

**DAMPAK DEFISIENSI IODIUM MATERNAL PADA PERSISTENSI DISFUNSI
NEUROPSIKOLOGIS ANAK USIA 12 TAHUN
(EFFECT OF MATERNAL IODINE DEFICIENCY ON THE PERSISTENCE OF NEUROLOGICAL
DYSFUNCTIONS IN CHILDREN AGED 12 YEARS)**

Basuki Budiman¹, Djokomoeljanto², Suharyo² dan Endang Ekowarni³

ABSTRACT

Study on the last effect of neuropsychologic dysfunction due to iodine deficiency during gestation is still scarce. This study is to confirm the persistence of neuropsychological dysfunctions at 12-year-old of children born from pregnant mothers with iodine deficiency in endemic iodine deficient area. The study is 13-year-cohort design. Iodine status (Total T4, TSH and UIE) of pregnant mothers at initial study, neonatal (TSH) and 12 year-old iodine status (FT4, TSH) are performed. Neurological dysfunction of infants is examined every 6 weeks until the child age is 24 months. Neuropsychological dysfunction of children 12 years of age such as minimal brain dysfunction and psychological battery of Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) are also administered. A screening to determine case and reference using is done using mini mental status examination (MMSE). Score MMSE of 28 or less are implemented as cases while others as reference. The relationship of neurological and cognitive dysfunction with both maternal iodine status and neurological dysfunction at 2 months of neonates age are elaborated. The persistency risk of neurological dysfunction at 12 years of age is 8% (95%ci: 1-15%). Maternal and neonatal iodine status (as indicated by TSH, T4) are the risk factors for the persistency at 12-years. However, delays of neurological development in two-month old infants are found as directly risk factors. Median Total IQ score for all participants are far lower than the lowest limit of normal range. A very significant difference ($p=0.000$) are found in Total IQ score between cases and references. Discrepancy analysis of IQV-IQP indicates brain lesions in subtle form, such as diadokhokinesis, praxis, memory, distractibility and lowered IQ score. Neuropsychological dysfunctions due maternal iodine deficiency are still persistence at 12 years. Maternal T4 during gestation is not only influences on the persistency but also impaires directly on the brain development of the progeny. Maternal TSH influences on neuropsychomotor development of infant only.

Keywords: *iodine deficiency, persistenci-neuropsychology, plasticity*

ABSTRAK

Penelitian tentang disfungsi neuropsikologis berkelanjutan karena defisiensi iodium semasa ibu mengandung masih jarang. Mengonfirmasi persistensi disfungsi neuropsikologis pada anak 12 tahun akibat defisiensi iodium maternal di daerah endemik defisiensi iodium. Rancangan penelitian ini kohor 13 tahun sejak janin. Status iodium maternal awal penelitian diukur dari total T4, TSH dan EIU. Disfungsi neurologis bayi/anak diperiksa setiap enam minggu sampai bayi/anak berusia 24 bulan dengan INFANT IB, sedangkan disfungsi neuropsikologis anak 12 tahun diperiksa dengan uji neuropsikologis Mini Mental Status Examination (MMSE). Anak dengan skor MMSE < 28 disebut kasus dan sebaliknya. Hubungan disfungsi neurologis dan kognitif anak dengan status iodium awal kehamilan dan disfungsi neurologis bayi pada usia 2 bulan di analisis. Persistensi disfungsi neuropsikologis anak pada usia 12 ditemukan dengan risiko sebesar delapan persen (95%CI:1-15%). Status iodium ibu dan neonatus dengan indikator TSH dan T4 merupakan faktor risiko persistensi disfungsi neurologis pada umur 12 tahun. Keterlambatan perkembangan neurologis pada usia dua bulan ditemukan sebagai faktor risiko langsung terutama *gangguan perkembangan tonus otot dan refleks postural*. Median Intelligent Qoutient (IQ)-Total semua partisipan di bawah batas rentang normal. Median IQ Total kasus lebih rendah rujukan ($p=0,000$). Analisis discrepanansi IQV-IQP mengindikasikan adanya lesi otak dalam bentuk 'halus', seperti diadokokinesis, praksis, memori, mudah beralih perhatian (*distractibility*) danrendahnya tingkat kecerdasan. Persistensi disfungsi neuropsikologis masih ditemukan pada usia 12 tahun. Defisiensi iodium maternal selama kehamilan dengan indikator (T4) terbukti secara langsung berpengaruh terhadap persistensi disfungsi neurologis dan kognisi anak pada usia 12 tahun, sedangkan TSH maternal hanya berpengaruh terhadap perkembangan neuropsikologis bayi. [Penel Gizi Makan 2012, 35(1): 23-33]

Kata kunci: *defisiensi iodium maternal, persistensi-neuropsikologis, plastisitas*

¹ Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Badan Litbangkes, Kemenkes R.I. Jl. Dr. Sumeru 63 Bogor

² Program Doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Diponegoro, Jl. Imam Bardjo SH No.5 Semarang

³ Fakultas Psikologi Universitas Gajahmada, Jl. Humaniora, Bulaksumur Yogyakarta
e-mail: basukibudiman@yahoo.com

PENDAHULUAN

Diperkirakan hampir dua miliar orang di dunia tidak cukup mengonsumsi zat gizi iodium, yang berisiko mengalami gangguan akibat kekurangan iodium (GAKI). Prevalensi defisiensi iodium dilaporkan terendah di Amerika (10,1%) dan tertinggi di Eropa (59,9%), sedangkan di Asia Tenggara sekitar 26 persen; Indonesia 11,1 persen. Defisiensi iodium berada di urutan ketiga risiko biologis & psikologis *modifiable* penyebab utama anak tidak mencapai potensinya secara penuh. Secara global, 39 juta bayi baru lahir berisiko mengalami kapasitas intelektual rendah akibat defisiensi iodium.¹⁻⁴

