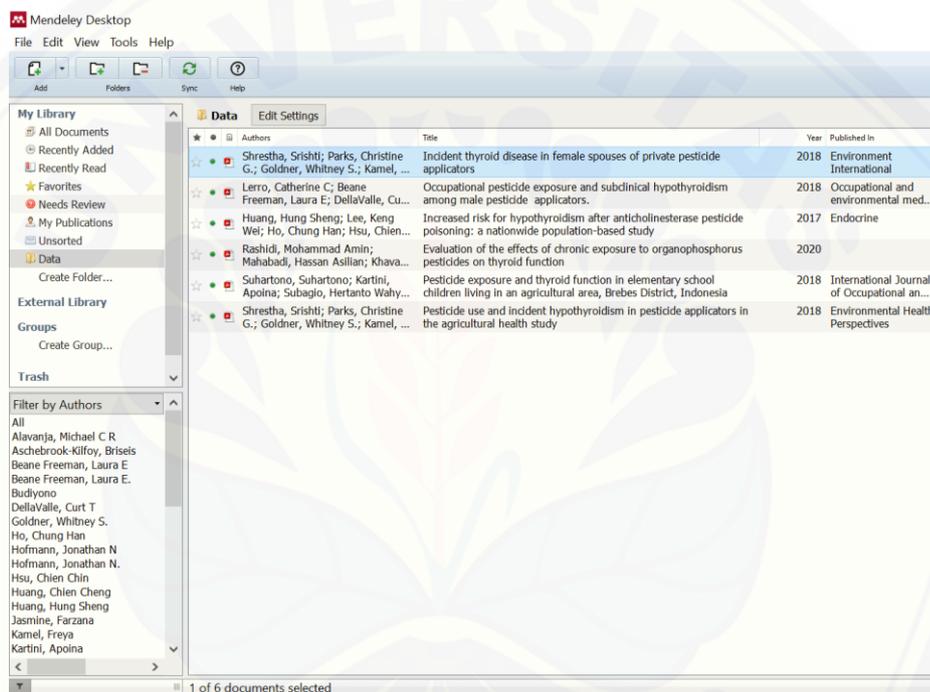
### 3. Proses seleksi data berdasarkan aksesibilitas literatur

Proses seleksi berdasarkan aksesibilitas dilakukan pada 8 literatur. Didapatkan sebanyak 1 literatur yang tidak dapat diakses dikarenakan beberapa alasan, diantaranya karena berbayar atau dan tidak dapat diakses secara *full text*. Sehingga 8 literatur tersebut dieksklusi dan menyisakan 7 literatur untuk dilakukan proses seleksi berikutnya.



#### 4. Seleksi data berdasarkan index minimal Sinta atau Scopus.

Proses seleksi berdasarkan index minimal jurnal pada Sinta atau Scopus dilakukan pada 15 literatur. Didapatkan sebanyak 3 literatur yang tidak dapat digunakan karena tidak terindex minimal Sinta ataupun Scopus. Sehingga 7 literatur tersebut dieksklusi dan menyisakan 6 literatur yang akan dilanjutkan dengan telaah kritis terkait kualitas dan risiko biasanya.



## Lampiran 4 Daftar literatur terinklusi

No.	Judul artikel	Penulis	Tahun	Desain studi	Penerbit
1.	Increased Risk For Hypothyroidism After Anticholinesterase Pesticide Poisoning	Hung-Sheng Huang, Keng-Wei Lee, Chung-Han Ho, Chien-Chin Hsu, Shih-Bin Su, Jhi-Joung Wang, Hung-Jung Lin, Chien-Cheng Huang	2017	<i>Cohort study</i>	Endocrine
2.	Incident Thyroid Disease In Female Spouses Of Private Pesticide Applicators	Srishti Shresthaa, Christine G. Parksa, Whitney S. Goldnerb, Freya Kamela, David M. Umbachc, Mary H. Wardd, Catherine C. Lerrod, Stella Koutrosd, Jonathan N. Hofmann, Laura E. Beane, Freemand, Dale P. Sandler	2018	<i>Cohort study</i>	Environmental International

