

HUBUNGAN KEADAAN GEOGRAFI DAN LINGKUNGAN DENGAN GANGGUAN AKIBAT KURANG YODIUM (GAKY)

Sukati Saidin *

Abstract

Information on the geography and environment: the use of fish poison and food containing goitrogenic substance, the use of pesticide on agriculture and environment contamination of lead and mercury in relation to Iodine Deficiency Disorders (IDD) are discussed in this paper. Geography location is grouped into 3 categories i.e. highland area, lowland area and swampy land areas. Goitre prevalence in highland, lowland and swampy areas were 30.3%, 8.7%, and 2.8% respectively. The goitre prevalence (8.7%) in lowland areas showed that there are pockets of goitre areas. In some coastal areas, fishermen use fish poison to kill certain fish to save the growth of milkfish from disturbance. If one consumed the death fish the level of chloride in blood will increase and will reduce the bio-synthesis of thyroxine (T4) hormone. That is why cases of goitre were found in coastal areas. Value of urinary thiocyanates can be used as indicator that one consumes goitrogenic substances i.e. cyanates. Detoxification process of cyanates produces thiocyanates. If one consumes sufficient protein containing sulphurous the cyanates will convert into thiocyanates. The use of pesticide on agriculture could be decreased the hormone cholinesterase. As goitrogenic substance residu of pesticide will lead to delay the bio synthesis of thyroxine (T4) hormone.

Research findings indicated that in lowland area of East Java that blood lead level was associated with hypothyroidism. It is assumed that contamination of lead (Pb) and mercury (Hg) in water come from residual industry. It was reported from another research in Yogyakarta that women lived in urban area who was exposed by Pb in gas emission of motor-vehicle had relatively risk suffering from hypothyroidism 4 times than those of not contaminated.

Key words: geography, environment, fish poison, chloride, goitrogenic substance.

Pendahuluan

Gangguan akibat kurang yodium (GAKY) masih merupakan masalah gizi di Indonesia. Penyebab utama timbulnya masalah GAKY adalah kekurangan yodium. Secara epidemiologi kebutuhan yodium per orang per hari hanya 1-2 ug per kilogram berat badan. Apabila tidak terpenuhi secara kontinyu dan berlangsung lama maka akan menimbulkan

gondok.¹ Gondok dikatakan endemik apabila lebih dari 5% penduduk atau anak sekolah berusia 6-12 thn menderita gondok.²

Masalah GAKY menurut Djokomoelyanto (1998a) sering terjadi atau diketemukan di daerah pegunungan di mana makanan yang dikonsumsi sangat tergantung pada produksi pangan setempat pada kondisi tanah yang miskin yodium.³

* Pusat Penelitian dan Pengembangan Gizi dan Makanan, Bogor

Pemetaan GAKY nasional tahun 1996/1998 mencakup semua wilayah (kecamatan) di Indonesia baik di dataran tinggi, dataran rendah maupun daerah yang berawa-rawa. Dari pemetaan GAKY nasional tahun 1996/1998 ditemukan daerah pantai dengan prevalensi gondok kategori sedang. Di daerah pantai di Maluku ditemukan juga gondok endemik. Keadaan ini cukup menarik untuk diamati faktor lingkungan apa yang menyebabkan perbedaan besarnya masalah Gaky di masing-masing daerah dan mengapa daerah pantai yang seharusnya tidak ada kekurangan yodium ternyata prevalensinya juga cukup tinggi.

Selain karena kurang yodium, masalah Gaky juga disebabkan oleh beberapa faktor seperti: faktor geografi, faktor lingkungan: goitrogen, cemaran limbah pabrik seperti Pb dan Hg, faktor unsur kelumit (*trace element*) dan faktor Gizi (KEP dan KVA).

Makalah ini akan mengkaji atau membahas faktor geografis dan faktor lingkungan berdasarkan data hasil penelitian yang pernah dilakukan di Indonesia.

