

**EFEK STATUS TIROKSINEMIA MATERNAL TERHADAP TONUS DAN REFLEK BAYI:
Studi kohor di daerah endemik deficiency iodium**

Basuki Budiman¹

¹Pusat Penelitian dan Pengembangan Gizi dan Makanan, Bogor

ABSTRACT

**THE EFFECT MATERNAL THYROXINEMIA TO MUSCLE TONES AND REFLEXES OF THE
NEW BORN: A Cohort study in endemic iodine deficiency**

Studies have shown that iodine deficiency during pregnancy has adverse effects on brain development of the new born and some period thereafter. However, study on the effect of thyroxinemia during trimester II to muscle tones and primitive reflexes of the infant in human is scarce. The objective of the study is to determine the association of the thyroxinemia during second trimester of pregnancy on neuropsychomotor development of new born. Enrollment of participants, namely pregnant mothers start in trimester II and measured periodically every month until delivered. The mothers were examined their health. Neurological examination of new born was also conducted every month until 24 months old. The study revealed that maternal thyroxinemia during trimester II significantly associated with muscle tones and primitive reflexes of new born (OR: 5.61 (2,32-13.52) $p=0,000$), however maternal TSH, EIU and Hb did not show the relationship. The neonatal TSH and maternal goiter showed the relationship significantly OR: 2,25 (1,12-4,56) $p=0,025$ and OR 2,84 (1,56-5,20) $p=0,001$ respectively, but not for reflex of leg abduction dan foot dorsilation of the new born. The effect seem to continue along with the increasing infant's age.

Keywords: maternal thyroxinemia, primitive reflex, TSH, UIE, Hb, Odd Ratio

PENDAHULUAN

Dampak utama dan yang terpenting dari gangguan akibat kurang iodium (GAKI) adalah cacat fungsi otak (*impaired brain function*)¹. Dampak ini dapat tidak terpulihkan tetapi dapat dicegah^{2, 3, 4}. Spektrum GAKI yang dikenal luas oleh masyarakat adalah pembesaran kelenjar tiroid (gondok), namun spektrum GAKI bukanlah sesuatu 'all or none'.

GAKI pada penduduk di daerah defisiensi iodium dapat terjadi pada setiap tahap kehidupan, dari janin, bayi, anak hingga orang dewasa. Penelitian yang mengarah pada dampak defisiensi iodium terhadap abnormalitas mental atau neurologis banyak dilakukan^{5,6,7}. Abnormalitas mental atau neurologis akibat defisiensi iodium kini menjadi perhatian utama dalam pencegahan GAKI, sekaligus mengubah anggapan bahwa dengan prevalensi kurang dari lima persen untuk gondok dan atau ekskresi iodium dalam urin (EIU) di bawah 100 µg/L, maka masalah

GAKI sudah selesai. Parameter yang mengindikasikan ancaman GAKI pada tahap awal adalah hipotiroksinemia pada awal kehamilan (terutama pada minggu ke 8-13 atau trimester II umur kehamilan) tanpa memperhatikan apakah pada ibu tampak tanda-tanda klinis hipotiroidisme atau tidak. Oleh karena itu, tujuan penanggulangan GAKI bukan eliminasi gondok, tetapi tercegahnya cacat fungsi otak^{8,9,10,6,11,12}.

Cacat fungsi otak karena defisiensi iodium dapat mencapai 30 persen penduduk³. Cacat fungsi otak ini sukar dikenali oleh orang awam. Penduduk yang tinggal di daerah defisiensi iodium walaupun tampak normal namun belum tentu normal^{13,14}. Proporsi abnormalitas mental yang berkaitan dengan GAKI, pada tahun 1990-an diperkirakan diderita oleh sekitar 43 juta penduduk dunia terutama yang tinggal di daerah endemik defisiensi iodium. Jumlah ini termasuk dalam 1,989 milyar ($\pm 30\%$) penduduk yang menderita defisiensi iodium^{15,16,17,18}.

Indonesia merupakan salah satu negara yang endemis defisiensi iodium. Besar masalah defisiensi iodium di Indonesia pada tahun 1980-1982 diperkirakan 37.2 dan menurun menjadi 9.8 persen pada tahun 1998. Tahun 2003: 11,1 persen. Penurunan besar masalah defisiensi iodium merupakan hasil kerja keras para pemangku-kepentingan penanggulangan GAKI. Namun rendahnya proporsi pembesaran kelenjar tiroid maupun proporsi ekskresi iodium di bawah 100 µg/L belumlah menjamin terselamatkan IQ anak-anak yang lahir di daerah defisiensi iodium. Orang yang tampak normal di daerah defisiensi iodium belum tentu normal^{13,14}.