Konsekuensi GAKI yang terberat adalah cacat fungsi otak (*impaired brain function*). Spektrum GAKI adalah sesuatu yang kontinu, bukan seperti sisi mata uang atau hitam-putih (*all or none*). Di daerah defisiensi iodium banyak dijumpai gangguan neuropsikologis, termasuk di dalamnya visuo-spasial, *clumsiness*, *strabismus*, *nystagmus* dan gangguan motor minor.⁵ Defisiensi iodium awal kehamilan berakibat buruk terhadap neuropsikologis bayi yang dilahirkan dan kehidupannya di kemudian hari.⁶⁻¹¹ Defisiensi iodium semasa kehamilan juga meningkatkan risiko keguguran dan melahirkan bayi prematur. Risiko relatif (RR) disfungsi neuropsikologis sebesar 5,8; keguguran sebesar tiga kali (RR 3: CI 1,1-8,2) dan risiko melahirkan bayi prematur sebesar 1,8 kali (RR 1,8: CI 1,1-2,9).¹²⁻¹³

Konsentrasi tiroksin (T₄) yang rendah dan hormon tiotropin (TSH) yang meningkat dilaporkan merupakan faktor risiko bagi gangguan perkembangan neuropsikomotor dan defisit intelektual (IQ). Gangguan neuropsikologis (mental dan neurologis) tampak jelas setelah anak berusia 2,5 tahun dan gangguan motorik pada usia lima tahun.¹⁴⁻²³

Makalah ini menyajikan konsekuensi hipotiroksinemia pada kehamilan trimester II terhadap gangguan neuropsikologis pada anak saat berusia 12 tahun. Makalah ini merupakan bagian dari hasil penelitian longitudinal selama 13 tahun di Indonesia tentang konsekuensi defisiensi iodium pada ibu hamil terhadap gangguan neuropsikologis anak yang dilahirkan sampai anak tersebut berusia 12 tahun.

METODE

Penelitian dilaksanakan di Kecamatan Ngantang yang merupakan salah satu daerah endemis defisiensi iodium (DEDI) di

Kabupaten Malang. Penelitian dimulai dengan melibatkan ibu yang hamil kurang dari 20 minggu trimester ke-2. Perekrutan partisipan berlangsung selama enam bulan dan mencakup semua desa di wilayah Kecamatan Ngantang (13 desa). Pada akhir perekrutan, ibu hamil yang secara sukarela bersedia menjadi partisipan penelitian sebanyak 225 orang. Endemisitas defisiensi iodium dilakukan dengan melakukan pemeriksaan urine pada anak usia sekolah (6-12 tahun).

Pada awal penelitian, ibu hamil diperiksa kesehatan kehamilannya (tinggi fundus, tensi pembuluh darah, dan riwayat kehamilan) oleh bidan desa. Segera setelah diketahui umur kehamilan kurang dari 20 minggu, ibu hamil diambil contoh urine (5 mL) dan darah (3 mL) oleh teknisi laboratorium, diukur berat dan tinggi badan serta dicatat konsumsi makanan (*food-recall* 1 x 24 jam) dan keadaan sosioekonomi partisipan dalam kunjungan rumah oleh ahli gizi. Semua bidan desa dilibatkan dalam penelitian. Hormon tiotropin (TSH) dan tiroksin (T₄) serta kadar iodium dalam urine (EIU) diperiksa di laboratorium GAKI FK Universitas Diponegoro, Semarang. Hasil pemeriksaan laboratorium dibuka untuk diketahui setelah bayi yang dilahirkan berusia dua tahun.

Pengambilan *spesimen* (tetes) darah pada tumit dilakukan oleh teknisi laboratorium ketika bayi berusia 10-15 hari untuk pemeriksaan TSH dan T₄. Neuropsikomotor bayi (Juli 1997 hingga Januari 1998) diperiksa oleh neurolog (dokter spesialis saraf konsulen) setiap 6 minggu sampai bayi berusia 24 bulan.

Pemeriksaan neuropsikomotor berpedoman pada formulir "Infant Neurological International Battery (INFANTIB)". Cara ini lazim digunakan neurolog untuk mengukur perkembangan neuropsikomotor bayi. Perkembangan mencakup tonus otot, refleks primitif, dan refleks postural (keseimbangan) dengan interval waktu dua bulan. Pengukuran dilaksanakan dengan memeriksa perkembangan saraf bayi dari kepala berurutan sampai kaki. Hasil pemeriksaan dicatat dalam formulir INFANTIB di halaman pertama. Halaman berikutnya memuat cara penilaian setiap *item* yang diperiksa. Pemeriksaan terdiri dari 20 subtes yang disusun secara runtut menurut kemajuan perkembangan dari supinasi ke pronasi, posisi duduk, berdiri sampai posisi suspensi.

Abnormalitas yang ditemukan tidak dapat didiagnosis sebagai kecacatan

(disabilitas), terutama pada usia neonatal, tetapi sebagai risiko tinggi yang perlu mendapat perhatian.

Formulir INFANTIB mencakup pemeriksaan:

Postural refleks terdiri lima subtes, yaitu:

1. Body derotatif
2. Body rotatif
3. Sideway parachute
4. Backward parachute
5. Forward parachute

Primitive reflexes terdiri dari

1. Foot grasp
2. Tonic labyrinthine supine
3. Asymetric tonic neck reflex
4. Tonic labyrinthine prone
5. Positive support reaction (PSR)

Extrimitas tonus terdiri dari

1. Scarf sign
2. Heel to ear
3. Popliteal angle
4. Leg abduction
5. Dorsiflexion

Axial tonus

pull to sit

Tahun 2008, anak yang sudah berumur 12-13 tahun diperiksa aspek neurologis, psikologis dan hemotologis-nya. Pemeriksaan neurologis terdiri dari *minimal mental status examination* (MMSE) dan *minimal brain dysfunction* (MBD) atau disfungsi minimal otak (DMO).