Bahan Kajian

Tulisan ini merupakan rangkuman dari berbagai penelitian:

Hasil pengolahan data pemetaan Gaky Nasional tahun 1996/1998 yang dilakukan oleh Fredy, 1999;⁵ Penelitian Penentuan Makanan yang mengandung Goitrogenik Tiosianat sebagai salah satu faktor timbulnya penderita Gaky;⁶ Hubungan kadar Chlor dalam serum dengan hormon Tiroid (T3 dan T4) pada anak sekolah di daerah pantai;⁷ Hubungan status pestisida dengan status yodium dalam darah pada WUS di daerah gondok endemik⁸ dan Hubungan Kadar Pb dan Hg dalam darah dengan kejadian gondok endemik di Jawa Timur.⁹

Hasil dan Pembahasan

1. Faktor Geografi

Pemetaan GAKY Nasional tahun 1996/1998 mencakup semua kecamatan sehingga memungkinkan untuk mengolah data didasarkan pada letak geografis yang dikategorikan menjadi dataran tinggi, dataran rendah dan daerah rawa. Secara geografis dataran dapat dibagi menjadi 3 yaitu: Dataran Tinggi (Ketinggian di atas 200m), Dataran Rendah (Ketinggian di bawah 200m) dan

Daerah Rawa-rawa (Sama dengan permukaan laut).

Prevalensi gondok berdasarkan letak geografis yang diolah berdasarkan prevalensi gondok pada anak sekolah menunjukkan bahwa prevalensi gondok tertinggi ditemukan di daerah dataran tinggi sebesar 30.3%, disusul daerah dataran rendah (8.7%) dan di daerah rawa hanya sebesar 2.8%. Dengan uji proporsi ditemukan perbedaan yang bermakna antara prevalensi gondok di daerah dataran tinggi dan rendah serta perbedaan bermakna antara dataran tinggi dan rawa (Frey, 1999).

Djokomoelyanto (1998a) mengemukakan bahwa dataran tinggi atau pegunungan biasanya miskin akan yodium karena lapisan paling atas dari tanah yang mengandung yodium terkikis dari waktu ke waktu. Sebaliknya tanah di dataran rendah kemungkinan terkikis lebih kecil sehingga diduga kandungan yodium masih normal. Di daerah rawa

diharapkan tidak terjadi pengikisan tanah sehingga kadar yodium tanah dan air cukup tinggi.

2. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan yang terpenting adalah agen-agen goitrogen. Goitrogen adalah zat atau bahan yang dapat mengganggu pembentukan hormon tiroid, sehingga dapat menyebabkan pembesaran kelenjar tiroid (gondok) (Djokomoelyanto, 1998 a).

Terdapat 2 jenis goitrogen yaitu; goitrogen alami dan sintetis. Goitrogen alami yang paling penting adalah singkong dan kubis. Sedangkan goitrogen sintetis adalah insektisida, organoklor (DDT, DDD, dan Dieldrin), fungisida dan antibiotik (tetrasiklin) (Matovinovic, 1998).

A. Pengaruh goitrogen alami

Goitrogen alami dapat dikelompokkan menjadi 3:

1. Kelompok tiosianat atau senyawa mirip tiosianat yang secara primer menghambat mekanisme transport aktif yodium ke dalam kelenjar tiroid. Makanan-makanan tinggi tiosianat adalah singkong, jagung, rebung, ubi jalar dan buncis besar.
2. Kelompok tiourea, tionamide, tioglicoside, bioflavonoid dan disulfide alifatik. Kelompok ini bekerja menghambat organifikasi yodium dan penggabungan yodotirosin dalam

pembentukan hormone tiroid aktif. Kelompok ini ditemukan dengan konsentrasi tinggi dalam bahan makanan seperti: sorgum, kacang-kacangan, bawang merah dan garlic.