Tulisan ini mengungkapkan hasil penelitian kohor di daerah defisiensi iodium tentang efek hipotiroksinemia terhadap perkembangan syaraf primitif pada bayi yang dilahirkan. Syaraf primitif pada bayi umur 0-2 bulan masih murni dipengaruhi oleh perkembangan dalam rahim, pengaruh di luar rahim relatif kecil. Penelitian ini masih sedikit diungkapkan, terutama penelitian yang langsung dilakukan pada manusia.

TUJUAN PENELITIAN

Membuktikan efek status iodium maternal pada kehamilan sebelum usia lima bulan terhadap tonus dan reflek primitif bayi yang dilahirkan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di daerah defisiensi iodium di kabupaten Malang. Ibu hamil sebelum memasuki usia kehamilan lima bulan, atas kerelaannya bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini. Partisipan diperiksa perkembangan kehamilannya setiap bulan sampai melahirkan oleh bidan. Kemudian bayi yang dilahirkan diperiksa perkembangan neurologisnya setiap bulan sampai berusia dua tahun oleh neurolog. Fase rekrutmen berlangsung selama 6 bulan dengan jumlah partisipan sebanyak 319 orang.

Pada awal keterlibatan, partisipan diperiksa hormon tiroksin total (T_4_m),

tiotropin (TSH_m), kadar hemoglobin (Hb_m), kadar iodium dalam urin (EIU_m) dan dipalpasi oleh tenaga terlatih. Bayi yang lahir diperiksa TSH_n -nya sebelum usia 15 hari. Pemeriksaan parameter biokimia dilakukan di laboratorium GAKI universitas Diponegoro, Semarang, kecuali Hb yang menggunakan hemoQ.

Saraf primitif yang dianalisis dalam tulisan ini adalah: reflek bayi pada usia 0-2 bulan, yang meliputi:

- Hand grasp. Telapak tangan yang terbuka atau memegang.
- Scarf sign. Bayi pada posisi telentang. Lengan atas digerakan arah silang bahu. Kemudian dinilai sudut yang terbentuk antara lengan atas dan garis lurus imajiner searah dengan tubuh.
- Heel to ear. Bayi pada posisi telentang. Kaki ditekuk pada pangkal paha ke atas sehingga ujung ibu jari kaki menyentuh hidung. Kemudian dinilai besar sudut yang terbentuk antara kaki dengan badan bayi.
- Polpliteal angle.
- Leg abduction.
- Dorsilation of foot.

Efek status iodium ibu hamil terhadap saraf bayi yang dilahirkan dianalisis dengan regresi logistik. Keeratan hubungan dinyatakan dalam rasio odd (OR). Dependen variabel adalah saraf primitif yang terdiri dari tonus, postur refleks dan refleks primitif. Independen variabel adalah status iodium maternal pada usia kehamilan sebelum lima bulan yang terdiri dari T_4_m , TSH_m , EIU_m , pembesaran kelenjar tiroid (goiter); kadar tiotropin bayi sebelum berusia 15 hari (TSH_n). Oleh karena status zat besi diduga berpengaruh pada perkembangan otak, maka kadar hemoglobin maternal (Hb_m) juga dimasukkan sebagai independen variabel.

Penyandian variabel untuk analisis regresi logistik dilakukan dengan prinsip bahwa kasus diberi angka 0 (nul) jika normal dan angka 1 (satu) untuk kasus yang berisiko.

HASIL

Data laboratorium dari penelitian ini mengindikasikan bahwa daerah penelitian merupakan daerah defisiensi iodium yang

masih berat. Tampak bahwa median EIU di bawah 48 µg/L dengan proporsi kurang dari 100 µg/L lebih dari 80 persen; goiter pada ibu 40,8 persen. Proporsi neonatus yang mempunyai kadar hormon tirotropin di atas 5 mUI/L sebesar 22,1 persen. (Tabel 1).

