

Kode>Nama Rumpun Ilmu* : 306/Ilmu kedokteran Dasar

**LAPORAN AKHIR
PENELITIAN HIBAH BERSAING**



**KAJIAN EFEK JALAN CEPAT TERHADAP FUNGSI TIROID,
NEUROGENESIS DAN PERKEMBANGAN FUNGSI OTAK
ANAK SD DI DAERAH ENDEMIK GAKI KULONPROGO
YOGYAKARTA**

TIM PENGUSUL

**Ketua : drh. Zulkhah Noor, M.Kes
(NIDN: 0503096401)**

**Anggota : Dra. Idiani Darmawati, M.Sc
(NIDN:0021096002)**

DIBIYAI DENGAN

**DIPA DIREKTORAT RISET DAN PENGABDIAN MASYARAKAT
KEMENTERIAN RISET TEKNOLOGI PENDIDIKAN
NOMOR:DIPA-042.06-0.1.401516 TERTANGGAL 7 DESEMBER 2015**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA
AGUSTUS 2016**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul : Kajian Efek Jalan Cepat Terhadap Fungsi Tiroid, Neurogenesis Dan Perkembangan Fungsi Otak Anak SD Di Daerah Endemik Gaki Kulonprogo Yogyakarta

Peneliti/Pelaksana
Nama Lengkap : ZULKHAH NOOR M.Kes
Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
NIDN : 0503096401
Jabatan Fungsional : Asisten Ahli
Program Studi : Pendidikan Dokter
Nomor HP : 08156857310
Alamat surel (e-mail) : zulkhah@yahoo.com

Anggota (1)
Nama Lengkap : Dra. IDIANI DARMAWATI M.Sc.
NIDN : 0021096002
Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
Institusi Mitra (jika ada) :
Nama Institusi Mitra : -
Alamat : -
Penanggung Jawab : -
Tahun Pelaksanaan : Tahun ke 1 dari rencana 2 tahun
Biaya Tahun Berjalan : Rp 50.000.000,00
Biaya Keseluruhan : Rp 150.000.000,00

Mengetahui,
Dekan FKIK UMY



Dr. Ardi Pramono, M.Kes, Sp.An.)
NIP/NIK 0691213199910173031

Yogyakarta, 30 - 11 - 2016
Ketua,

(ZULKHAH NOOR M.Kes)
NIP/NIK 19640903199510173014



Menyetujui,
Ketua Lembaga Penelitian

(Hilman Latief Ph.D)
NIP/NIK 19750912200004113033

RINGKASAN

Permasalahan kesehatan dan kemunduran kemampuan kognisi diduga masih menjadi permasalahan penting di daerah endemic GAKI. Temuan penelitian terdahulu bahwa latihan berjalan dan berlari dapat meningkatkan fungsi tiroid, neurogenesis dan kognisi pada tikus maupun pasien hipotiroid perlu diujicobakan sebagai penelitian aksi di daerah endemic GAKI di wilayah Indonesia. Anak-anak senang berjalan maupun berlari.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji efek latihan jalan cepat terhadap status tiroid, neurogenesis dan fungsi kognitif anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemic GAKI. Penelitian ini diharapkan bermanfaat praktis dalam upaya penanggulangan GAKI dan peningkatan kecerdasan anak-anak generasi penerus bangsa serta publikasi nasional maupun internasional.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental semu sebagai penelitian aksi dengan desain pretes postes grup untuk mengkaji efek latihan jalan cepat terhadap fungsi tiroid (TSH, T4, dan T3), BDNF (neurogenesis) dan kognisi (IQ) anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemic GAKI di wilayah Samigaluh Kulonprogo Yogyakarta. Responden penelitian adalah anak-anak usia bawah 9-11 tahun, kelas 3-6 SD terdiri dari 40 anak kelompok perlakuan dan 30 kelompok kontrol. Perlakuan berupa jalan cepat atau lari yang dikemas dalam bentuk senam, jalan lintas alam dan permainan. Aktivitas ini dilakukan seminggu 5 kali setiap pagi selama 30 menit hingga 8 minggu. Selanjutnya sebagian responden selesai dan diukur pos tes, sebagian tetap melakukan program hingga 6 bulan. Seluruh responden dilakukan postes kedua untuk mengkaji apakah fungsi tiroid tetap bertahan baik setelah berhenti latihan selama 8 minggu. TSH, T4, T3 dan BDNF diukur secara elisa dan IQ diukur dengan *Culture Fair Intelligence Test* (CFIT). Selain itu dilakukan pengukuran indeks kebugaran jasmani anak sebagai marker keberhasilan latihan. Analisa data pre dan pos tes menggunakan anova berulang.