3. Kelompok yodida. Senyawa ini bekerja pada proses proteolisis dan rilis hormone tiroid.

Penelitian yang pernah dilakukan di Kecamatan Srumbung oleh Ance Murdiana tahun 2001, menemukan bahwa bahan makanan yang sering dikonsumsi dan diduga banyak mengandung goitrogenik di daerah endemic adalah singkong dan berbagai macam sayuran seperti slada air, daun mlinjo. Zat goitrogenik yang terdapat dalam berbagai bahan makanan tersebut terutama sianida (linamarin). Sianida yang bersifat racun yang dikonsumsi oleh masyarakat dapat didetoksifikasi dengan diubah menjadi tiosianat. Tiosianat akan dikeluarkan didalam urin. Penentuan tiosianat dalam urin dapat digunakan sebagai tanda atau marker bahwa masyarakat mengkonsumsi bahan makanan yang bersifat goitrogenik. Penentuan tiosianat dalam urin dilakukan dengan metoda Bradbury.¹⁰ Untuk mengetahui status yodium urin dilakukan analisis kandungan yodium dalam urin dengan metoda 'wet digestion' reaksi Sandell-Kolthoff (11). Hasil analisis kadar yodium dalam urine (UIE) dan kadar Tiosianat dalam urin wanita usia subur (WUS) disajikan pada tabel 1.

Tabel 1, menunjukkan bahwa ada kecenderungan kadar yodium dalam urin penderita gondok lebih rendah dibandingkan dengan WUS bukan penderita gondok (normal). Nilai kadar yodium dalam urin WUS bukan penderita gondok (normal) sebesar 150 ug/dL dan nilai rata-rata kadar yodium urine WUS penderita gondok sebesar 108 ug/L. Bila dirinci menurut

pembesaran gondok, penderita gondok dengan grade I dan grade II, masing-masing sebesar 115 ug/L dan 103 ug/L.

Hasil analisis konsentrasi tiosianat dalam urin menunjukkan bahwa ada kecenderungan, nilai konsentrasi tiosianat dalam urin pada penderita gondok lebih besar dibandingkan dengan WUS bukan penderita gondok, masing-masing sebesar 38,0 mg/L dan 45,7 mg/L. Hal ini dapat dimengerti karena WUS penderita gondok lebih banyak mengkonsumsi bahan makanan sumber goitrogen seperti singkong dan daun slada lebih sering dibandingkan dengan WUS yang normal (Ance, 2002). Temuan ini agak berbeda dengan Razak Taha di Maluku, yang menemukan bahwa kadar tiosianat dalam urin WUS didaerah non gondok endemic lebih besar dibandingkan dengan WUS di daerah gondok endemic (12). Perbedaan kedua penelitian terletak pada lokasi penelitian. Penelitian Ance dilakukan di dataran rendah, sedangkan penelitian Taha dilakukan di daerah pantai.

B. Pengaruh Faktor Goitrogen Sintetis

Goitrogen sintetis adalah goitrogen yang berasal dari produk obat-obatan seperti obat anti tiroid (thiourasil dan thiourea) atau bahan kimia seperti insektisida atau pestisida yang sering digunakan petani untuk membunuh hama. Penelitian yang dilakukan didaerah pantai Karawang (Sukati, 2001), mengamati bahwa petani tambak bandeng dalam mematikan ikan predator agar tidak mengganggu pertumbuhan bandeng sering menggunakan obat. Ada 2 macam obat yang biasa digunakan yakni: thioda dan obat biru. Keduanya banyak mengandung chlor. Ikan kecil yang mati akibat obat tersebut dikonsumsi oleh masyarakat di sekitar tambak tersebut.

Tabel 1. Nilai Median Kadar Yodium dan Tiosianat Dalam Urin Wanita Usia Subur Penderita dan Bukan Penderita Gondok

Wanita Usia Subur	Yodium urin (ug/L)	Tiosianat urin (ug/L)
Normal	150	38,0
Penderita Gondok	108	45,7
Grade I	115	40,5
Grade II	103	54,3

Penelitian dilakukan terhadap anak sekolah bukan penderita gondok (normal) dan penderita gondok, yang dikategorikan menderita gondok tingkat 1A dan 1B. Dilakukan pengambilan darah untuk mengetahui kandungan Clor dalam plasma darah dan dilakukan pengumpulan data konsumsi terutama konsumsi ikan yang mati karena tercemar obat pembasmi ikan predator.

