

FAKTOR DETERMINAN KEJADIAN GONDOK DI DAERAH PANTAI JAWA TIMUR

Hafni Bachtiar*

ABSTRACT

The Iodine Deficiency Disorders (IDD) is one of the serious nutritional issues in Indonesia. The survey of IDD in Province of East Java, found that Total Goiter Rate (TGR) in 2003 was higher than 1998 (24.8% and 16.3% respectively). Iodine deficiency is the main factor of goiter incidence but, there were other factors which could cause the goiter incidence, such as trace element (selenium and zinc) deficiency and exposure of pollutant such as nitrate. The objective of the research is to analyze an association between the trace element and pollutant with the goiter incidence. This research was the cross sectional design, compare goiter and non-goiter respondents. Twenty pupils developing goiter were taken randomly from the goiter population and twenty pupils not suffering of goiter were also taken randomly from the non-goiter population. The median urinary excretion iodine (UEI) levels were higher in the goiter respondents compared with the non-goiter. This might be caused by administration of relatively new iodine capsule to the goiter respondents compared with the non-goiter. The average blood nitrate levels were higher in the in the goiter compared with the non-endemic respondents ($575.75 \pm 108.01 \mu\text{g/l}$: $419.45 \pm 120.35 \mu\text{g/l}$) and there was statistically significant relationship ($p < 0.01$). According to logistic regression, it can be drawn that the nitrate is determinant factor of coastal area goiter. The goiter prevention program should not be limited to iodine intake, but also include other relevant factors, especially to food and drink nitrate contamination.

Key words: goiter, iodine, selenium, zinc, nitrate.

1. PENDAHULUAN

Gangguan Akibat Kekurangan Yodium (GAKY) dengan nama lain *Iodine Deficiency Disorders (IDD)* adalah setiap kelainan yang ditemukan akibat defisiensi yodium. Gondok atau *goiter* adalah bentuk yang paling mudah dilihat sebagai salah satu gejala akibat defisiensi yodium dan karena itu sebelumnya GAKY dikenal sebagai gondok endemik. Telah diketahui secara luas bahwa GAKY memberikan berbagai dampak negatif terhadap kualitas sumber daya manusia, baik fisik, mental maupun kecerdasan (WHO/ICCIDD, 1994; Gomez, 1997). Sejak tahun 1980, di Asia Tenggara dan di India terjadi perubahan epidemiologi kejadian gondok. Gondok tidak hanya ditemukan di daerah pegunungan, tapi juga di dataran rendah, di sepanjang aliran sungai dan di daerah pantai (Guyton, 1991; Gopalan, 1999).

Kejadian gondok yang meningkat di daerah pantai menunjukkan telah terjadi transisi epidemiologi kejadian gondok dari semula hanya ditemukan di daerah pegunungan. Keadaan ini juga mengindikasikan bahwa defisiensi yodium bukan merupakan satu-satunya penyebab gondok di daerah pantai.

Yodium merupakan unsur runtuhan (*trace element*) utama untuk pembentukan hormon tiroid. Defisiensi yodium akibat *intake* yang kurang akan menurunkan produksi hormon tiroid dan sebagai kompensasi aktivitas

kelenjar tiroid meningkat, terjadi pembesaran kelenjar tiroid yang disebut gondok. (Guyton, 1991). Bahan makanan yang paling banyak mengandung yodium adalah *seafood*. Yodium terdapat juga dalam buah-buahan dan sayuran, kandungannya tergantung dari kandungan yodium dalam tanah dan dalam air (Linder, 1992).

GAKY merupakan salah satu masalah gizi yang utama di Indonesia. Pada tahun 1982, diperkirakan terdapat 30 juta orang berdiam di daerah berisiko GAKY. Di Indonesia, angka tersebut diperkirakan telah menjadi 42 juta jiwa pada tahun 1994, dan tersebar di sekitar 190 kabupaten 26 propinsi. Dari jumlah tersebut terdapat lebih dari 10 juta penduduk menderita gondok, 750.000-900.000 menderita kretin endemik dan 3,5 juta penduduk menderita GAKY lainnya (Thaha.,2001).