Pengukuran psikologis anak 12 tahun dilakukan dengan menggunakan metode Wechsler III (WISC) oleh tim psikolog yang dipimpin oleh psikolog senior. Uji WISC mengandung subtes yang dapat mencerminkan potensi intelegensia anak dan mendeteksi gangguan disfungsi otak yang paling ringan (*minimal brain dysfunction*, MBD). Uji WISC mencakup uji potensi intelegensia verbal (*IQ verbal*) dan intelegensia performa (*IQ performance*). Kedua bagian uji tersebut berkaitan erat dengan fungsi hemisfer otak. Diskrepansi IQ verbal dengan IQ performa dapat mengindikasikan cacat (lesi) otak. Subtes

block design (rancangan balok) dari WISC baik (valid) untuk mengukur fungsi *visuo-spasial*. Lesi pada hemisfer kiri berpengaruh sedikit pada hasil uji. Hemisfer kiri adalah memori verbal auditorik jangka pendek dan memori *retrieval*. Subtes *Digit Span* (rentang angka) lebih kuat (*reliable*) dibandingkan dengan rancangan balok. Reliabilitas *symbol* (penyandian) setara dengan rentang angka. Kedua uji ini sering digunakan saling bergantian.³² Metode WISC yang digunakan dalam pemeriksaan ini telah disesuaikan dengan norma Indonesia.

Regresi logistik digunakan untuk menganalisis tingkat hubungan (rasio odd). Analisis survival juga dilakukan. Pemeriksaan neurologis dan psikologis dilakukan untuk mengetahui status fungsi neuropsikologis anak ketika berusia 12 tahun.

HASIL

Status Endemisitas Wilayah Kecamatan Ngantang

Status endemisitas daerah defisiensi iodium selama sepuluh tahun terakhir tidak berubah. Median ekskresi iodium dalam urine (EIU) anak sekolah pada tahun 2008 sebesar 110 µg/L (kuartil I-III 70-155 µg/L). Median EIU tidak berbeda dengan median EIU 1998 sebesar 102 (44-132) µg/L. Meskipun proporsi EIU di bawah 100 µg/L tidak berbeda, proporsi EIU kurang dari 50 µg/L turun secara signifikan (dari 27,8% tahun 1998 menjadi 17,6% tahun 2008; $p=0,04$).

Seperti diutarakan di depan, tiroksin maternal (T4m) pada awal kehamilan dan tirotropin neonatus (TSHn) mengindikasikan sebagai faktor risiko ketertundaan perkembangan neurologis bayi. Kedua parameter ini mempunyai OR (rasio odd) yang signifikan dengan hampir semua aspek refleks primitif, postural dan tonus. Hubungan parameter TSH maternal dan EIU maternal hampir semua tidak dapat terungkap. *Goiter maternal* berkaitan dengan perkembangan lanjut neurologis (Tabel 1).

Tabel 1
Risiko Disfungsi Neurologis Bayi bulan karena Defisiensi Iodium Maternal dan Neonatus

		Biokimia Ibu Hamil dan Neonatus (IV)					
No	Subtes Pemeriksaan Neurologis (DV)	TSH Maternal	TSH Neonatus	T4 Maternal	EIU Maternal	Goiter Maternal	Hb Maternal
1	<i>Hands closed/open</i>	1,75 ^{ns}	2,94 ^{**}	3,03 ^{**}	0,25 ^{ns}	1,72 ^{ns}	0,65 ^{ns}
2	<i>Scarf sign</i>	2,74 [*]	4,39 ^{**}	4,89 ^{**}	0,76 ^{ns}	1,72 ^{ns}	1,48 ^{ns}
3	<i>Heel to ear</i>	2,70 ^{ns}	2,18 [*]	3,17 ^{**}	0,60 ^{ns}	2,12	0,25
4	<i>Popliteal angle</i>	4,07 ^{ns}	1,58 ^{ns}	4,19 [*]	0,54 ^{ns}	2,41 ^{ns}	0,55 ^{ns}
5	<i>Leg abduction</i>	1,58 ^{ns}	3,04 ^{**}	1,99 ^{ns}	0,72 ^{ns}	2,60 ^{ns}	0,29
6	<i>Dorsiflexion of foot</i>	1,58 ^{ns}	4,16 ^{**}	1,89 ^{ns}	0,50 ^{ns}	2,58 [*]	0,28 ^{ns}
7	<i>Foot grasp ♦</i>	-	-	-	-	-	-
8	<i>Tonic labyrinthine sup ♦</i>	-	-	-	-	-	-
9	<i>Atnr ♦</i>	-	-	-	-	-	-
10	<i>Pull to sitting</i>	0,70 ^{ns}	6,23 ^{**}	7,50 ^{**}	0,27 ^{**}	1,79 ^{ns}	0,30 ^{ns}
11	<i>Body derotative</i>	1,51 ^{ns}	2,05 [*]	4,94 ^{**}	0,63 ^{ns}	2,87 ^{**}	0,35 ^{ns}
12	<i>Body rotative (9 bl)</i>	3,63 ^{ns}	1,82 ^{ns}	1,44 ^{ns}	1,86 ^{ns}	3,12 ^{ns}	0,24 ^{ns}
13	<i>All fours</i>	1,21 ^{ns}	3,22 ^{**}	6,08 ^{**}	0,31 ^{**}	2,19 ^{**}	0,24 [*]
14	<i>Tonic labyrinthine prone ♦</i>	-	-	-	-	-	-
15	<i>Sitting position ♦</i>	-	-	-	-	-	-
16	<i>Sideways parachute (6 bl)</i>	3,62 [*]	1,88 ^{ns}	7,69 ^{**}	0,90 ^{ns}	2,93 ^{**}	0,22 [*]
17	<i>Backward parachute (9 bl)</i>	1,16 ^{ns}	2,62 [*]	4,40 ^{**}	0,24 ^{ns}	5,83 ^{**}	0,42 ^{ns}
18	<i>Weight bearing ♦</i>	-	-	-	-	-	-
19	<i>Positive support reaction</i>	1,08 ^{ns}	1,15 ^{ns}	10,92 ^{ns}	-	-	0,09 ^{ns}
20	<i>Forward parachute (6 bl)</i>	1,40 ^{ns}	2,30 [*]	4,18 ^{**}	0,42 ^{**}	2,72 [*]	0,30 [*]