Hasil analisis kadar chlor, nilai T3 dan T4 dalam plasma penderita dan bukan penderita gondok disajikan pada Tabel 2. Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar chlor dalam darah anak sekolah bukan penderita gondok sebesar 102.1 ± 13.6 m mol/L, lebih rendah secara bermakna ($p < 0,05$) dari pada anak sekolah bukan penderita gondok (113.1 ± 13.4 m mol/L).

Nilai T3 dan T4 anak sekolah bukan penderita gondok (normal) sebesar 2.6 ± 1.5 ng/ml dan 9.5 ± 2.0 ug/dl. Sedangkan anak penderita gondok adalah 2.1 ± 0.7 ng/ml dan 7.4 ± 2.2 ug/dl seperti ditunjukkan pada Tabel 2. Nilai T3 antara penderita gondok dan bukan penderita tidak berbeda bermakna. ($p > 0.05$). Nilai T4 penderita gondok dan bukan penderita berbeda bermakna ($p < 0.05$) Secara umum dapat dikatakan bahwa pada lingkungan yang banyak menggunakan obat pembasmi ikan predator yang mengandung chlor ada kemungkinan untuk ditemukan kasus gondok.

C. Pengaruh penggunaan pestisida

Untuk memperoleh hasil panen sayuran yang optimal petani di Kecamatan Pakis sering menggunakan pestisida untuk pengendalian hama. Petani melakukan penyemprotan dengan interval

4-5 kali per minggu atau 12-15 kali persatu musim tanam. Frekuensi penyemprotan selama satu musim tanam tergantung pada intensitas serangan hama.

Salah satu indikator adanya pestisida yang masuk dalam tubuh manusia adalah analisis kadar enzim kolinesterase (CHE). Petani dengan kadar enzim kolinesterase rendah mempunyai kadar hormon free T4 (FT4) rendah. Hubungan antara status yodium dengan enzim cholinesterase (CHE) dapat dilihat pada Tabel 3. Kadar hormon T4 bebas (FT4) rendah sebagai indikator status hormon tiroid rendah dan kadar enzim cholinesterase(CHE) rendah menggambarkan pestisida yang masuk dalam tubuh tinggi.

$$X^2 = 12,510, P=0.00 ;$$

$$OR (95\%CI) = 10.37 (2.15-50.00)$$

Dari Tabel 3, terlihat bahwa dari 10 orang yang mempunyai kadar enzim cholinesterase rendah ada 8 orang yang mempunyai hormon tiroksin rendah(80%). Dengan uji Ki-kuadrat ditemukan hubungan yang bermakna bermakna antara kadar enzim cholinesterase dengan kadar hormon tiroksin dengan nilai $X^2 = 12, 510$ dan $p = 0,00$. Dengan demikian dapat disimpulkan penggunaan pestisida dalam bidang pertanian khususnya sayuran dapat menurunkan kadar hormon tiroid dan selanjutnya akan memicu terjadinya kejadian gondok. Hal serupa pernah terjadi di Amerika.Utara, di sekitar danau Michigan ditemukan banyak burung mati karena minum air danau yang tercemar pestisida yang berasal dari buangan limbah pertanian.¹³

Tabel 2 Kadar Chlor Dalam Darah Anak SD di Pantai Karawang

Anak SD	Chlor(m mol/L)	T3(ng/ml)	T4(ug/dl)
Bukan penderita gondok (Normal)	102.1 ± 13.6	2.6 ± 1.5	9.5 ± 2.0
Penderita Gondok	$113,1 \pm 13,4$	2.1 ± 0.7	7.4 ± 2.2