Dari hasil Survey Pemetaan Nasional GAKY tahun 1998, diketahui bahwa GAKY telah menyebar hampir di seluruh kepulauan Indonesia. Kepulauan Maluku dan Nusa Tenggara Timur, tercatat sebagai daerah yang dikategorikan sebagai daerah gondok endemik berat, yaitu angka prevalensi *Total Goiter Rate (TGR)* lebih dari 30%, disusul oleh Propinsi Sumatera Barat dan Propinsi Sulawesi Tenggara yang merupakan daerah gondok endemik sedang (TGR 20%- 29,9%). Di Sumatera Barat ditemukan prevalensi pembesaran kelenjar gondok anak sekolah yang masih tinggi dan ditemukan TGR juga tinggi di daerah pantai. Daerah tersebut adalah Kabupaten Pesisir Selatan yang merupakan daerah yang terletak di sepanjang pantai barat Pulau Sumatera, memperlihatkan TGR yang tinggi yaitu

* Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

berkisar dari 12% - 44,1%. Pada dua kabupaten lainnya yang juga berbatasan dengan laut memperlihatkan angka TGR yang cukup tinggi yaitu sampai 24,5% di Kabupaten Padang Pariaman dan di Kabupaten Pasaman adalah yang tertinggi sampai 42,8%. (Agus, 1998, DepKes RI, 1998)

Hasil pemetaan GAKY nasional tahun 1998 menunjukkan Propinsi Jawa Timur merupakan daerah gondok endemik ringan dengan rata-rata TGR 16,3%, angka ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan rata-rata nasional yaitu sebesar 9,8% (Dep.Kes. RI, 1998). Tahun 2003 kembali dilaksanakan pemetaan GAKY nasional oleh Departemen Kesehatan dan terjadi peningkatan TGR di Jawa Timur dari semula 16,3% pada tahun 1998 menjadi 24,8% pada tahun 2003. Beberapa kabupaten yang berbatasan dengan laut, merupakan daerah gondok endemik berat dengan TGR lebih dari 30% yaitu Lamongan (30,3%), Pasuruan (32,9%), Probolinggo (32,3%, Blitar (47,5%) dan di Pulau Madura, Bangkalan, Sampang dan Pamekasan juga mempunyai TGR lebih dari 30% (Depkes RI 2003).

Hasil survei GAKY yang dilakukan Dinas Kesehatan Kabupaten Lamongan pada tahun 2005 menemukan beberapa kecamatan tergolong daerah gondok endemik. Desa Blimbing Kecamatan Paciran yang berbatasan dengan laut termasuk daerah gondok endemik dengan TGR 10,91%, sedangkan Desa Labuhan Kecamatan Brondong yang juga ditepi pantai bukan daerah gondok endemik (TGR 0,0%). (Dinkes Kab. Lamongan, 2005)

Pada kebanyakan tempat di dunia, yodium merupakan komponen tanah yang langka sehingga dalam makanan hanya terdapat jumlah yang sedikit. Air tanah, air dari sumber mata air atau dari sungai di daerah pegunungan tidak mengandung yodium yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh manusia, demikian pula halnya dengan ternak serta tanaman yang tumbuh di daerah pegunungan hampir tidak mengandung yodium sama sekali. Kandungan yodium yang rendah di pegunungan disebabkan terjadinya pengikisan yodium oleh salju atau air hujan (Guyton, 1991). Karena itulah kejadian gondok lebih sering ditemukan di daerah pegunungan dibandingkan dengan daerah pantai (Mafauzy, 1993; Jooste, 1997; Abu-Eshy, 2001; Delange, 2001; Djokomoeljanto, 2001)

Gondok ternyata tidak hanya disebabkan oleh defisiensi yodium tapi ada faktor-faktor lain seperti defisiensi selenium, defisiensi seng dan konsumsi makanan goitrogen. (Stunbury, 1987; Gopalan, 1999; Djokomoeljanto, 2001). Kemajuan zaman dan teknologi yang menghasilkan berbagai polutan seperti nitrat, yang diperkirakan mempunyai kontribusi terjadinya gondok (ICC/IDD, 2002).