DV = dependent variable, variabel tergantung; IV = independent variable, variabel bebas

♦ kasus terlalu kecil (<3%), tidak bisa diolah; ^{ns} tidak berbeda; ^{*} berbeda pada taraf <0,05; ^{**} berbeda pada taraf <0,01

Keterangan Tabel:

Tabel di atas, mengungkapkan bahwa defisiensi iodium semasa kehamilan (yang ditengarai oleh TSH atau TT4) berpengaruh terhadap tonus (ekstremitas dan axial) dan refleks postural. **Parameter yang terbaik adalah Tiroksin maternal** sebelum trimester III dan TSH neonatus. Goiter pada ibu hamil berkaitan erat dengan kemampuan refleks postural yang hanya bisa diukur pada enam-bulan kedua usia bayi.

Hubungan Persistensi dengan Defisiensi Iodium Maternal

Gangguan neuropsikologis anak pada usia 12 tahun diperiksa secara neurologis dan diuji psikologis (dengan metode Wechsler III). Hasil pemeriksaan neurologis anak pada usia 12 tahun menunjukkan bahwa proporsi gangguan neurologis spesifik sebesar 51,3 persen, terutama memori verbal, pemusatan perhatian, bahasa. Gangguan proporsi neurologis minor ditemukan sebesar 18,8 persen, terutama gerak koordinasi yang menyilang garis tengah tubuh; gangguan neuro-krani (audio) 5,0 persen; gangguan neuro-motorik (hiporefleksi, hiperrefleksi) sebesar 30,6

persen; dan gangguan neuro-sensoris sebesar 3,8 persen.

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis logistik berbagai indikator defisiensi iodium, baik maternal maupun bayi, terhadap persistensi gangguan neurologis anak 12 tahun. OR TSHn ada yang bersifat protektif (<1,0, yaitu 0,883) dan ada yang berisiko buruk (>1,0, yaitu 1,035) terhadap persistensi gangguan neurologis anak 12 tahun. Oleh karena itu, pada penelitian ini TSHn dikatakan tidak berpengaruh (p=0,266) terhadap persistensi gangguan neurologis. Demikian pula indikator defisiensi iodium lainnya; TSH maternal (TSHm, p=0,415), kadar tiroksin total maternal (T4₉₆, p=0,756), UEI maternal (UEI_{bumil},

$p=0,949$). Tiroksin maternal menjadi indikator defisiensi iodium karena kemampuan alat pada waktu itu (tahun 1996) belum dapat mendeteksi free T4 (fT4).

Dari observasi ini terlihat jelas bahwa defisiensi iodium maternal (dengan indikator TT4) dan neonatus (dengan indikator TT4)

bukan faktor risiko persistensi disfungsi neurologis pada anak usia 12 tahun. Hasil analisis regresi logistik tidak menunjukkan OR yang signifikan untuk setiap parameter status iodium maternal dan neonatus terhadap persistensi gangguan neurologis (Tabel 2).

Tabel 2
Risiko Defisiensi Iodium Maternal terhadap Persistensi

	B	SE	Wald	df	Sig.	OR	95,0% CI OR	
							Batas Bawah	Batas Atas
TSHn	-0,045	0,041	1,239	1	0,266	0,956	0,883	1,035
TSHm_96	0,079	0,097	0,664	1	0,415	1,083	0,894	1,310
T4_96	-0,002	0,006	0,096	1	0,756	0,998	0,986	1,010
UEI_bumil	0,000	0,003	0,004	1	0,949	1,000	0,994	1,005
Konstan	0,287	0,874	0,108	1	0,743	1,332		

Tabel 2 menunjukkan bahwa status iodium maternal pada usia kehamilan sebelum 20 minggu dan status TSH neonatus bukan faktor risiko persistensi disfungsi neurologis pada anak saat berusia 12 tahun.

Pada pemeriksaan psikologis pada anak usia 12 tahun diketahui bahwa median skor IQ tetap (76; 72-79) di bawah rentang normal (90-110), dan terdapat perbedaan yang sangat signifikan ($p=0,000$) antara median IQ kasus (69; 65-73) dan rujukan 85 (81-90). Hal ini konsisten dengan penelitian-penelitian terdahulu, skor IQ anak di daerah defisiensi iodium lebih rendah. Kadar tiroksin maternal trimester II berkorelasi dengan kemampuan anak menyelesaikan tugas menyandi (*symbol*) dan merancang balok. Makin rendah kadar tiroksin, semakin tinggi risiko gagal menyelesaikan tugas. Rancangan balok dan menyandi merupakan subtes psikologi yang bebas dari stimulasi lingkungan. Dua subtes ini menggambarkan kemampuan otak mengolah informasi.

Analisis hasil pemeriksaan psikologis dapat menunjukkan gangguan neuropsikologis karena cacat otak. Diskrepansi IQ Verbal dengan IQ Performance (V-P) dapat mengindikasikan

lesi pada otak dan rerata beda (absolut) V-P sebesar 10 poin dengan proporsi ($V-P \geq 12$) mencapai 39,2 persen. Analisis subtes psikologis mengungkapkan bahwa TSH, baik TSH maternal trimester II dan TSH neonatus, merupakan faktor risiko subtes aritmatika dan perbendaharaan kata (*vocabulary*). TSH maternal berkaitan dengan rentang angka ($p=0,01$); tiroksin maternal berkaitan dengan rancangan balok ($p=0,04$) dan simbol ($p=0,01$). Hasil ini mengantarkan pada kesimpulan terdapat lesi di hemisfer kiri. Analisis subtes psikologi juga mengindikasikan bahwa rendahnya skor IQ berkaitan dengan stimulasi lingkungan, termasuk pendidikan di sekolah, keterungkungan budaya setempat. Hal ini menyebabkan anak kurang motivasi (perhatian) memperoleh informasi baru dan potensi anak tidak berkembang secara maksimal. Oleh karena itu, defisiensi iodium selama kehamilan berdampak pada kognisi anak yang dilahirkan (Tabel 3).