Tabel 1
Status iodium maternal pada trimester ke II, neonatus dan Hb maternal

Variabel Independen	Jumlah Sampel	Median	P25	P75	Proporsi	
					batas	%
T ₄ _m (nmol/L)	253	120,0	104,0	141,0	≤ 80	5,9
TSH_n (µUI/mL)	280	3,900	1,70	5,00	≥ 5,00	22,1
TSH_m (µUI/mL)	284	1,55	0,83	2,90	≥ 5,00	9,2
UEI (mg/L)	290	48,00	25,0	90,00	< 100	80,8
Goiter	319	-	-	-	-	40,8
Hb_m (g%)	295	11,50	10,90	12,20	≤ 10,0	5,4

Pada analisis logistik regresi kadar tiroksinemia maternal dijadikan variabel utama, variabel lainnya dianggap sebagai "confounder". Kemudian tiroksinemia maternal dikategorikan rendah (<80 nmol/L) dan normal (≥80 nmol/L). Hasil analisis menunjukkan bahwa tiroksinemia maternal mempunyai hubungan yang sangat signifikan dengan tonus dan reflek bayi yang dilahirkan dengan rasio odd sebesar 5,6; yang berarti

bahwa ketika ibu hamil pada trimester II, bayi yang dilahirkan oleh ibu yang mempunyai kadar tiroksin rendah berisiko mengalami gangguan tonus dan reflek primitif 5,6 kali dibandingkan bayi dari ibu yang kadar tiroksinnya normal. Goiter maternal dan hormon tirotropin bayi juga mempunyai hubungan dengan tonus dan reflek bayi, seperti yang ditunjukkan rasio odd masing-masing sebesar 2,84 dan 2,25 (Tabel 2).

Tabel 2
Hasil analisis regresi logistik pengaruh tiroksinemia maternal trimester II terhadap tonus dan refleksi primitif bayi yang dilahirkan pada usia 0-2 bulan

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
T4m_80(1) ^c	1.724	.449	14.738	1	.000	5.608	2.325	13.524
Tshn_5n(1)	.809	.361	5.021	1	.025	2.246	1.107	4.558
Tshm_5n(1)	.937	.611	2.349	1	.125	2.552	.770	8.458
Uei100(1)	-.731	.456	2.565	1	.109	.481	.197	1.178
goiter(1)	1.045	.308	11.509	1	.001	2.845	1.555	5.204
Hb_n(1) ^b	-1.249	.655	3.643	1	.056	.287	.079	1.034
Constant	-.302	.676	.200	1	.655	.739		

a Variable(s) entered on step 1: t4m_80, tshn_5n, tshm_5n, uei100, goiter, hb_n.

b kasus berisiko=0; kasus normal = 0.

c variabel utama

Pada hasil analisis ini, peranan tirotropin maternal, ekskresi iodium dalam urin (UIE100) dan kadar hemoglobin maternal tidak tampak ada hubungan. Dengan metode

analisis statistik yang sama, analisis dilakukan pada perkembangan tonus dan reflek primitif yang lebih spesifik. Hasil analisis disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3
Nilai Rasio odd (OR) hubungan status iodium ibu hamil trimester II dan neonatus serta Hb maternal terhadap tonus dan reflek primitif pada bayi yang dilahirkan

Variabel dependen	Variabel independen						Prediksi persamaan (%)
	T4m_80	TSHn_5	TSHm_5	Uei_100	Hb_n	goiter	
Hand	3,03 **	2,94**	1,75 ^{ns}	0,53 ^{ns}	1,72 ^{ns}	1,72 ^{ns}	81,9
Scarf	4,89 **	4,39 **	2,74 ^{ns}	0,77 ^{ns}	1,72 ^{ns}	1,72 ^{ns}	74,7
Heel to ear	3,17 **	2,18 *	2,70 ^{ns}	0,60 ^{ns}	0,32 ^{ns}	2,12 *	82,7
Popliteal	4,19 *	1,58 ^{ns}	4,07 *	0,54 ^{ns}	0,55 ^{ns}	2,42 ^{ns}	92,0
Leg abduction	1,99 ^{ns}	3,04 **	1,58 ^{ns}	0,72 ^{ns}	0,29 *	2,60 *	86,3
Foot dorsilation	1,89 ^{ns}	4,16 **	1,52 ^{ns}	0,50 ^{ns}	0,28 *	2,58 *	86,7
Tonus dan refl	5,61 **	2,25 *	2,55 ^{ns}	0,48 ^{ns}	0,29 ^{ns}	2,84 **	78,7
Tonus development	3,82 **	3,36 **	2,20 ^{ns}	0,79 ^{ns}	0,69 **	2,43 **	77,9