Selenium merupakan unsur runtuhan yang diperlukan untuk pembentukan enzim glutathion peroksidase dan enzim deiodinase. Kedua enzim tersebut berperan dalam metabolisme hormon tiroid yaitu mengubah hormon tetrayodotironin (T_4) menjadi hormon triyodotironin (T_3). Disamping itu, enzim glutathion peroksidase berfungsi

mencegah perusakan sel kelenjar tiroid oleh H_2O_2 . Defisiensi selenium akan berakibat penurunan hormon tiroid, terutama bila disertai dengan defisiensi yodium. (Oliver, 1987; Gibson, 1990; Vanderpass, 1991; Dean, 1991; Contempre, 1994; Fordyce, 2000; Arnould, 2001; Giray, 2001; Hekimsoy, 2004).

Seng (Zn) mempunyai peranan dalam metabolisme hormon tiroid. Peranan seng dalam metabolisme hormon tiroid adalah mempertahankan membran sel folikel agar tidak dirusak oleh H_2O_2 . Kekurangan seng menyebabkan kerusakan sel folikel akan meningkat dan pembentukan hormon tiroid akan berkurang (Morley, 1980; Oliver, 1987; Dean 1991; O'Dell, 2000).

Nitrat merupakan kontaminan yang dapat mencemari tanah dan air permukaan Nitrat yang terdapat dalam air tanah berasal dari aliran atau rembesan berbagai sumber antara lain pemupukan tanah, limbah kotaparaja atau limbah industri, *sanitary landfills* ataupun dari pembusukan tanaman. Nitrat dalam metabolisme hormon tiroid merupakan *blocking agent* yaitu unsur yang menghambat pemanfaatan yodium oleh kelenjar tiroid. Dalam hal ini, hambatan tersebut disebabkan terjadinya ikatan nitrat dengan yodium. Kelebihan kandungan nitrat dalam darah akan menyebabkan yodium lebih banyak diikat, dan pembentukan hormon tiroid menjadi berkurang. Beberapa peneliti mengemukakan bahwa terjadi penurunan kadar hormon tiroid pada tikus yang diberi nitrat dibandingkan dengan tikus kontrol, yang berarti nitrat berperan dalam metabolisme hormon tiroid (Van Maanen, 1994; Gatseva, 1998; Zaki, 2004; Eskiocak, 2005; Mukhopadhyay, 2005)

Beberapa sayuran seperti sawi, daun singkong, singkong, lobak, kobis dan labu siam adalah makanan yang mengandung tiosianat. Tiosianat termasuk zat goitrogen karena dapat menghambat penimbunan hormon tiroid dalam lumen sel folikel dan juga menghalangi kerja enzim glutathion peroksidase. Berarti tiosianat dapat mengganggu metabolisme pembentukan hormon tiroid dan akibatnya pembentukan hormon tiroid akan berkurang (Ganong, 1983; Granner, 1997; Abuye, 1998; Gunanti, 1999).