Tidak ditemukan gejala fisik hipotiroid pada anak-anak SD Tukharjo dan Purwoharjo Samigaluh Kulon Progo Yogyakarta. Status gisi anak sebagian besar normal. Status tiroid responden terdiri 57,9% eutiroid dan 42,1% hipotiroid subklinis. Skor IQ anak-anak eutiroid tidak berbeda dengan anak-anak hipotiroid subklinis dan berada pada kategori rata-rata bawah. Kesimpulan penelitian ini adalah olahraga permainan cenderung meningkatkan skor IQ lebih baik pada anak eutiroid dibanding anak hipotiroid subklinis. Perlu dilakukan penelitian pada responden yang lebih muda dan waktu perlakuan lebih lama. Evaluasi tambahan diperlukan adalah pengukuran neurokognitif dengan WISC-R. Pengembangan bakat anak disesuaikan dengan kondisi dan hobi anak.

Kata kunci: latihan, fungsi tiroid, neurogenesis, IQ, GAKI

PRAKATA

Assalammu'alaikum wr.wb.

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat, rahmat dan perkenanNya, penelitian ini terlaksana.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen terapan untuk menguji lebih lanjut tentang hasil penelitian pada tikus bahwa berjalan cepat dan berlari memperbaiki fungsi tiroid dan kognisi maupun memori tikus hipotiroid kongenital pada masa pertumbuhan. Penelitian ini dilakukan pada anak-anak SD. Penelitian baru dapat dilaksanakan setelah bulan puasa agar aktivitas puasa tidak terganggu dan olahraga dapat dilaksanakan dengan baik.

Aktivitas olahraga jalan cepat dan berlari yang diterapkan pada anak-anak dibuat dalam bentuk senam, jalan lintas alam dan permainan yang dominan jalan cepat, lari dan sekali kali melompat. Hal ini dilakukan agar anak-anak tidak bosan dan tetap senang melakukannya. Jenis senam yang dilakukan adalah senam aerobik, dan permainan yang dilakukan antara lain jala ikan, tepuk berlari, berburu kijang, kereta balon, balon tiup lepas, dan akan terus dimodifikasi agar anak tidak bosan. Pengambilan darah digunakan untuk mengukur kadar TSH, FT4, dan BDNF. Pengukuran IQ dilaksanakan oleh lembaga psikologi.

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada kemenristek DIKTI yang memberikan dana untuk pelaksanaan penelitian ini. Terimakasih kami sampaikan juga kepada semua staf yang terkait dari UMY, FKIK dan SD Tukharjo dan Purwoharjo, laboratorium BP GAKI dan Lembaga Psikologi Terapan Inspirasi Wonosari Gunung Kidul Yogyakarta yang banyak berkontribusi untuk terlaksananya penelitian ini. Teriring doa semoga penelitian ini dapat diselesaikan dengan tuntas dan bermanfaat untuk perbaikan kesehatan anak dan peningkatan kemampuan kognitif anak umumnya dan khususnya daerah resiko hipotiroid.

Wassalamu 'alaikum wr.wb.

Peneliti

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	I
HALAMAN PENGESAHAN	li
RINGKASAN	lii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
Bab III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	11
BAB IV. METODE PENELITIAN	13
BAB V. HASIL YANG DICAPAI	17
BABVI. RENCANA TAHAPAN SELANJUTNTA	18
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	19
DAFTAR PUSTAKA	20
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Responden penelitian	17
Tabel 2. Distribusi Frekuensi Status Gisi berdasarkan % BB/TB median	17
Tabel 3. Status Tiroid Anak-anak Sekolah Dasar Subyek Penelitian	18
Tabel 4. Perbedaan Skor Intelligence Quotient (IQ) berdasarkan status tiroid	18
Tabel 5. Rerata skor Intelligence Quotient (IQ) kelompok perlakuan dan kontrol sebelum dan setelah olahraga permainan selama 8 minggu	19
Tabel 6. Tabulasi silang peningkatan skor IQ olahraga permainan selama 8 minggu berdasarkan status tiroid	19

BAB I. PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

World Health Organization (WHO) tahun 2005, mencatat ada 130 negara di dunia mengalami masalah GAKI, sebanyak 48% tinggal di Afrika dan 41% di Asia Tenggara dan sisanya di Eropa dan Pasifik barat. Survey Nasional Pemetaan GAKY, Indonesia dikategorikan dalam 21% endemik ringan, 5% endemik sedang dan 7% endemik berat (Depkes, 2010).

Masih ditemukannya permasalahan GAKI di beberapa daerah tersebut tidak terlepas dari program peningkatan yodium rakyat yang kurang terkoordinir dari berbagai pihak dapat mengakibatkan intake yodium berlebih. Suplementasi yodium yang memadai akan memperbaiki fungsi tiroid dan terjadi perbaikan kesehatan. Intake yodium tinggi menyebabkan endemik goiter dan hipotiroidism di China (Andersen *et al*, 2009). Selain itu, defek berbagai faktor terkait sintesis dan sekresi tiroksin menyebabkan hipotiroid (Huang and de Castro Neves, 2010).