Tabel 3
Korelasi Subtes Psikologi dengan Biokimia Partisipan

		Biokimia Anak 12 tahun				Neo-natus	Ibu Hamil Trimester II	
		TSH-12 μUI/mL	fT4 pg/L	Hb g%	Ft	TSH-N μUI/mL	TSH-M μUI/mL	T4-M ng/dL
		65	65	65	65	70	72	72
Informasi	r-pearson	-0,13	-0,13	-0,17	-0,16	0,20	0,26	-0,11
	p	0,29	0,28	0,16	0,22	0,10	0,03*	0,36
Pengertian	r-pearson	-0,13	-0,14	-0,17	-0,15	0,24	0,30	-0,13
	p	0,29	0,28	0,18	0,25	0,05*	0,01*	0,27
Aritmatika	r-pearson	-0,23	-0,23	-0,29	-0,29	0,27	0,21	-0,16
	p	0,07	0,06	0,02*	0,02*	0,02*	0,08	0,19
Persamaan	r-pearson	-0,12	-0,12	-0,15	-0,14	0,34	0,14	0,00
	p	0,36	0,33	0,23	0,28	0,00**	0,25	0,98
Perbendaharaan	r-pearson	-0,28	-0,29	-0,25	-0,24	0,24	0,33	-0,06
	p	0,02*	0,02*	0,04*	0,06	0,04*	0,00**	0,59
Rentang angka	r-pearson	-0,10	-0,09	-0,09	-0,07	0,10	0,30	-0,04
	p	0,45	0,47	0,47	0,60	0,43	0,01*	0,72
Melengkapi gambar	r-pearson	-0,08	-0,08	-0,06	-0,05	0,05	0,21	-0,21
	p	0,53	0,55	0,66	0,69	0,66	0,08	0,07
Mengatur gambar	r-pearson	-0,26	-0,27	-0,21	-0,21	0,13	0,07	-0,12
	p	0,04*	0,03*	0,10	0,10	0,29	0,55	0,32
Rancangan balok	r-pearson	-0,09	-0,09	-0,11	-0,11	0,21	0,17	-0,25
	p	0,50	0,49	0,37	0,37	0,08	0,16	0,04*
Merakit objek	r-pearson	-0,15	-0,16	-0,09	-0,08	0,10	0,25	-0,07
	p	0,22	0,22	0,48	0,51	0,39	0,03*	0,54
Sandi/symbol	r-pearson	-0,20	-0,20	-0,23	-0,25	0,19	0,22	-0,29
	p	0,11	0,10	0,06	0,05**	0,12	0,07	0,01**
Mazes	r-pearson	0,03	0,03	-0,10	-0,11	0,14	0,10	-0,07
	p	0,84	0,84	0,41	0,37	0,26	0,42	0,55

Hasil olah korelasi Pearson. ** signifikan pada taraf 0,01; * pada taraf 0,05

Keterangan: Tabel 3 mengungkapkan bahwa *status iodium* anak 12 tahun (dengan indikator TSH₁₂ dan fT4), status iodium neonatus (dengan indikator TSH_n) dan ibu hamil trimester II (dengan indikator TSH_m dan T4_m) berkaitan dengan kapasitas intelektual anak 12 tahun, terutama dengan kemampuan verbal. Pada penelitian ini, parameter biokimia yang berkaitan dengan subtes kapasitas kognisi adalah TSH, baik TSH maternal trimester II maupun TSH neonatus.

Hubungan Persistensi dengan Disfungsi Reflek Postural, Primitif dan Tonus Ektimitas/ Axial

Secara global, ada peluang keterlambatan perkembangan neurologis saat bayi sangat kecil (8%; 1-15%) untuk menetap hingga berusia 12 tahun. Hasil

analisis secara terpisah antara tonus dan refleks mengindikasikan bahwa perkembangan tonus yang tertunda berisiko lambat terkoreksi sebesar 19 persen (2-38%) dan perkembangan refleks yang tertunda 11 persen (1-23%) (Tabel 4).

Tabel 4
Risiko Disfungsi Neurologis pada Usia 12 tahun karena Disfungsi Neurologis pada Usia 2 bulan

		Disfungsi Neurologis pada usia 12 tahun (IV)			
No	Subtes Pemeriksaan Neurologis (DV)	OR	Batas Bawah	Batas Atas	P
	Tonus ekstremitas				
1	Hands closed/open	2,79	1,24	6,27	0,013
2	Scarf sign	2,31	1,12	4,78	0,024
3	Heel to ear	2,63	1,09	6,33	0,030
4	Popliteal angle	1,82	0,30	11,21	0,51
5	Leg abduction	3,26	1,18	8,99	0,02
6	Dorsiflexion of foot	-	-	-	-
7	Foot grasp (9)	-	-	-	-
8	Tonic labyrinthine sup_6	-	-	-	-
9	Atnr_6	0,41	0,07	2,28	0,31
10	Pull to sitting	2,79	1,30	6,00	0,009
11	Body derotative_4	-	-	-	-
12	Body rotative (9 bl)	-	-	-	-
13	All fours	2,76	1,35	5,67	0,006
14	Tonic labyrinthine prone9	-	-	-	-
15	Sitting position□	1,86	0,84	4,12	0,25
16	Sideways parachute (6 bl)	0,39	0,18	0,83	0,015
17	Backward parachute (9 bl)	2,96	1,13	7,71	0,027
18	Weight bearing□	2,23	0,98	5,10	0,06
19	Positive support reaction	-	-	-	-
20	Forward parachute (6 bl)	1,45	0,69	3,05	0,329