ns = non significant; * p< 0,05; ** p<0,01

Pada Tabel 3. diperlihatkan efek tiroksinemia maternal selama trimester II terhadap reflek primitif spesifik pada bayi yang dilahirkan. Secara signifikan tampak hubungan tersebut bahkan dengan perkembangan tonus pun hubungannya tampak kuat kecuali dengan *leg abduction* dan *foot dorsilation*. Tampak pula bahwa parameter lain yang berkaitan secara signifikan adalah goiter maternal dan TSH neonatus walaupun tidak pada semua parameter, sedangkan parameter lain hanya sebagian bahkan tidak menunjukkan hubungan sama sekali. Ekskresi iodium dalam urin (UIE) tidak ditemukan hubungannya dengan semua reflek primitif yang dipelajari pada bayi usia 0-2 bulan. TSH maternal tidak tampak pengaruhnya kecuali pada reflek popliteal (OR 4,07). Perkembangan tonus bayi secara signifikan dipengaruhi oleh tiroksin dan parameter lain termasuk Hb, kecuali TSH maternal dan UEI.

BAHASAN

Profil status iodium maternal dan neonatus dapat disimpulkan bahwa daerah penelitian merupakan daerah defisiensi iodium yang berat seperti yang ditunjukkan

proporsi TSH neonatal 5,00 µUI/mL ke atas, UEI maternal kurang dari 100 mg/L dan goiter maternal sangat tinggi. Wanita pada usia produktif yang tinggal di daerah defisiensi berat berpeluang besar melahirkan bayi yang menderita kelainan neurologis. Menurut Liberman CS (1998)¹⁹ konsentrasi iodium dalam darah maternal yang cukup iodium tidak berubah secara berarti. Kecukupan iodium selama kehamilan harus selalu terjaga, terutama pada masa kritis kebutuhan iodium semasa kehamilan yaitu sebelum memasuki trimester ketiga. Cao (2007)²⁰ melaporkan bahwa ibu hamil rentan terhadap kejadian kretin pada janinnya karena defisiensi iodium ketika usia kehamilan dalam trimester pertama sampai akhir trimester kedua. Dalam penelitiannya, kelompok ibu hamil yang diberi iodium sebelum trimester kedua, melahirkan bayi yang mengalami gangguan neurologis sebesar dua persen (dari 120 bayi) dibandingkan kelompok ibu hamil yang diberi iodium setelah trimester kedua yang melahirkan bayi dengan gangguan neurologis sebesar 6-8 persen dari 752 bayi. Jika pada umur kehamilan mencapai 12 minggu, T₄ bebas ibu hamil di bawah persentil ke-10, maka bayi yang dilahirkan itu

ketika berusia 10 bulan berisiko mengalami keterlambatan perkembangan psikomotor sebesar 5,6 kali dibandingkan bayi ibu hamil yang mempunyai konsentrasi T₄ bebas di atas persentil ke-10²¹.

Bahkan defisiensi iodium pada taraf ringanpun ibu hamil berisiko melahirkan bayi yang terlambat perkembangan neuropsikomotornya. Lavado-Autric¹⁰ (2004) dengan penelitiannya pada tikus menunjukkan bahwa hipotiroksinemia pada masa awal kehamilan, tanpa harus hipotiroidi secara klinis, berdampak pada kerusakan histogenesis dan sitoarsitektur otak, terutama wilayah somatosensori korteks dan hipokampus. Risiko bertambah besar jika pada saat yang bersamaan janin juga mengalami defisiensi iodium. Maternal dan janin yang mengalami defisiensi iodium secara bersamaan dapat berakibat gangguan perkembangan otak janin dan bayi baru lahir, yang berarti juga mengganggu perkembangan neuropsikomotor^{2,1,11}.