Sebagian kejadian GAKI di Yogyakarta, antara lain di cangkringan Sleman ditemukan 70% hipotiroidis, 20% normal, dan 10% hipertiroid (Ashanti dan Mutalazimah, 2010). Penelitian Noor dkk (2009) di daerah endemic gondok ringan, Karangwuluh Temon Kulon Progo dan Lemahdadi Bangunjiwo Bantul, menemukan bahwa seluruh responden remaja memiliki kadar yodium urin optimal hingga berlebih. Akan tetapi sebanyak 90 % remaja mengalami defisiensi T4 bebas dan memiliki skor IQ rata-rata bawah hingga sangat kurang. Konsultasi pribadi dengan petugas laboratorium BP GAKI Magelang, hingga kini hipotiroid primer dan subklinis masih banyak ditemukan di daerah Samigaluh dan Kalibawang Kulonprogo Yogyakarta.

Masih ditemukannya permasalahan kesehatan terkait di daerah endemik GAKI memerlukan penelitian untuk mengetahui kondisi kesehatan berkaitan dengan status tiroid dan upaya penanggulangan secara nonfarmakologis, mengingat pemberian kapsul yodium menimbulkan dampak gangguan homeostasis yodium dan GAKI belum sepenuhnya

teratasi. selain itu, pemberian kapsul yodium maupun suplemen tiroksin memerlukan skrining untuk diagnose hipotiroid karena gejala hipotiroid ringan tidak terlihat dan kurang disadari oleh masyarakat.

Penelitian terdahulu menyatakan bahwa latihan memperbaiki fungsi tiroid dan otak. Hasil penelitian Henriette van Praag *et al.* (1999) menyatakan bahwa berlari meningkatkan neurogenesis hipokampus, plastisitas sinaps dan kemampuan belajar mencit normal. Latihan yang melancarkan aliran darah berperan penting pada integritas fungsi system saraf pusat, plastisitas otak dan peningkatan kognitif tikus dewasa (Kerr, 2010). Latihan *preconditioning* (terpelihara) meregulasi integrins serebral dan meningkatkan integritas serebrovaskular iskemik otak pada tikus (Ding *et al.*, 2006).

Latihan treatmill telah terbukti meningkatkan kadar hormone tiroid dan neurogenesis pada tikus hipotiroid (Shin et al, 2013), begitu juga dengan latihan jalan cepat pada tikus terbukti meningkatkan kadar T4 bebas dan memori spatial (Noor dkk, 2014). Latihan pada penderita hipotiroid telah terbukti meningkatkan irisin yang berkorelasi positif dengan tirotropin dan hormone tiroid (Ruchala et al, 2014). Konsentrasi irisin yang bersirkulasi telah terbukti meningkat karena efek latihan pada tikus model disfungsi tiroid (Samy et al, in press, 2015). Berdasarkan temuan diatas, perlu dilakukan penelitian uji efek berjalan cepat terdhadap fungsi tiroid dan kognitif pada anak-anak SD di daerah hipotiroid. Jalan cepat adalah latihan yang paling mudah dilakukan oleh anak. Anak-anak senang berjalan, berlari dan bermain. Program ini dapat dilakukan setiap pagi sebelum belajar sehingga diharapkan program ini dapat terlaksana. Hal ini perlu dilakukan sebagai penelitian terapan untuk penanggulangan hipotiroidi secara nonfarmakologis pada anak-anak sekolah dasar di daerah endemic GAKI.

B. RUMUSAN MASALAH

Prioritas permasalahan kesehatan di daerah endemik GAKI yang akan dikaji dalam studi ini adalah:

1. Apakah aktivitas jalan cepat dapat memperbaiki fungsi tiroid anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemik GAKI?
2. Apakah aktivitas jalan cepat memacu neurogenesis anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemik GAKI?
3. Apakah aktivitas jalan cepat dapat memperbaiki *intelligent quotient* (IQ) anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemik GAKI?
4. Apakah berhenti aktivitas jalan cepat menurunkan kembali fungsi tiroid, neurogenesis dan IQ anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemic GAKI?
5. Apakah keberhasilan program latihan dapat dinilai dari kadar irisin serum anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemic GAKI?

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Yodium dan Hormogenesis Tiroid

Keistimewaan hormon tiroid adalah fungsinya diperlukan oleh seluruh sel tubuh, namun sintesisnya perlu bahan dari luar tubuh, yakni yodium. Untuk membentuk 2 hormon utama, yakni tiroksin (T_4) dan triiodotironin (T_3) dalam jumlah normal, setiap minggunya dibutuhkan kira-kira 1 mg yodium (Guyton & Hall, 2008).

Tiroid menangkap iodida dari darah dan memindahkannya ke dalam koloid melalui suatu pompa yodium yang sangat aktif atau *iodine-trapping mechanism* di membran luar sel dari folikel. Yang sangat kuat dan memerlukan energy. Hampir semua yodium di tubuh dipindahkan melawan gradien konsentrasinya ke kelenjar tiroid untuk mensintesis hormon tiroid. Selain untuk sintesis hormon tiroid, yodium tidak memiliki manfaat lain di tubuh (Sherwood, 2007). Pada kelenjar tiroid yang normal pompa iodida dapat memekatkan iodida kira-kira 30 kali dari konsentrasinya di dalam darah. Kecepatan penjeratan iodida oleh kelenjar tiroid dipengaruhi oleh beberapa faktor, yang paling penting adalah konsentrasi TSH (Guyton & Hall, 2008).