Keterangan: DV = Dependent Variabel; IV = Independent Variabel

Tonus yang berisiko adalah tonus ekstremitas, yaitu *scarf sign* yang memberikan risiko sebesar 2,31 kali (1,12-4,78); *heel to ear* 2,63 kali (1,09-6,33); dan pronasi (*all fours*) 2,76 kali (1,35-5,67). Refleks postural yang muncul berisiko 'lambat' mengalami perbaikan adalah *sideways parachute* dan *backward parachute*, yang masing-masing berisiko sebesar 0,39 kali (0,18-0,83) dan 2,96 kali (1,13-7,71).

BAHASAN

Dari hasil pemeriksaan neurologis akibat defisiensi iodium maternal terungkap bahwa disfungsi neurologis masih ada, baik disfungsi neoromotor, neurominor dan neurospesifik. Hasil pemeriksaan psikologis juga mengungkapkan kelemahan dalam aritmatika, bahasa dan menulis. Hal ini merujuk pada gangguan fungsi hemisfer kiri, khususnya memori jangka pendek dan kemampuan verbal. Hasil pemeriksaan psikologi menunjukkan OR menurun dengan signifikan pada pencapaian skor aritmatika,

informasi, pengertian dan persamaan. Hal ini menunjukkan adanya hambatan transformasi, diseminasi dan difusi informasi karena lingkungan yang tidak mendukung perkembangan kemampuan verbal. Pengetahuan baru tidak mungkin diperoleh dari orangtua yang menderita kretinisme, sementara televisi dan listrik sebagai sarana pendukung sumber pengetahuan baru masih merupakan barang yang sangat mewah. Penelitian DeLong³² dan Martinez-Galan²¹ mendukung hasil penelitian ini, yang menyatakan bahwa kecacatan otak di kawasan neokorteks serebral, ganglia basal, termasuk striatum dan hippocampus, berakibat pada disfungsi seperti yang dihasilkan dalam penelitian ini. DeLong⁶ menyatakan kawasan somatosensori korteks dan *hippocampus* adalah kawasan fungsi kognitif yang sangat rentan terhadap defisiensi iodium. Daerah penelitian yang masih endemis defisiensi iodium memungkinkan ibu hamil berisiko tinggi mengalami hipotiroidisme dan janin cacat perkembangan otak.^{8,21}

IQ Total anak dalam penelitian ini sangat rendah, bahkan lebih rendah daripada yang ditemukan Vermiglio³³ di Italia. Anak tersebut lahir di daerah defisiensi iodium serta dari ibu yang hipotiroidsinemia pada awal kehamilannya dan menderita ADHD (IQ Total=88), sedangkan IQ anak yang tidak menderita ADHD sebesar 99. Haddow²⁰ melaporkan bahwa 15 persen anak yang lahir dari ibu hipotiroidsinemia mempunyai skor IQ kurang dari 85 dibandingkan dengan rujukannya (5-19%). Defisiensi iodium menyebabkan skor IQ rendah³⁴ dan hipotiroidsinemia ibu hamil merupakan faktor risiko bagi hambatan perkembangan saraf (*neurodevelopment*).³⁵

Penelitian ini juga menemukan TSH maternal dan TSH neonatus berkaitan erat dengan subtes kemampuan verbal dan performa. Pencapaian skor sub-tes WISC sangat rendah (23,77). Rata-rata (median) kemampuan verbal lebih rendah daripada kemampuan kinerja (*performance*) dan skor keduanya rendah. Keadaan ini konsisten dengan perkembangan otak yang terlambat di daerah penelitian, sesuai dengan hasil analisis diskrepansi V-P yang berkaitan dengan lesi otak hemisfer kanan (temporofrontal).

Hipotiroidsinemia pada awal kehamilan berpengaruh terhadap fungsi sinaptik dan *spatial learning*, yang terletak pada *hippocampus*.³⁶ Kecacatan sel saraf dan miskinnya stimulasi sosiopsikologis merupakan faktor risiko kesulitan belajar (*disability learning*) dan kurang gairah untuk mencapai prestasi (*lowered achievement motivation*) anak di daerah defisiensi iodium.³⁷

TSH maternal dan TSH neonatus mempunyai korelasi dengan tonus dan refleks primitif.²⁴ Banyak penelitian lain yang mengungkapkan hal tersebut.^{5,22,34,38,39} Sudah dipastikan bahwa gangguan ringan *insufisiensi thyroid hormone* (ITH) pada manusia menyebabkan gangguan faal neuropsikologis khusus, tergantung dari kapan mulai defisiensi dan beratnya defisiensi. Apabila terjadi di awal kehamilan akan menghasilkan *visual attention*, *visual processing* (termasuk strabismus), *visuospatial skills*, dan *slower response speeds* dan *finemotor deficits*. Apabila ITH terjadi postpartum, yang mencolok ialah *memory skills*, masalah bahasa.^{21,43} Akhir-akhir ini ditemukan transporter membran yang membawa hormon tiroid memasuki membran sel, salah satunya *monocarboxylate transporter 8* (*human MCT8*), yang secara fisiologis amat penting.