Bloom (dalam Notoatmojo, 1993) menyatakan bahwa perilaku mempengaruhi derajat kesehatan. Dalam hal gondok, perilaku pencegahan seperti menggunakan garam beryodium dapat menghindari seseorang terkena gondok. Berdasarkan Health Belief Model (Strecher, 1997), terdapat beberapa komponen yang membentuk perilaku yaitu persepsi tentang kerentanan (*perceived susceptibility*), kegawatan (*perceived severity*) yang menimbulkan ancaman (*perceived threat*). Jika gondok sudah dirasakan seseorang sebagai ancaman, perilaku akan mengarah kepada usaha pencegahan seperti penggunaan garam beryodium. Komponen lain yang berhubungan dengan pembentukan perilaku adalah karakteristik individu, manfaat yang dirasakan (*perceived benefits*) dan hambatan yang dihadapi (*perceived barriers*). Adanya hubungan antara perilaku pencegahan gondok dengan kejadian

gondok telah dikemukakan pada penelitian GAKY di Sumatera Barat tahun 1995 (Oenzil, 1995)

Daerah pantai merupakan daerah dengan kandungan yodium dalam tanah dan air yang cukup dibandingkan dengan daerah pegunungan. Ikan laut yang dikonsumsi masyarakat di daerah pantai lebih banyak dibandingkan dengan masyarakat di daerah pegunungan atau yang jauh dari pantai (Mafauzy, 1993). Berarti kandungan yodium tidak kurang dan seharusnya gondok tidak ditemukan pada daerah pantai di Jawa Timur. Dalam kenyataan beberapa daerah pesisir pantai merupakan daerah gondok endemik, bahkan terdapat peningkatan TGR dari semula daerah non endemik pada tahun 1998 menjadi daerah gondok endemik ringan sampai berat pada tahun 2003. (Dinas Kesehatan Jatim, 2005). Berarti ada kemungkinan faktor lain yang berperan dalam kejadian gondok daerah pantai di Jawa Timur. Tujuan penelitian adalah menganalisis faktor determinan unsur runutan yodium, selenium, seng dan nitrat terhadap kejadian gondok di daerah pantai Jawa Timur.

2. METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian adalah *cross sectional* dengan melakukan komparasi. Komparasi yang dilakukan berdasarkan kelompok penderita gondok dan kelompok tidak penderita gondok. Tempat penelitian di SD 1 Blimbing Kecamatan Paciran untuk lokasi kelompok gondok dan Madrasah Ibtidaiyah 1 Labuhan Kecamatan Brondong sebagai daerah kelompok tidak gondok.

Populasi kelompok gondok adalah murid SDN 1 Blimbing kelas IV, V dan VI yang menderita gondok dan populasi kelompok tidak gondok adalah murid MI 1 Labuhan kelas IV, V dan VI yang tidak menderita gondok. Untuk mendapatkan populasi tersebut, dilakukan *screening*, yaitu palpasi kelenjar gondok yang dilakukan oleh palpator yang sudah menjadi "gold standard" di Indonesia.

Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus : (Lemeshow)

$$n = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

- Pengumpulan data primer dilakukan dengan cara:
1. Palpasi kelenjar gondok (*screening*) untuk mendapatkan populasi kelompok gondok dan tidak gondok.
 2. Wawancara dengan menggunakan kuesioner; untuk mengetahui, karakteristik responden.
 3. Pengambilan urin sebanyak 25 ml setiap responden guna mengetahui kandungan EYU. Pemeriksaan EYU dilakukan dengan menggunakan metode *Ammonium Persulphate Digestion*
 4. Untuk mengetahui kadar selenium dalam darah, air dan tanah, diambil darah vena sebanyak 2 ml, sebanyak 250 ml air minum, seberat 1 kg dari tanah sekitar sumber air. Pemeriksaan dengan metode *Atomic Absorbption Spectrophotometer (AAS)*
 5. Untuk mengetahui kandungan nitrat darah dan air diambil darah sebanyak 2 ml, secara subsampel (5 sampel tiap kelompok), sebanyak 100 ml tiap sampel Pemeriksaan dengan metode *Spectrophotometer*
 6. Untuk mengetahui kandungan seng dalam rambut, diambil 5 gram rambut dari setiap responden. Pemeriksaan dengan metode *Atomic Absorbption Spectrophotometer (AAS)*