Ada 3 dasar pengaturan faal tiroid, yaitu autoregulasi, TSH dan TRH. Terbentuknya yodolipid pada pemberian yodium banyak dan akut, dikenal sebagai efek Wolff-Chaikoff. Efek ini bersifat *selflimiting*. Dalam beberapa keadaan mekanisme *escape* ini dapat gagal dan terjadilah hipotiroidisme (Murray *et al.*, 2008). Ikatan TSH dengan reseptor TSH di membran folikel menimbulkan sinyal lewat protein G terbentuk cAMP mengaktifkan protein kinase A, mengaktifkan pompa yodium (NIS), mengaktifkan inti untuk sintesis tiroglobulin (Tg), pertumbuhan sel tiroid dan TPO, serta faktor transkripsi TTF1, TTF2 dan PAX8. T_3 intratirotrop mengendalikan sintesis dan sekresi hormon tiroid sedang TRH mengontrol glikosilasi, aktivasi, dan keluarnya TSH.

Defek genetik dari molekul-molekul terlibat dalam sintesis hormon tiroid mengakibatkan dishormogenesis yang diwarisi sebagai sifat bawaan resitif autosom (Park and Chetterjee, 2005). Dishormogenesis ini hampir 70% akibat defisiensi atau excess yodium (Narumi *et al.*, 2011). Kelebihan asupan yodium mengakibatkan pengaturan menurun ekspresi mRNA NIS pada plasenta dan kelenjar susu tikus (Lai-xiang *et al.*, 2007). Perubahan lingkungan karena kelebihan asupan yodium ibu dilaporkan menyebabkan mutasi DUOX2 dan onset HK yang tertunda, sehingga skrining polimorfisme dilakukan setelah bayi usia 3 bulan (Kasahara *et al.*, 2012).

B. Hipotiroid

Definisi lama hipotiroidisme disebabkan oleh faal tiroid berkurang sudah tidak tepat lagi. Kini dianut keadaan dimana efek hormone tiroid di jaringan berkurang. Secara klinis dikenal 1) Hipotiroidisme sentral, karena kerusakan hipofisis/hipotalamus; 2) Hipotiroidisme primer apabila yang rusak kelenjar tiroid dan 3) Karena sebab lain: sebab farmakologis, defisiensi yodium, kelebihan yodium dan resistensi perifer. Yang paling banyak ditemukan ialah hipotiroidisme perifer. Oleh karena itu, umumnya diagnosis ditegakkan berdasar atas TSH meningkat dan *free* T₄ turun (Djokomoeljanto, 2006).

Di daerah endemic GAKI, defisiensi yodium dan adanya goitrogen menyebabkan hipotiroidism ibu yang selanjutnya menyebabkan munculnya hipotiroid congenital pada anak-anak yang dilahirkan oleh ibu hipotiroid. Hipotiroid kongenital menimbulkan defek multiorgan yang terlihat manifestasi klinik pada awal kehidupan. Studi Retrospektif rekam medis di RS Ciptomangunkusumo Jakarta tahun 1992-2002 menunjukkan bahwa gejala tersering saat diagnosis adalah perkembangan motorik terlambat (83%), konstipasi (73,3%), aktivitas menurun (70%), macroglosia (70%), dan pucat (70%), maturasi tulang terlambat (95,5%), gangguan pendengaran (22,7%), gangguan sistem neuromuskuler (16,7%),

retardasi mental (62,5%), agenesis tiroid (11,1%). Terapi optimal untuk mencapai eutiroidisme dimulai sebelum umur 3 minggu dengan dosis di atas 9,5ug/kg/hari akan tercapai kadar fT4 normal atas pada tahun pertama. Perkembangan mental normal dicapai saat umur 10-30 bulan, dan pengobatan HK bisa diberikan seumur hidup (Deliana dkk, 2003).

Hipotiroid kongenital jarang menimbulkan kematian. Akan tetapi keterlambatan diagnosis dan terapi lebih dari 13 bulan pertama akan menghasilkan defisit neurologis irreversibel. Studi kasus terhadap 8 pasien HK di RS DR. Sardjito menunjukkan bahwa luaran Indeks perkembangan psikomotor pasien HK yang diterapi dengan L-T4 dosis tinggi lebih baik dibanding dosis standar. Percepatan pertumbuhan pada usia balita akan tercapai bila diterapi sejak dini (Wirawan, 2012).

Organ yang paling terganggu akibat dishormogenesis tiroid adalah sistem saraf pusat. Defisit iodine dapat menimbulkan kerusakan otak permanen tanpa gejala klinis goiter yang terjadi. Koreksi defisit iodine selama trimester kedua mengurangi kelainan neurologis, meningkatkan perkembangan IQ lebih besar dari pada infan dengan ibu yang tidak diberi suplemen iodine (Perez-Lopez, 2007).