MCT8 dan MCT10 spesifik untuk transpor iodotironin, dengan afinitas tinggi terhadap T3 dibanding T4. T4 ditransportasikan oleh MCT8 dan OATP14 (*Na⁺-independent organic anion transporting polypeptides 14*) ke dalam astrosit dan dikonversi menjadi T3 dan mencapai cairan interstisial otak. T3 ditransportasikan utamanya ke neuron lewat MCT8 dan telah terindikasi, yaitu MCT8 suatu protein transmembran.^{22,41-42}

Pada penelitian ini dieksplorasi kembali dengan metode yang berbeda dan ditemukan tiroksin total (bukan TSH maternal dan bukan TSH neonatus) yang lebih banyak berpengaruh terhadap disfungsi neurologis bayi.²⁵ Djokomoeljanto⁴⁴ menjelaskan bahwa TT4 awal kehamilan yang berpengaruh terhadap disfungsi neurologis bayi. Di samping itu, tidak semua tonus ekstremitas terpengaruh. Pada penelitian ini ditemukan *scarf* dan *heel to ear* pada tonus dan *parachute* pada reflek postural yang terutama terpengaruh oleh tiroksin. TSH neonatus terutama berpengaruh terhadap tonus, termasuk tonus aksial.

Jika parameter defisiensi iodium maternal dan neonatus berisiko terhadap disfungsi neurologis bayi, ternyata tidak berkaitan dengan disfungsi neurologis pada usia 12 tahun. Namun, sebagian disfungsi neurologis bayi ini berisiko persisten pada usia 12 tahun. Analisis lebih dalam menunjukkan, disfungsi tonus ekstremitas dan aksial lebih berisiko dibandingkan dengan reflek postural. Disfungsi ini diduga berkaitan dengan disfungsi neuropsikologis halus (*diadokinesis*, praksis, memori, *distractibility*) pada usia 12 tahun. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa defisiensi iodium maternal pada awal kehamilan secara tidak langsung berpengaruh terhadap persistensi disfungsi neurologis pada anak 12 tahun.

Kawasan otak tertentu mempunyai sensitivitas terhadap hormon tiroksin yang berbeda. Kawasan yang dikenal sensitif antara lain korteks visual dan auditori. Penelitian ini menemukan penurunan proporsi strabismus. Pada anak usia 2 tahun sekitar 19 persen dan pada usia 12 tahun tersisa 2,5 persen. Hilangnya disfungsi reflek primitif, *catched up* motor kasar pada usia 6 bulan, dan tidak memburuknya disfungsi neurologis yang ditemukan pada bayi adalah suatu tanda plastisitas. Hal ini merupakan salah satu bukti terjadinya plastisitas dan sekaligus menjelaskan mengapa defisiensi iodium maternal tidak tampak berkaitan dengan persistensi disfungsi neurologis pada usia 12 tahun.

KESIMPULAN

Disfungsi neuropsikologis anak pada usia 12 tahun yang dilahirkan dari ibu yang menderita gangguan defisiensi yodium intra-uterin masih ada.

Peluang ditemukannya disfungsi motorik 2,5 kali dan juga disfungsi neurologis minor dan neurologis spesifik.

Defisiensi iodium maternal juga berpengaruh pada kognisi, tetapi tidak terbukti sebagai faktor risiko disfungsi neurologis usia 12 tahun. Defisiensi iodium maternal (ditengarai oleh TSH, T4, UIE dan goiter) berpengaruh terhadap disfungsi neuropsikologis bayi usia 2 bulan dan disfungsi neuropsikologis bayi usia 2 bulan ini (*scraf sign, heel to ear, sideways parachute, backward parachute*) dan persisten sebagai disfungsi neuropsikologis halus (*diadokinesis, praksis, memori, distractibility*) pada usia 12 tahun. Di sini terlihat persistensinya.

Beberapa gejala dan tanda neuropsikologis menghilang dengan bertambahnya usia; mungkin di sini terjadi perubahan plastisitas yang menguntungkan.

SARAN

Agar hasil penelitian ini bermanfaat, maka dibuat saran sebagai berikut:

1. Untuk ibu hamil sebelum umur kehamilan 20 minggu, perlu diperiksa T4 dan TSH untuk mencegah gangguan neonatus dan gangguan persistensi di usia 12 tahun.
2. Defisiensi iodium menyebabkan kognisi anak rendah, terutama kemampuan verbal, dan tergolong berkebutuhan khusus. Oleh karena itu diusulkan di daerah yang berisiko tinggi didirikan sekolah dengan kurikulum yang diperkaya (terutama keterampilan) dan pendekatan yang tepat (dengan pengajaran yang menggunakan lebih banyak audio-visual) untuk mencapai wajib belajar sembilan tahun. Saran ini ditujukan terutama kepada Kementerian Pendidikan Nasional, khususnya Dirjen Pendidikan Dasar dan Menengah, Pemerintah Daerah dan Kementerian Kesehatan.
3. Ibu hamil merupakan segmen populasi yang paling krusial dalam penanggulangan defisiensi iodium. Oleh karena itu, pemantauan garam beriodium untuk konsumsi rumah-tangga, pemantauan status iodium (hormon tirotropin, TSH) ibu hamil

muda (sebelum trimester ketiga) dan perempuan calon pengantin perlu dilaksanakan untuk menyelamatkan kelompok generasi yang hilang. Pemeriksaan TSH dapat dilakukan dengan tetes darah pada kertas saring dengan spesifikasi tertentu.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis sangat berterimakasih yang tak terhingga atas bantuan para neurolog Universitas Diponegoro terutama dr. Dani Rahmawati, SpS (K), beserta dr Ani Yulianti dan dr Hamidah, para psikolog Universitas Daarul Ulum, Jombang, yang terdiri dari Drs. M Farid, MSi (Dekan Psikologi), Dra. Herrin Triwahyuni, MSi, Dra. Denok Wigati, MSi, Nailatu Fauziyah, SPsi, MSi, Lilik Dwi Haryanto, SPsi, Yuli Puji Rahayu, SPsi, Zuli Ekawati, SPsi. Rasa terimakasih yang tak terhingga saya sampaikan kepada Sri Hapsari SP, SGz, Intan Agustina, SGz dan Puspita Arum, SGz. Pengambilan contoh darah dan analisis hematologi tidak lepas dari jasa Rosmala Dewi, MSi dan Ratna Manurung, SSi, analis kimia dari Bogor. Farida Martiyaningsih, dari Laboratorium GAKI UNDIP Semarang

Tidak lupa saya sampaikan terimakasih kepada kepada Dinas Kesehatan Kabupaten Malang teristimewa kepada Kepala Puskesmas Ngantang dr. Sugiatmoko, yang telah membantu baik sejak 1995-1998 sampai 2008, beserta para bidan yang berpartisipasi penelitian, kepada staf Puskesmas Ngantang yang memberikan dukungan untuk kelancaran penelitian. Kepada handai taulan yang tidak saya sebutkan satu per satu saya sangat berterimakasih atas bantuannya.