Data dianalisis dengan komputer menggunakan perangkat lunak statistik. Analisis bivariat menggunakan t-test untuk data numerik kontinu yang terdistribusi normal dan uji non parametrik untuk data yang tidak terdistribusi normal. ($\alpha = 0,05$). Analisis multivariat untuk menganalisis faktor determinan kejadian gondok dari faktor-faktor unsur runutan digunakan uji regresi logistik metode *Backward Log Likelihood Ratio*. ($\alpha = 0,05$).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Sumber Air Minum

Sebagian besar sumber air yang digunakan untuk minum dan memasak diperoleh dari air yang dibeli dari pedagang, kelompok gondok 55% dan di kelompok tidak gondok 60%. Air yang dijual oleh pedagang keliling berasal dari air sumur desa atau air tanah yang didistribusikan ke rumah-rumah penduduk dengan sistem perpipaan. Tidak banyak responden yang menggunakan sumur sendiri sebagai sumber air karena kesulitan menemukannya

Tabel 3.1 Hubungan Kandungan EYU dengan Kejadian Gondok

Unsur	Kelompok	Rata-rata $\mu\text{g/l}$	Standar Deviasi $\mu\text{g/l}$	Median $\mu\text{g/l}$	p
Kandungan EYU	Gondok	278,28	124,68	291,05	0,025
	Tidak gondok	198,83	87,46	214,00	

Diperoleh 20 sampel untuk masing-masing kelompok, sehingga keseluruhan berjumlah 40 sampel. Dari kedua populasi diambil masing-masing 20 sampel secara *simple random sampling*.

sumber air yang baik di daerah pantai. Dengan demikian, kandungan unsur-unsur yang berhubungan dengan metabolisme hormon tiroid, tergantung dari kandungan unsur tersebut di dalam air yang berasal dari air tanah

tersebut.

3.2 Hubungan Kandungan EYU dengan Kejadian Gondok

Rata-rata kandungan EYU pada kelompok gondok 278,28 ± 124,68 µg/l, lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok tidak gondok yaitu sebesar 198 ± 87,45 µg/l. (p < 0,05). Median EYU, yang merupakan indikator baku untuk kandungan yodium dalam urin, juga lebih tinggi pada kelompok gondok dibandingkan dengan kelompok tidak gondok, yaitu 291,05 µg/l dan 214,0 µg/l masing-masingnya.

Hasil ini tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa kandungan EYU pada penderita kejadian gondok lebih rendah dari yang tidak menderita gondok. Perbedaan kandungan EYU antara kedua kelompok kemungkinan disebabkan oleh perbedaan waktu pemberian kapsul yodium. Pada kelompok penderita gondok, kapsul yodium diperoleh 8 bulan yang lalu, sedangkan pada kelompok yang tidak menderita gondok memperolehnya 3 tahun yang lalu.

Berdasarkan nilai rata-rata tersebut terdapat gambaran bahwa gondok cenderung terjadi pada kandungan selenium dalam darah, selenium dalam air dan selenium dalam tanah yang lebih rendah. Keadaan ini sejalan dengan teori dan temuan sebelumnya, yang menyatakan bahwa kandungan selenium dalam darah, dalam air dan dalam tanah lebih rendah pada penderita gondok dibandingkan dengan yang tidak menderita gondok. Dari hasil uji statistik non parametrik, perbedaan rata-rata kandungan selenium baik dalam darah, tanah dan air berdasarkan kelompok tidak bermakna.