Penelitian menunjukkan perempuan dengan tiroid *underactive* selama kehamilan adalah 4 kali lebih besar memiliki anak dengan nilai IQ lebih rendah. Penelitian observasi nilai IQ anak-anak 7 hingga 9 tahun yang dilahirkan 124 wanita sehat, dan anak-anak di umur yang sama yang lahir dari 62 wanita hipotiroid. Studi menunjukkan 19% anak-anak lahir dari ibu hipotiroid mempunyai IQ 85 atau kurang. Ini dibandingkan dengan penurunan level IQ hanya 5% dari bayi dengan ibu tanpa kelainan tiroid, nilai di bawah 85 dapat signifikan bagi anak-anak (Banawa, 2009).

Tikus hipotiroid mengalami penurunan berbagai komponen myelin dan sinaps neuron otak. Unsur pokok myelin: myelin basic protein (MBP), proteolipid protein (Plp), 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNPase) dan myelin associated glycoprotein (MAG). Masing-masing gen pengatur sintesis protein tersebut diatur oleh hormon tiroid. Hipotiroid

menyebabkan kadar mRNA MBP menurun 4 x pd tikus hipotiroid, kadar mRNA Plp, CNPase, dan MAG menurun berturut-turut 1,5; 2, dan 4 kali mRNA Synaptotagmin-related gene 1 (Srg1) menurun 3 kali. Srg1 hanya terdeteksi di otak. Krox-24 menurun 4-8 kali pada hipotiroidism, ekspresinya diinduksi oleh membran depolarisasi dan aktivitas sinaps, berperan dalam hubungan neuron dan plastisitas saraf (Thompson & Potter, 2000).

Terapi pengganti hormon tiroid memperbaiki manifestasi klinik mencegah retardasi mental berat. Pasien yang mendapat terapi antara 1-5 tahun, ditemukan 62,5 % IQ <69 (retardasi mental), 25 % memiliki IQ 70-79 (borderline), dan 12,5% normal (Deliana dkk, 2003).

C. Latihan berjalan

Latihan adalah proses sistematis dalam jangka waktu panjang, berulang, berkemajuan, memiliki tujuan akhir untuk peningkatan kinerja tubuh atlet (Bompa, 1994). Latihan fisik adalah segala aktivitas tubuh dalam rangka meningkatkan atau mempertahankan kebugaran fisik dan kesehatan secara keseluruhan (**Kamus kedokteran**).

Latihan biasanya dilakukan karena berbagai alasan, antara lain untuk memperkuat otot-otot dan sistem kardiovaskular (Agarwal, 2012), pencegahan cedera pada atletik (Anderson, 2005), penurunan factor resiko penyakit (Reimers, *et al.*, 2012), penurunan berat badan atau pemeliharaan berat badan (Chaput, *et al.*, 2011; Wing and Phelan, 2005), menurunkan depresi (awlor and Hopker, 2001) dan latihan rekreatif (Andersen, *et al.*, 2012).

Penelitian tentang efek latihan pada tikus untuk berbagai tujuan juga telah banyak dilakukan. Latihan teratur meningkatkan fungsi kognitif dan menurunkan kerusakan oksidatif pada otak tikus (Radak *et al.*, 2001). Latihan aerobic yang dilakukan pada tikus diabetic aloksan umur 4 minggu memperburuk toleransi glukosa yang diukur pada usia 90 hari (De oliveira *et al.*, 2005). Latihan menerus atau intermitten selama 12

minggu pada tikus wistar diabet alloksan efektif mengubah pertumbuhan otot secara hiperplasia dan hipertrofi (Ribeiro *et al.*, 2012).

Latihan telah diakui sebagai salah satu treatment untuk membantu rehabilitasi berbagai penyakit kronis. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa latihan fisik sering dan teratur meningkatkan sistem kekebalan tubuh dan membantu mencegah "penyakit kemakmuran" seperti penyakit jantung, diabetes tipe 2, dan obesitas (Hu *et al.* 2001). Studi *randomised controlled trials* (RCTs) menunjukkan bahwa latihan bermanfaat untuk penyembuhan penyakit-penyakit kronik seperti osteoarthritis, jantung koroner, gangguan metabolic dan diabetes (Kujala, 2006). Salah satu penyakit gangguan metabolisme adalah hipotiroidism. Studi ini bertujuan mengkaji latihan pada tikus hipotiroid kongenital

D. Latihan dan Tiroid

Latihan akut pada treadmill pada 75% dari konsumsi oksigen maksimal pada fungsi tiroid tikus. Wistar jantan menunjukkan terjadi peningkatan triiodothyronine (T3) serum secara signifikan yang terjadi segera setelah latihan, dan menurun bertahap hingga 120 menit setelah akhir latihan. T3 serum secara signifikan lebih rendah dibanding kontrol. Total tiroksin (T4) meningkat secara progresif mencapai nilai signifikan lebih tinggi daripada kelompok kontrol pada 120 menit. Rasio T3 / T4 secara signifikan menurun 60 dan 120 menit setelah latihan, menunjukkan gangguan konversi T4 ke T3. aktivitas deiodinase tipe 1 (D1) hati menurun secara signifikan pada 60 dan 120 menit, sedangkan D1 hipofisis meningkat secara progresif 30-120 menit setelah latihan, dan tiroid D1 meningkat hanya segera setelah latihan berakhir. aktivitas deiodinase tipe 2 (D2) jaringan adiposa coklat secara signifikan lebih rendah pada 30 menit, tapi hipofisis D2 tetap tidak berubah. Tidak ada perubahan thyrotropin serum terdeteksi, sementara serum kortikosteron secara signifikan lebih tinggi 30 menit setelah latihan. Hasil kami menunjukkan