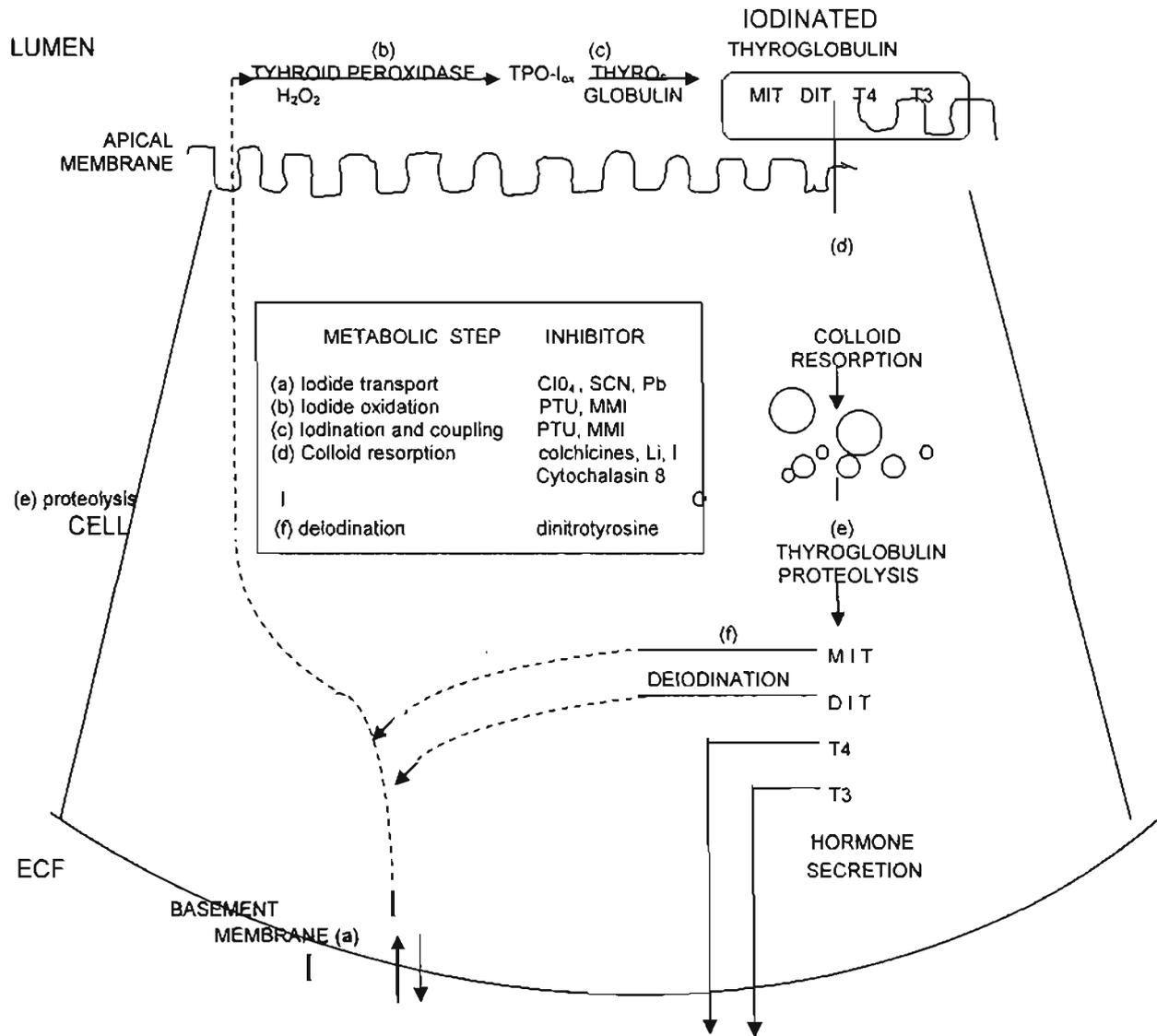
Tabel 3. Hubungan Antara Status Yodium Dengan Enzim Cholinesterase

Enzim cholinesterase (CHE)	Kadar Tiroksin Bebas(Kadar FT4)		Total
	Rendah*	Tinggi*	
Rendah	8	2	10
Tinggi	71	184	255
Total	79	186	265

D. Pengaruh Cemar Pb dan Hg

Meningkatnya prevalensi atau kasus Gangguan Akibat Kekurangan Yodium (GAKY) di dataran rendah seperti yang ditemukan pada survey nasional pemetaan Gaky th 1996/98 diduga ada hubungan dengan cemaran Pb dan Hg yang berasal dari limbah pabrik atau dari cemaran emisi gas buangan kendaraan bermotor.