RUJUKAN

1. Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 24(1): 29-38.
2. De Benoist B, McLean E, Andersson M, Roers L. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. *Food Nutr Bull*. 2008; 29(3): 195-202.
3. Andersson M, de Benoist B, Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: salt iodisation and iodine status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 24(1): 1-11.

4. United Nations System on Standing Committee on Nutrition (SCN). *5th Report on the World Nutrition Situation: Nutrition for Improved Development Outcomes*. Geneva: SCN, 2004.
5. McFaul R, Dorner S, Bret EM, Grant DB. Neurological abnormalities in patients treated for hypothyroidism from early life. *Arch Dis Child*. 1978; 53: 611-9.
6. DeLong GR. Effects of nutrition on brain development in humans. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57(suppl): 286S-90S.
7. Glinoe D and Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid*. 2000; 10(10): 871-87.
8. Djokomoeljanto R. Fisiologi Kelenjar Tiroid. Dalam: Djokomoeljanto R, editor. *Buku Ajar Tiroidologi Klinik* Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2007. p 11-52.
9. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*. 2001; 77: 217-20.
10. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(suppl): 668S-72S.
11. Zimmermann MB. Preface. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 24(1): vii.
12. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, *et al*. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(2): 239-45.
13. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development: current perspectives. *Endocr Rev*. 1993; 14(1): 94-106.
14. Ausó E, Lavado-Autric R, Cueva E, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology*. 2004; 145(9): 4037-47.
15. Hume R, Simpson J, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Williams FL, *et al*. Human fetal and cord serum thyroid hormones: development trends and interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(8): 4097-103.
16. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe MdC, Escobar del Rey F, Berbel P, *et al*. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1073-82.
17. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ, *et al*. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59(3): 282-8.
18. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(11): 3975-87.
19. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(6): 2349-53.
20. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, *et al*. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999; 341(8): 549-55.
21. Martinez-Galán JR, Pedraza P, Santacana M, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A. Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of rat fetus. *J Clin Invest*. 1997; 99(11): 2701-9.
22. Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol*. 2004; 16: 809-18.
23. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. "Consequences of iodine deficiency for brain development". In: Morreale de Escobar G, de Vijlder JJM, Butz S, Hostalek U, editors. *The Thyroid and Brain*. Stuttgart, Germany: Schattauer, 2003. p 33-56.
24. Hartono B, Djokomoeljanto R, Njiokiktjien C, Veerman AJP, de Sonnevile L. The influence of iodine

- deficiency during pregnancy on child neurodevelopment 0-24 months of age in East Java, Indonesia. *Neurology Asia*. 2005; 10: 113-24.
25. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982.
26. Gordis L. *Epidemiology*. 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
27. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK. *Adequacy of Sample Size in Health Studies*. Singapore: John Wiley & Son on behalf of the WHO; 1993.
28. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, eds. *Applied Regression Analysis and Other Multivariate Methods*, 2nd ed. Boston: PWS-Kent Publishing, 1988.
29. Kleinbaum DG. *Logistic Regression: A Self-Learning Text*. New York: Springer-Verlag, 1994.
30. Groth-Marnat G. Introduction. In: *Handbook of Psychological Assessment: with WAIS-III Supplement*, 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 1999.
31. DeLong GR. Observations on the neurology of endemic cretinism. In: DeLong GR, Robbins J, Condliffe PG, eds. *Iodine and the Brain*. New York: Plenum Press, 1989. p 231-8.
32. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of the mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: A possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(12): 6054-60.
33. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: Do they really Differ? *Pediatrics* 2005; 115(1): e52–e7.
34. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006; 117(1): 161-7.
35. Opazo MC, Gianini A, Pancetti F, Azkcona G, Alarcón L, Lizana R, et al. Maternal hypothyroxinemia impairs spatial learning and synaptic nature and function in the offspring. *Endocrinology*. 2008; 149(10): 5097-106.
36. Tiwari BD, Godbole MM, Chattopadhyay N, Mandal A, Mithal A. Learning disabilities and poor motivation to achieve due to prolonged iodine deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63(5): 782-6.
37. Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Millepiedi S, et al. Neuropsychological follow-up in early-treated congenital hypothyroidism: A problem-oriented approach. *Thyroid*. 2000; 10(3): 243-49.
38. Rovet J. Neuropsychological follow-up of early-treated congenital hypothyroidism following newborn screening. In: Morreale de Escobar G, de Vilijder J, Butz, Hostalek, eds. *The Thyroid and Brain*. Stuttgart Germany: Schattauer, 2003. p 242-58.
39. Anderson GW. Thyroid hormone and cerebellar development. *Cerebellum* 2008; 7(1): 60-74.
40. Suzuki T, Abe T. Thyroid hormone transporters in the brain. *Cerebellum*. 2008; 7(1): 75-83.
41. Thompson CC, Potter GB. Thyroid hormone action in neural development. *Cerebral Cortex*. 2000; 10(10): 939-45.
42. Djokomoeljanto R. Perkembangan Pemahaman Dampak Gangguan Akibat Kurang Iodium (GAKI). In: Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD, Nugroho KH, editors. *The 2nd Thyroidology Update*. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2009. p 1-40.