bahwa penurunan D1 hati dan BAT D2 mungkin terlibat dalam penurunan T4-to-T3 konversi terdeteksi setelah sesi latihan di atas treadmill (Fortunato *et al.*, 2008)

E. Perubahan Otak terinduksi Gerak Motorik pada hewan coba

Berbagai perubahan struktur dan fungsi otak sebagai respon terhadap aktivitas motorik ditemukan pada hewan coba. Latihan mengurangi infark otak dan edema otak pada stroke ischemia tikus. Ekspresi subunit, integrin 1, 6, 1, dan 4 meningkat setelah latihan. Latihan memperbaharui ekspresi integrin yang berkurang karena stroke . Penelitian *in vitro* menunjukkan hubungan sebab akibat antara upregulation bertahap TNF-(bukan VEGF) dan ekspresi seluler integrin. Hasil ini menunjukkan peningkatan ekspresi integrin otak dan penurunan cedera otak dari stroke setelah latihan prekondisi. Studi ini menunjukkan bahwa upregulation integrin selama latihan meningkatkan integritas neurovaskular setelah stroke (Ding *et al.*, 2006).

Raichen & Gordon (2011) menyampaikan hasil penelitian bahwa adanya kecenderungan hubungan antara ukuran otak terhadap evolusi perilaku lokomotoris pada berbagai spesies mamalia. Olah raga meningkatkan kemampuan metabolisme, kapasitas aerobik dan merangsang plastisitas otak.

Latihan aerobik pada tikus dewasa dengan treadmill diberikan selama 30 menit dengan kecepatan 20m/menit. Latihan anaerobik diberikan selama 20 menit dengan kecepatan 35m/menit. Latihan anaerobik meningkatkan asam laktat 2 kali lebih tinggi dibanding latihan aerobik (Farenia dkk, 2010)

Induksi latihan sukarela maupun dipaksa pada tikus menginduksi terjadinya angiogenesis (Isaac *et al*, 1992). Latihan meningkatkan aliran darah dan kepadatan pembuluh darah hipokampus (Nishijima and Soya, 2006). Latihan 3 hari telah menginisiasi angiogenesis dengan upregulasi VEGF (Swain *et al.* 2010). Latihan menginisiasi proliferasi neuron

(BDNF) dan endotel (VEGF). Kelancaran aliran darah dan plastisitas saraf berperan penting pada integritas fungsi system saraf pusat, plastisitas otak dan peningkatan kognitif tikus dewasa (Kerr, 2010).

BAB III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

A. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji efek latihan jalan cepat terhadap status tiroid, neurogenesis dan fungsi kognitif anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemik GAKI

2. Tujuan khusus

Tujuan penelitian secara khusus untuk mengkaji:

1. Antropometri anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemik GAKI sebelum dan setelah latihan
2. Kadar TSH, fT4 serum anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemik GAKI sebelum dan setelah latihan
3. Kadar BDNF serum anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemik GAKI sebelum dan setelah latihan
4. Skor IQ anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemik GAKI sebelum dan setelah latihan
5. Kadar irisin serum anak-anak usia sekolah dasar di daerah endemic GAKI setelah melakukan aktivitas ?

B. MANFAAT PENELITIAN

Permasalahan GAKI yang belum teratasi secara tuntas. Hipotiroidisme tingkat ringan-sedang masih cukup tinggi di daerah endemic. Tingginya intake yodium menjadi permasalahan baru bagi kesehatan masyarakat di daerah endemic GAKI. Temuan kondisi kesehatan anak sebagai penerus bangsa berkaitan dengan kemampuan kognisinya perlu dilakukan di daerah endemic GAKI

Gangguan akibat kekurangan yodium dan hipotiroidisme kongenital belum teratasi. Uji coba pemberian tindakan fisiologis perlu dilakukan untuk

mendasari secara ilmiah aktivitas jalan cepat pada anak-anak usia sekolah SD di daerah endemik GAKI.

Hasil penelitian ini sangat dibutuhkan untuk menunjang program peningkatan kesehatan masyarakat di daerah endemik GAKI Indonesia dan secara luas sebagai referensi untuk peningkatan pemahaman dan penanganan hipotiroidism seluruh dunia.