Berlanjut pada halaman 85

3.	Occupational Pesticide Exposure And Subclinical Hypothyroidism Among Male Pesticide Applicators	Catherine C Lerro, Laura E Beane Freeman, Curt T DellaValle, Muhammad G Kibriya, Briseis Aschebrook-Kilfoy, Farzana Jasmine, Stella Koutros, Christine G Parks, Dale P Sandler, Michael C R Alavanja, Jonathan N Hofmann, Mary H Ward	2018	<i>Cohort study</i>	Occupational Environmental Medicine
4.	Pesticide Exposure And Thyroid Function In Elementary School Children Living In Agricultural Area, Brebes District	Suhartono Suhartono, Apoina Kartini, Hertanto Wahyu Subagio, Budiyo, Agustini Utari, Suratman Suratman, Mateus Sakundarno	2018	<i>Cross sectional study</i>	International Journal of Occupational and Environmental Medicine

Berlanjut pada halaman 86

---

5.	Pesticide Use And Incident Hypothyroidism In Pesticide Applicators In The Agricultural Health Studies	Srishti Shrestha, Christine G. Parks, Whitney S. Goldner, Freya Kamel, David M. Umbach, Mary H. Ward, Catherine C. Lerro, Stella Koutros, Jonathan N. Hofmann, Laura E. Beane Freeman, and Dale P. Sandler	2018	<i>Cohort study</i>	Environmental Health Perspective
6.	Evaluation Of The Effects Of Chronic Exposure To Organophosphorus Pesticide On Thyroid Function	Mohammad Amin Rashidi, Hassan Asilian Mahabadi, Ali Khavanin	2020	<i>Cross sectional sudty</i>	Asia pAsific Journal of Medical Toxicology

---

Lampiran 5 *JBIC critical appraisal checklist*

1. *JBIC critical appraisal checklist untuk Cohort studies*

**JBIC CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES**

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---



---

2. JBI Critical appraisal checklist untuk Cross Sectional studies

**JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES**

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---



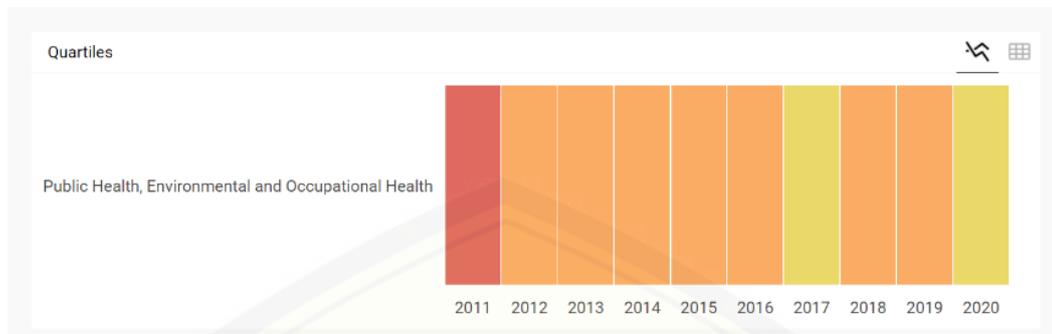
---



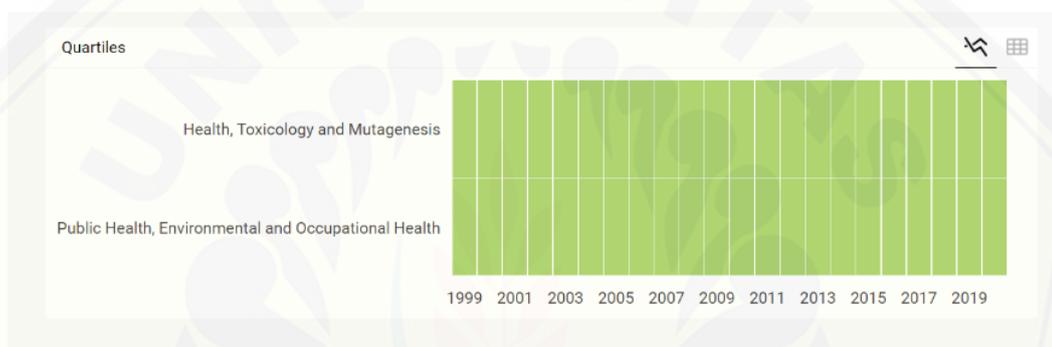
---



4. Jurnal (Suhartono dkk., 2018) dengan index kualitas Scopus *Quartile 2*



5. Jurnal (Shrestha dkk., 2018b) dengan index kualitas Scopus *Quartile 1*



6. Jurnal (Rashidi dkk., 2020) dengan index kualitas Scopus *Quartile 4*