Penelitian di Jawa Timur yang dilakukan oleh Wirjatnadi. B (2004), menemukan bahwa kadar Pb dan Hg dalam darah ibu hamil yang tinggal di dataran rendah melampaui batas ambang yang diperbolehkan. Batas ambang yang diperbolehkan oleh WHO untuk kadar Pb sebesar 150 ug/L dan kadar Hg sebesar 100 ug/L. Sebanyak 66,7% responden di Kecamatan Kwadungan dan 51,9% responden di Kecamatan Bringin mempunyai kadar Pb > 150ug/L



Gambar 1. Langkah biosintesa dan pelepasan hormone tiroid (Diambil dari : Werner SC, Ingbar SH (eds): The Thyroid. 3rd ed, p 24. Hagerstown, MD. Harper & Row (1971))

Keterangan : TPO : Thyroid Peroxidase
 PTU : Propil tiourasil
 MMI: Methilimazole

Hasil penelitian menunjukkan bahwa 94,4% responden mempunyai kadar yodium dalam urine normal ($>100 \mu\text{g/L}$), kadar Selenium dan kadar Hg dalam darah masih normal. Sehingga peneliti menyimpulkan bahwa kejadian gondok di dataran rendah (tempat penelitian) bukan karena kekurangan yodium akan tetapi ada indikasi kuat lebih disebabkan karena adanya "Blocking Agent". Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar Pb darah dengan kejadian gondok.

Penelitian lain yang dilakukan di Yogyakarta oleh Samsudin¹⁴ menemukan sebanyak 55,9% responden terkontaminasi Pb akibat polusi dari kendaraan bermotor. Hasil penelitian menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara kadar Pb dalam darah dengan fungsi tiroid dengan nilai $p=0.018$ dan $RR=3,99$. Disimpulkan bahwa WUS yang tinggal diperkotaan yang terpapar cemaran Pb mempunyai resiko menjadi gondok sebesar 4 kali dibandingkan dengan WUS yang tidak terpapar Pb.

Cara kerja Goitrogen alami dan sintesis.

Cara kerja goitrogen dalam menghambat metabolisme pembentukan hormone tiroid disajikan pada Gambar 1.¹⁵

Ada 6 langkah biosintesa dan pelepasan hormon tiroid:

1. **Tahap trapping.** Pada tahap ini adalah tahap masuknya yodium dari makanan kedalam sel folikel. Untuk dapat masuk dalam sel perlu energi yang berasal dari ATP (adenosin triphosphat). Masuknya yodium ke dalam sel bersaing dengan ion bermuatan negatif seperti: Clorat (ClO_4^-), Tiosianat (SCN^-), Nitrat (NO_2^-)
2. **Tahap oksidasi.** Sebelum digunakan dalam sintesis hormon, atom yodida harus diaktifkan terlebih dahulu oleh enzim peroksidase menjadi ion (I^+) atau sulfonil yodida grup. Hidrogen peroksida berasal dari NADH-sitokrom B5 reduktase atau NADH-sitokrom C reduktase. Yodium akan bergabung dengan sisa tirosin atau monoiodotirosin yang ada dalam molekul tiroglobulin. Kemudian terjadi proses yodisasi menjadi tiroglobulin yodinated. Pada proses ini sering dihambat oleh berbagai obat seperti tiourea, propiltiourasil (PTU) dan Metil merkaptoimidazol (MMI). Beberapa goitrogen alamiah berefek pada tahap ini.
3. **Tahap coupling (penggabungan).** Di dalam molekul tiroglobulin selain terjadi yodisasi juga terjadi reaksi penggabungan MIT (monoiodotirosin) dan DIT (diiodotirosin) menjadi hormon T3 (triiodotironin) dan T4 (tiroksin)
4. **Tahap penimbunan.** Tiroglobulin yang sudah diyodisasi yang mengandung hormon tiroid dan precursornya disimpan didalam koloid dan akan dikeluarkan bila dibutuhkan
5. **Tahap deyodinasi.** Yodotirosin yang terbentuk akan mengalami deyodinasi sehingga menjadi yodida + tiroglobulin. Tahap ini berguna untuk menghemat pemakaian yodium
6. **Tahap Proteolisis.** Pada tahap ini tiroglobulin dari koloid akan masuk kedalam sel tiroid kemudian masuk kedalam sirkulasi darah. Pada tahap awal dimulai dengan pembentukan vesikel oleh ujung vili atas pengaruh thyroid stimulating hormon (TSH) menjadi tetes koloid. Proses ini sering disebut endositosis. Oleh Enzim Hidrolitik Lisosom, tetes koloid akan dipecah sehingga MIT, DIT, T3 dan T4 bebas. Kemudian MIT dan DIT akan mengalami deyodisasi lagi sedangkan yodotironin (T3) dan T4 akan masuk dalam sel.

F. Faktor-faktor lain yang ikut berpengaruh terhadap terjadinya Gaky

1) Faktor Unsur Kelumit (Trace Elemen)

Timbulnya gondok endemik tidak hanya disebabkan oleh faktor geografis dan lingkungan dapat juga disebabkan oleh faktor unsur kelumit seperti timah hitam (Pb), air raksa (Hg), tembaga (Cu) dan selenium (Se). Faktor unsur kelumit yang penting adalah unsur selenium (Se). Defisiensi Se dapat menyebabkan tubuh rentan terhadap masuknya unsur Pb, Hg dan Cu. Asupan yang berlebih dari Pb dapat menghambat pembentukan hormon tiroid karena Pb akan membentuk ikatan yang kuat dengan yodium (Wardoyo).¹⁶

2). Faktor Kurang Energi Protein (KEP) dan Kurang Vitamin A (KVA).

Untoro,¹⁷ mengungkapkan bahwa terdapat kemungkinan gangguan penyerapan yodium pada penderita KEP sehingga akan memperberat

masalah GAKY di daerah gondok endemik, terutama bila konsumsi yodium terbatas.

Kekurangan vitamin A juga berdampak terhadap metabolisme yodium. Penelitian Widodo¹⁸ menunjukkan bahwa anak balita yang diberi intervensi Selenium dan vitamin A terjadi peningkatan status gizi (BB/U, TB/U) dan status yodium (TSH) lebih baik dibandingkan dengan anak balita pembanding (kontrol).

Kesimpulan

Dari kajian diatas dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Prevalensi gondok di daerah pegunungan atau dataran tinggi sebesar 30,3%, di dataran rendah sebesar 8,7% dan daerah rawa sebesar 2,8%. Perbedaan ini disebabkan karena faktor Geografi.
2. Penggunaan pestisida di daerah pertanian di dataran tinggi dapat menurunkan kadar enzim cholinesterase dan kadar hormon T4bebas (FT4) dan meningkatkan kejadian Gaky.
3. Penggunaan bahan makanan goitrogenik seperti singkong, kol dan slada air dapat meningkatkan kejadian Gaky didaerah dataran rendah. WUS penderita gondok mempunyai kadar tiosianat dalam urine lebih besar dibandingkan dengan WUS normal (45,7 ug/L VS 38,0 ug/L).
4. Kejadian gondok di dataran rendah lebih disebabkan karena "Blocking Agent" seperti pencemaran logam berat Pb dan Hg yang berasal dari limbah pabrik dan asap kendaraan bermotor. Ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar Hb dalam darah dengan kejadian gondok.
5. Lingkungan yang banyak menggunakan obat pembasmi ikan predator yang mengandung chlor ada kemungkinan untuk ditemukan kasus gondok pada anak sekolah di daerah pantai.
6. Faktor lain yang ikut berpengaruh terhadap kejadian gondok adalah defisiensi selenium (Se)