C. Manfaat Penelitian

1. Ditemukannya aktivitas jalan cepat dapat memperbaiki kadar TSH dan T4 bebas pada anak hipotiroid akan memberi dasar teori penatalaksanaan hipotiroidism secara fisiologis di daerah endemik GAKI. Dasar teori ini sangat diperlukan untuk normalnya fungsi tiroid tanpa pengobatan farmakologis/dengan obat
2. Ditemukannya manfaat aktivitas jalan cepat dapat meningkatkan neurogenesis dan IQ anak memberi dasar teori kemanfaatan tindakan fisiologis yang mudah dan murah serta dapat diterapkan secara luas diseluruh lapisan masyarakat khususnya di daerah endemik GAKI untuk peningkatan kecerdasan intelektual dan mental anak supaya menjadi anak-anak yang cerdas dan bermental kuat
3. Diketuainya pemberhentian pelaksanaan latihan jalan cepat akan menurunkan fungsi tiroid dan otak menjadi dasar pelaksanaan latihan harus dilakukan terus menerus. Keterlibatan seluruh komponen masyarakat untuk tetap menggiatkan program latihan bagi seluruh masyarakat terutama anak-anak.

BAB IV. METODE PENELITIAN

A. Rancang Penelitian

Penelitian ini dirancang sebagai penelitian kuasi eksperimental, grup pretes-postes kontrol. Perlakuan yang diberikan adalah aktivitas jalan cepat setiap pagi antara jam 08.00 - 09.30 WIB dan parameter yang dinilai adalah kadar hormone TSH, T4, BDNF, dan IQ anak sekolah dasar di daerah endemic GAKI.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di daerah endemic GAKI Samigaluh Kulon Progo Yogyakarta. Hipotiroidism masih banyak ditemukan pada wanita usia subur (WUS) di daerah Samigaluh (BP GAKI, 2014)

C. Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah Anak sekolah dasar usia kurang 11 tahun. Besarnya sampel yang dipakai dalam penelitian analitik korelatif dapat dihitung dengan rumus (Dahlan, 2006):

$$N = \left\{ \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln[(1+r)/(1-r)]} \right\}^2 + 3$$
$$N = \left\{ \frac{1,96 + 0,84}{0,5 \ln[1 + 0,46/1 - 0,46]} \right\}^2 + 3$$
$$N = \left\{ \frac{2,8}{0,5 \times 0,995} \right\}^2 + 3$$
$$N = 34,67 = 35$$

Diperlukan sampel minimal 35 responden anak di daerah endemik GAKI Samigaluh Kulon Progo Yogyakarta.

D. Variabel Penelitian dan Cara Pengukurannya

1. Kadar TSH, T₄ bebas dan BDNF darah anak SD di daerah endemik GAKI. Kadar TSH dan T₄ bebas, serta BDNF adalah jumlah hormone/faktor tersebut dalam serum darah yang diukur menggunakan teknik ELISA. Pengukuran dilakukan di Laoratorium BP GAKI Magelang Jawa Tengah.
2. *Intelligence quotient* (IQ) adalah kecerdasan intelektual anak yang diukur dengan *Culture Fair Intelligence Test* (CFIT). Tes CFIT ini adalah untuk mengukur *Fluid Ability*, yaitu kemampuan kognitif seseorang yang bersifat herediter. Skor IQ diukur pada anak oleh spikolog.

E. Alur Penelitian Tahun Pertama

1. *Ethical clearen* dan perijinan pihak terkait (pemda, dan Sekolah
2. Persiapan alat dan bahan
3. Sosialisasi program sekolah dan penyusunan kegiatan
4. Pengisian inform consent oleh orang tua atau wali
5. Pengukuran kadar Yodium urin, hormone /factor serum dengan metode elisa dilakukan di Laboratorium BP GAKI Borobudur Magelang (pre tes)
6. Pengukuran skor IQ oleh spikolog
7. Pelaksanaan program latihan jalan cepat/berlari setiap pagi pada jam 08.45 – 09.15 (selama 30 menit) seminggu 5 kali selama 8 minggu
8. Pengukuran kadar hormone /factor serum dengan metode elisa dilakukan di Laboratorium BP GAKI Borobudur Magelang (pos tes)
9. Program latihan selanjutnya disarankan untuk terus dilakukan hingga minimal 6 bulan dievaluasi pada tahun berikutnya. Program ini belum bisa terlaksana.
10. Pengujian statistik : uji normalitas dan homogenitas data, uji beda yang sesuai (data normal dan homogen, uji statistik menggunakan uji beda avova berulang.

F. Alur Penelitian Tahun Kedua

Penambahan kelompok dengan usia lebih muda akan dilakukan pada anak-anak PAUD/TK yang belum banyak terkendala kegiatan sekolah. Diharapkan dapat melakukan evaluasi 2 bulan dan 6 bulan dengan frekwensi diturunkan, mengingat rutinitas sering menimbulkan kejenuhan dan evaluasi dilakukan untuk mengetahui efek latihan secara terus menerus dan sebagian yang tidak rutin melakukan dengan mengukur antropometri, IQ dan BDNF serum, serta indeks kebugaran jasmani anak

BAB V. HASIL YANG DICAPAI

A. HASIL

Penelitian ini dilakukan pada anak-anak kelas 3-6 SD Purwoharjo dan Tukharjo Kecamatan Samigaluh Kulonprogo Yogyakarta. Kriteria responden terlihat pada Tabel 1. Total sampling dilakukan dengan membatasi kelas dan usia anak. Karena jumlah murid yang berbeda dari dua sekolah menyebabkan jumlah kelompok perlakuan dan kontrol berbeda. Kelompok yang lebih banyak anggotanya menjadi kelompok perlakuan dan kelompok yang lebih sedikit menjadi kelompok kontrol.