Hasil penelitian tentang terapi hipotiroidisme kongenital sejak dini (bayi berumur 4-10 minggu) mendukung pentingnya kecukupan iodium maternal pada waktu hamil muda (sebelum trimester kedua). Pengobatan hipotiroidisme kongenital sejak dini dapat mencegah gangguan neuropsikointelektual lebih parah di kehidupan selanjutnya. Walaupun kognisi (skor IQ) anak yang dalam rentang normal, namun gangguan fungsi otak tetap ditemukan^{22,23,24}. Secara krosseksional MacFaul et al²² (1978) memeriksa neuropsikologik pasien dari berbagai umur (2,7-21 tahun) yang menerima pengobatan hipotiroidisme sejak usia dini (sebelum berusia dua tahun). Hasil pemeriksaannya adalah gangguan motor secara umum (*clumsiness*) disandang 33 persen pasien, gangguan perilaku 23 persen, gangguan bicara 20, kesulitan belajar 26, juling 53, nystagmus 10 dan gangguan motor minor 10 persen. Pemeriksaan berulang pada pasien yang sama pada usia 3, 5 dan 7 tahun juga memperoleh hasil yang hampir sama, IQ pada rentang normal dan gangguan neuropsikologik. Pada penelitian ini, diperoleh juga hasil bahwa walaupun skor IQ

penderita hipotiroidisme kongenital mencapai nilai normal tetapi tetap lebih rendah daripada pembanding meskipun pembandingnya adalah saudara sekandung. Besar dan beratnya gangguan perkembangan otak akibat defisiensi iodium pada janin dan bayi baru lahir tergantung dari empat hal yaitu waktu terjadinya defisiensi (*insult time*), keparahan defisiensi (*severity*), lama defisiensi iodium berlangsung (*duration*) dan manajemen defisiensi sesudah bayi lahir¹¹.

Hasil penelitian ini memperkuat hasil-hasil penelitian di atas. Pada penelitian ini diperlihatkan peranan tiroksin yang sangat kuat (OR 5,6 p=0,000), tetapi tidak tampak pengaruh TSH maternal dan UEI maternal. Goiter dan TSH neonatus juga mempunyai kontribusi terhadap hubungan antara defisiensi iodium dengan pembentukan otak. Goiter menunjukkan lamanya defisiensi iodium dan elevasi hormon tirotropin pada neonatus dapat merupakan cerminan defisiensi iodium pada masa perinatal. Dengan demikian, tampaknya masa-masa pengaruh defisiensi iodium maternal terhadap gangguan tonus dan reflek primitif secara global pada bayi usia 0-2 bulan terjadi tidak hanya masa awal kehamilan saja, tetapi masa akhir kehamilan pun tampak ada pengaruh. Di samping itu, lama menderita defisiensi iodium juga mempengaruhi, seperti ditampakkan pada goiter dan UEI pada maternal. UEI adalah ukuran sesaat dan bukan parameter individual. Oleh karena itu UEI tidak tampak kontribusinya adalah wajar. Sedangkan TSH maternal yang tidak tampak kontribusinya dapat dijelaskan bahwa peranan TSH maternal diselimuti oleh peran tiroksin.

Analisis lebih lanjut, dengan metode yang sama, peran tiroksin terhadap gangguan tonus dan reflek primitif secara umum, mengungkapkan bahwa tiroksin berpengaruh pada hampir semua tonus dan reflek yang dipelajari, kecuali *leg abduction* dan *foot dorsilation*. Hal ini mungkin berkaitan dengan urutan perkembangan otak/saraf seperti yang ditunjukkan oleh parameter TSH neonatus, goiter maternal,

dan bahkan Hb. Artinya leg abduction dan foot dorsilation dipengaruhi oleh defisiensi iodium pada masa perinatal bukan pada awal pembentukan otak/saraf.

SIMPULAN DAN SARAN

1. Tiroksinemia terbukti berpengaruh terhadap perkembangan saraf sejak awal mula kehamilan terhadap tonus dan reflek primitif yang spesifik, kecuali pada *leg abduction dan foot dorsilation*.
2. Hasil penelitian ini mendukung hasil-hasil penelitian sebelumnya yang mengungkapkan bahwa efek defisiensi iodium terhadap perkembangan saraf dipengaruhi oleh lama terjadi defisiensi.
3. Jenis perkembangan saraf primitif secara selektif dipengaruhi oleh tiroksin dan faktor lain, misalnya zat besi (Fe).
4. Oleh karena peran iodium dalam perkembangan otak/ saraf sangat penting dan sepanjang kehamilan, maka status iodium ibu hamil seharusnya selalu terjaga.