Daftar Pustaka

1. Matovinovic, J. Yodium. Dalam RE Olson (Ed). Pengetahuan Gizi Mutakhir: Mineral. Gramedia, Jakarta. 1998 (227-249).

2. WHO. Trace Element in Human Nutrition and Health. World health Organization, Geneva. 1996.
3. Djokomoelyanto. Gangguan Akibat Defisiensi iodium dan gondok endemik. Dalam Ilmu Penyakit Dalam. Edisi III : S.Noer (Ed). Penerbit buku kedokteran EGC. Jakarta, 1998 a.
4. Dep.Kes R.I Survei Nasional Pemetaan Gangguan Akibat Kel aangan Yodium (GAKY). Kerja sama Pusat Penelitian Gizi dan Makanan dengan Direktorat Gizi.. Laporan Akhir.1998
5. Fredy M.K. Analisis Spacial GAKY Pada Anak-anak SD/MI di Indonesia. Thesis IPB. 1999.
6. Ance Murdiana, dkk. Penentuan Makanan yang mengandung Goitrogenik tiosianat sebagai salah satu factor timbulnya penderita Gaky. Pusat Penelitian dan Pengembangan Gizi. Laporan Penelitian. 2002.
7. Sukati, dkk. Hubungan Kandungan Chlor Serum dengan hormone T3/T4 pada anak sekolah di daerah gondok endemic. Bogor. Laporan Penelitian. 2001.
8. Sukati S., dkk. Hubungan Status Pestisida dan Status Iodium dalam Darah Pada Wanita Usia Subur Di daerah Gondok Endemik. Laporan Akhir Penelitian, 2005.
9. Wirjatmadi. B. Penyebaran Gondok di daerah Dataran rendah di Jawa Timur Suatu Masalah karena Kekurangan Konsumsi Yodium?. Media Gizi Indonesia, Vol 1, No: 1. 2004.
10. Haque R. and Bradbury JH. Simple kit method for determination of thiocyanate in urine. Clinical Chemistry; 45: 1459-1464. 1999
11. Dunn JT., HE.Crutchfield, R.Gutekunst and AD.Dunn. Methods for measuring iodine in urine. Netherland. ICCIDD/ UNICEF/WHO. 1998.
12. Thaha A.R., Djunaidi M Dachlan dan Nurhendar Jafar. Analisis Faktor Resiko Coastal Goiter. Jurnal Gaky Indonesia Vol. No 1. 2002.
13. Gaitan E. Environmental Goitrogens. In: The Thyroid Gland Pratical Clinical

-
- Treatise. Chicago. Year Book Medical Publisher.p.263-280. 1986 b.
14. Samsudin. Hubungan Kadar Plumbum(Pb) dalam darah dengan Fungsi Tiroid (TSH-FT4) pada WUS Risiko Terkena Paparan Pb di daerah Perkotaan. Tesis S2 Sekolah Pasca Sarjana Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, 2007.
 15. Ingbar. SH and Lewis E.B. The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text, Fifth Edition. J.B. Lippincott Company., Philadelphia. 1986.
 16. Wardoyo, Pengaruh Pemberian Kapsul Yodol terhadap Status Gondok Anak SD di Daerah Gondok Endemik Berat di Kabupaten Wonosobo. Tesis IPB, Bogor. 1998.
 17. Untoro. J. Use of iodized to control iodine defisiensi in Indonesia. Tesis Wageningen Agriculture University . Netherland, 1999.
 18. Widardo.Effect of Selenium in addition to Vitamin A and Iodine Supplementation on the goiter size in School Children in Central Java. Thesis S2. SEAMEO. University of Indonesia. Jakarta. 1998.