3.3 Hubungan kandungan seng dalam rambut dengan kejadian gondok

Rata-rata kandungan seng dalam rambut pada kelompok gondok sedikit lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok tidak gondok yaitu 100,24 ± 44,22 µg/l dan 103,45 ± 44,50 µg/l masing-masingnya. Dari hasil uji

Tabel 3.2 Hubungan Kandungan Selenium dalam Darah, Selenium dalam Air dan Selenium dalam Tanah dengan Kejadian Gondok

Unsur	B	S,E,	p	Exp(B)
Selenium darah	-0,008	0,015	0,612	0,992
Selenium air	-281,16	536,71	0,60	0,00
Selenium tanah	-21,815	40,10	0,59	0,00

Tabel 3.3 Hubungan Kandungan Seng dalam Rambut dengan Kejadian Gondok.

Unsur	Kelompok	Rata-rata µg/l	Std, Deviasi µg/l	p
Zn rambut	Gondok	100,24	44,22	0,820
	Tidak Gondok	103,45	44,50	

Tabel 3.4 Hubungan Kandungan Nitrat Darah dengan Kejadian Gondok

Unsur	Kelompok	Rata-rata µg/l	Std, Deviasi µg/l	p
Nitrat darah	Gondok	575,75	108,01	0,000
	Tidak Gondok	419,45	120,35	

3.2 Hubungan kandungan selenium dalam darah, selenium dalam air dan selenium dalam tanah dengan kejadian gondok

Rata-rata kandungan selenium dalam darah responden pada kelompok gondok 21,74 ± 19,19 µg/l dan pada kelompok yang tidak gondok rata-rata kandungan selenium 25,07 ± 22,94 µg/l. Rata-rata kandungan selenium dalam air 0,25 ± 0,55 µg/l dan 0,35 ± 0,67 µg/l masing-masingnya pada kelompok gondok dan tidak gondok sedangkan rata-rata kandungan selenium dalam tanah pada kelompok gondok 3,20 ± 7,29 µg/kg dan pada kelompok tidak gondok rata-rata kandungan selenium tanah adalah 4,60 ± 9,11 µg/kg.

statistik perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik. (Tabel 5.4). Dengan demikian kandungan seng dalam rambut tidak ada hubungannya dengan kejadian gondok.

3.4 Hubungan Kandungan Nitrat dalam Darah dengan Kejadian Gondok

Dari tabel 3.4 diperoleh hasil rata-rata kadar nitrat dalam darah di kelompok gondok lebih tinggi dari kelompok tidak gondok yaitu 575,75 ± 108,01 µg/l dan 419,45 ± 120,35 µg/l masing-masingnya. (p < 0,01).

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kandungan nitrat dalam darah dengan kejadian gondok. Hasil tersebut sejalan dengan

teori yang menyatakan bahwa kandungan nitrat darah yang tinggi akan dapat menyebabkan terjadinya gondok.

Untuk mendukung data tentang kandungan nitrat darah, dilakukan pemeriksaan kandungan nitrat dalam air dengan mengambil 5 subsampel dari setiap kelompok. Ternyata rata-rata kandungan nitrat dalam air juga lebih tinggi pada kelompok gondok dibandingkan dengan kelompok tidak gondok yaitu $111,6 \pm 22,98 \mu\text{g/l}$ berbanding $72,6 \pm 25,57 \mu\text{g/l}$ ($p < 0,05$). (Tabel 5.6)

Tabel 3.5 Hubungan Kandungan Nitrat dalam Air dengan Kejadian Gondok.

Unsur	Kelompok	n	Rata-rata $\mu\text{g/l}$	Std, Deviasi $\mu\text{g/l}$	p
Nitrat air (subsampel)	Gondok	5	111,60	22,98	0,041
	Tidak Gondok	5	72,60	27,57	

3.4 Faktor Determinan Unsur Runutan (EYU, Selenium Darah, Selenium Air, Selenium Tanah, Seng Rambut) dan Kandungan Nitrat Darah dengan Kejadian Gondok

Berdasarkan hasil analisis regresi logistik, dari faktor runutan yaitu EYU, selenium darah, selenium air, selenium tanah, seng rambut dan faktor kandungan nitrat darah dengan kejadian gondok, ternyata kandungan nitrat darah yang merupakan faktor determinan kejadian gondok ($p < 0,05$)