RUJUKAN

1. Delange F, [Editorial] Iodine deficiency disorder as a cause of brain damage. *Postgrad Med J* 2001; 77:217-220. doi:10.1136/pmj.77.906.217.
2. DeLong GR. Effects of nutrition on brain development in humans. *AJCN Suppl* 1993; 57: 286S-90S.
3. Hetzel BS. Historical development of the concepts of the brain-thyroid relationship in Stanbury JB (eds) *The damage brain of iodine deficiency: cognitive, behavioural, neuromotor, and educative aspects*. Cognizant communication corporation. New York 1993:1-7
4. Hetzel BS, Delange F, Dunn JT, Ling J, Mannar V, Pandav C [Eds]. *Toward the global elimination of brain damage due to iodine deficiency*. Oxford University Press. New Delhi. 2004.
5. Bleichrodt N, Born M. A Metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development in: Stanbury JB, editor. *The Damage brain of iodine deficiency*. Elmsford, NY. Cognizant Communication Corporation; 1994:195-200
6. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, and Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):3975-87
7. Vitti P, Rago T, Aghini-Lombardi F, Chiovato L, Ferreti G, Pinchera A. Neuropsychological assessment in human living in mild and moderate iodine deficiency in: Morreale de Escobar G, de Vijlder, Butz, Hostalek (Eds) *The thyroid and brain*. Merck European Thyroid Symposium, Seville 2002:57-63
8. Auso 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;145:4037-4047. doi:10.1210/en.2004-0274.
9. Hume R, Simpson J, DeLahunty C, van Toor H, WuSY, Williams FLR and Visser TJ. Human Fetal and Cord Serum Thyroid hormones: Development trends and Interrelationships. *JCEM* 2004;89:4089-4103. doi:10.1210/jc2004-0573
10. Lavado-Autric R, Auso E, Garcia Velasco JV, Arufe MdC, Escobar del Rey F, Berber P, Morreale de Escobar G. Early maternal hypothyroxinaemia alters histogenesis and cerebral cortexcytoarchitecture of the progeny. *J clin invest* 2003;111:1073-1082. doi:10.1172/jci200316262.
11. Smallridge RC and Landenson PW. Hypothyroidism in pregnancy:

- Consequences to neonatal health. [Commentary]. JCEM 2001;86(6):2349-2353.
12. Martinez-Galan JR, Pedraza P, Santacana M, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G and Ruiz-Marcos A. Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of rat fetus. J clin invest 1997;99:2701-2709.
 13. Djokomoeljanto R. The effects of iodine deficiency : A study on population in Central Java, Doctoral dissertation Diponegoro University, Semarang Indonesia. 1974
 14. Boyages SC, Collins JK, Maberly GF, Jup JJ, Morris J, Eastman CJ. Iodine impairs intellectual and neuromotor development in apparently normal person. Med J Aust 1989; 150:676-682.
 15. Lazarus JH and Oboubie K. Thyroid disorder-an update [Review]. Postgrad Med J 2000; 76:529-536. download <http://pmj.bmj.com> tgl 2 Jan 2008
 16. Delange F, de Benoist, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world : where do we stand at the turn of the century. Thyroid 2001;11:437-47
 17. Dohan O, Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. Endocr Rev 2003;24(1):48-77 doi:10.1210/er.2001-0029
 18. UN system-SCN. Fifth report on the world nutrition situation. Nutrition for improved development outcomes. 2004.
 19. Liberman CS, Pino SC, Fang SL, Braverman LE, Emerson CH. Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. JCEM 1998;83:3545-49. download <http://jcem.endojournals.org> tgl 12 Nov 2007
 20. Cao G, Ko C.-P. Schwann cell-derived factors modulate synaptic activities at developing neuromuscular synapses. JNeurosci 2007 (Jun);27(25):6712-6722 diakses dari <http://edrv.endojournals.org> tgl 25 Maret 2008
 21. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, der Vilder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentration during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in early infancy. Clin Endocrinol 1999;50:149-155
 22. McFaul R, Dorner S, Bret EM, Grant DB. Neurological abnormalities in patients treated for hypothyroidism from early life. Arch Disease Childh 1978;53:611-9
 23. Rovet J. Neuropsychological follow-up of early-treated congenital hypothyroidism following newborn screening. Thyroid 2000;10:242-255
 24. Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Millepiedi S, et al. Neuropsychological follow-up of early-treated congenital hypothyroidism: A problem oriented approach. Thyroid 2000;10(3):243-249