1. KESIMPULAN DAN SARAN

1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut:

- a. Ada hubungan nitrat darah dengan kejadian gondok daerah pantai. Tidak ada hubungan unsur runutan yodium urin, selenium darah, selenium air, selenium tanah dan seng rambut dengan kejadian gondok di daerah pantai Jawa Timur.
- b. Tidak ada hubungan makanan goitrogen dengan kejadian gondok di daerah pantai Jawa Timur.
- c. Tidak ada hubungan perilaku penggunaan garam dengan kejadian gondok di daerah pantai Jawa Timur.

2. Saran Keilmuan

- a. Perlu penelitian yang lebih mendalam untuk mengkaji dan menganalisis sumber dan cara pencemaran nitrat.
- b. Perlu penelitian mendalam secara biomolekuler tentang pengaruh nitrat terhadap metabolisme hormon tiroid.
- c. Perlu penelitian penetapan jumlah pupuk nitrat yang digunakan agar tidak mencemari tanah dan sumber air.
- d. Perlu penelitian batas normal kandungan nitrat darah orang Indonesia.

Praktis

- a. Mengingat pengetahuan masyarakat yang masih rendah tentang gondok dan dengan tingkat pendidikan yang juga rendah, perlu dilakukan penyuluhan yang sesuai dengan kemampuan masyarakat untuk memahaminya.
- b. Memberikan masukan kepada dinas pertanian, dinas perindustrian dan instansi terkait lainnya agar dapat mengatasi masalah pencemaran nitrat yang berasal dari pupuk tanaman.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agus Z, 1998, Survei Pemetaan GAKY di Propinsi Sumatera Barat, Kerjasama Dir.Bin.Gizi Masy. BinKesMas dengan Puslitbangkes Bogor.
2. Arnaud J, Malvy D, Richard (MJ, Faure H, Chaventre A, 2001, Selenium status in an iodine deficient population of the West Ivory Coast, J Physiol Anthropol Appl Human Sci Mar;20(2):81-4.
3. Badan Pusat Statistik, 2002, Statistik Potensi Desa, Jakarta.
4. Das SC, Isichei UP, Obekpa PO., 1998, Iodine deficiency disorders in preadolescent and adolescent children in Nigeria, West Africa. West Afr J Med;17(2):113-20.
5. Delange F. Hetzel B., 2001, The Thyroid and its Diseases, ICCIDD.
6. Departemen Kesehatan RI, 1998, Hasil Evaluasi Dampak Program Penanggulangan Gondok Endemik di Enam Propinsi.
7. Departemen Kesehatan RI, 2003, Final Report of Technical Assistance for Evaluation on Intensified Iodine Deficiency Control Project.
8. Dinas Kesehatan Kabupaten Lamongan, 2005, Pemetaan GAKY Kabupaten Lamongan.
9. Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Timur, 2005, Profil Kesehatan, Surabaya.
10. Djokomoeljanto R, 2001, Iodine Deficiency Disorders: Its Current Issues in Indonesia, UNDIP, Semarang.
11. Eskiocak S, Dundar C, Basoglu T, Altaner S, 2005, The effect of taking chronic nitrate by drinking water on thyroid functions and morphology, Department of Biochemistry, Trakya University, School of Medicine, Turkey,5(2):66-71.

12. Fordyce FM, Johnson CC, Navaratna UR, Appleton JD, Dissanayake CB, 2000, Selenium and iodine in soil, rice and drinking water in relation to endemic goitre in Sri Lanka, *Sci Total Environ* 18;263(1-3):127-41.
13. Ganong WF, 1983, *Fisiologi Kesehatan (Review of Medicine Physiology)* 9th ed., Lange Medical Publication Loas Altoa, California.
14. Gatseva P, Vladeva S, Pavlov K, 1998, Incidence of goiter among children in a village with nitrate contamination of drinking water, *Folia Med, Dept. of Hygiene and Ecology, Higher Medical Institute, Bulgaria*, 40(3):19-23.
15. Giray B, Hincal F, Tezic T, Okten A, Gedik Y, 2001, Status of Selenium and antioxidant enzymes of goitrous children is lower than healthy controls and nongoitrous children with high iodine deficiency, *Biol Trace Elem Res Summer*; 82(1-3):35-52.
16. Granner D K, 1997, *Hormon Tiroid*, dalam Buku Ajar Biokimia, EGC, hal. 547-550.
17. Halwani, J., Baroudi, BO., Wartel., M., 1999, Nitrate contamination of the groundwater of the Akkar Plain in northern Lebanon, *Universite libanaise, Faculte de sante publique, BP 246, Tripoli Sante*; 9(4):219-23.
18. Hekimsoy, Z, S. Biberoglu, G. Kirkali, N. Bicer and Z. Erbayraktar, 2004, Plasma selenium and urinary iodine in patients with goiter, *Trace Elements and Electrolytes, Medical Faculty, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey*, 21; 3 (145-149)
19. Johnson, C.C., 1996, Studies of selenium distribution in soil, grain, drinking water and human hair samples from the Keshan Disease belt of Zhangjiakou district, Henei Province, China. Technical Report WC/96/52, Nottingham, UK.
20. Lemeshow S, David W H Jr, Janelle K, Stephen KL, 1990, *Adequacy of Sample Size in Health Studies*, John Wiley & Sons, Chichester, p. 134.
21. O'Dell BL, 2000, Role of zinc in plasma membrane function, *J Nutr*; 130:1432S-1436S.
22. Oenzil F, Agus Z, 1995, *Prevalensi GAKY di Sumatera Barat, Survei data dasar GAKY di Propinsi Sumatera Barat*.
23. Pizzulli A, Ranjbar A, 2000, Selenium deficiency and hypothyroidism: a new etiology in the differential diagnosis of hypothyroidism in children, *Biol Trace Elem Res Dec*; 77(3):199-208.
24. Purwaningsih, S., 1998, *Studi kandungan selenium dan yodium makanan di daerah endemik dan non-endemik GAKY; Kaitannya dengan parameter status selenium dan yodium*, Tesis Program Pascasarjana IPB, Bogor.
25. Satoto, 2002, *Selenium dan Kurang Yodium*, *Jurnal GAKY Indonesia*, (1)1:33-42.
26. Thaha R, Djunaidi M Dachlan, Nurhaedar Jafar, 2001, *Analisis Faktor Resiko "Coastal goiter" dalam Kumpulan Naskah Pertemuan Ilmiah Nasional Gangguan Akibat Kurang Yodium (GAKY) 2001* editor Djokomoeljanto, dkk. Semarang, Badan penerbit Universitas Diponegoro.
27. Tajtakova M, et al., 2000, Nitrate contaminated drinking water from private wells has an impact on the size and functional state of the thyroid gland in schoolchildren, *Vnitr Lek, Slovenska Republika*, 46(11):743-4.
28. Wirjatmadi B, Merryana A. 1998. *Gambaran GAKY di Desa Pantai: Studi Kasus Anak Sekolah Dasar di Desa Bancar, Kecamatan Bancar, Kabupaten Tuban (Jawa Timur)*. *Forum Ilmu Kesehatan Masyarakat*, tahun ke XVII, No. 13-14 Januari-Juni 1998, hal 1-7.
29. WHO/UNICEF/ICCIDD. 1994. *Indicator for Assesing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization*. Geneva
30. Zaki A, dkk, 2004, *Impact of nitrate intake in drinking water on the thyroid gland activity in male rat*, *Tpxicol Lett, Universite Cadi Ayyad, Morocco*, 147(1):27-33.