Tabel 1. Responden penelitian

KRITERIA	Kelompok Perlakuan	Kelompok Kontrol
1. Asal	SD Tukharjo	SD Purwoharjo
2. Jumlah	39	27
3. usia	9-11 tahun	9-11 tahun
4. Jenis Kelamin		
a. Laki-laki	23 anak	13 anak
b. Perempuan	16 anak	14 anak
5. Kependudukan		
a. asli	38 anak	23 anak
b. pendatang	1 anak	4 anak
6. Kadar Hemoglobin	10,4 – 16 gr%	11,7 – 14,9 gr%
7. asupan makanan perhari	tercukupi	tercukupi

Tabel 1. Memperlihatkan kesetaraan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Responden dalam kondisi sehat. Sebagian besar responden merupakan penduduk asli Samigaluh.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Status Gisi berdasarkan % BB/TB median

Kategori	Kelompok Perlakuan		Kelompok Kontrol	
	N	%	N	%
Obes	3	7,69	6	23,08
Gemuk	4	10,26	1	3,85
Normal	28	71,79	14	53,85
Kurang	4	10,26	5	19,23
Buruk	-	-	-	-
Jumlah	39	100	26	100,00

Tabel 3. Status Tiroid Anak-anak Sekolah Dasar Subyek Penelitian

Kelompok	N (%)	Kadar TSH serum (Rerata±SD)
		mIU/dL
Eutiroid	33 (57,9%)	2,10±0,799
Hipotiroid subklinis	24 (42,1%)	6,10±2,659

Tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat 33 (57,9%) anak eutiroid (normal) dan 24 (42,1%) anak hipotiroid subklinis. Kadar FT4 semua anak berada dalam rentang normal, yaitu 0,8-2,0 ngr/dL. Rerata kadar TSH kelompok hipotiroid subklinis adalah 6,10±2,659 mIU/dL.

Tabel 4. Perbedaan Skor Intelligence Quotient (IQ) berdasarkan status tiroid

Kelompok	N	Skor IQ pretes (rerata±SD)	Skor IQ postes (rerata±SD)	Perubahan skor IQ (rerata±SD)	Mann Whitney (p)
Eutiroid	33	88,52±14,69	89,70±13,82	1,18±1,96	0,121
Hipotiroid Subklinis	24	94,46±13,39	94,92±12,91	0,46±0,98	

Tabel 4 menunjukkan bahwa kelompok hipotiroid subklinis memiliki rerata skor IQ yang lebih baik dibanding kelompok normal. Akan tetapi, dengan olahraga, kelompok normal mengalami peningkatan skor IQ lebih besar ($p > 0,05$)

Tabel 5. Rerata skor Intelligence Quotient (IQ) kelompok perlakuan dan kontrol sebelum dan setelah olahraga permainan selama 8 minggu

Kelompok	N (%)	Skor IQ pretes (rerata±SD)	Skor IQ postes (rerata±SD)	p Wilcoxon
Kontrol	22	93,27±11,92	94,18±10,83	0,030
Olahraga	35	89,25±15,59	90,03±15,03	0,027

Tabel 5 menunjukkan bahwa skor IQ pretes maupun postes kelompok kontrol lebih tinggi dibanding kelompok perlakuan. Kedua kelompok mengalami peningkatan skor secara signifikan. Kelompok kontrol memiliki skor IQ dalam

kategori rata-rata , sedangkan kelompok perlakuan meningkat dari kategori bawah rata-rata menjadi rata-rata.

Tabel 6. Tabulasi silang peningkatan skor IQ olahraga permainan selama 8 minggu berdasarkan status tiroid

Kelompok	N	Skor IQ tidak meningkat (N %)	Skor IQ meningkat (N%)	Pearson Chi-Square
Eutiroid + OR	21	11 (52,38)	10 (47,62)	0,436
Eutiroid	12	8 (66,67)	4 (33,33)	
Hipotiroid subklinis + OR	14	10 (71,43)	4 (28,90)	
Hipotiroid subklinis	10	8 (80,00)	2 (20,00)	

Tabel 6 menunjukkan bahwa kelompok eutiroid paling banyak mengalami peningkatan skor IQ setelah olahraga permainan dan kelompok hipotiroid subklinis tanpa olahraga permainan paling sedikit jumlah anak-anak yang mengalami peningkatan IQ . Akan tetapi perubahan tersebut tidak bermakna secara ststistik ($p>0.05$)

B. PEMBAHASAN

Status antropometri dan gisi responden kelompok perlakuan dan kontrol sebagian besar normal. Tidak ditemukan status gisi buruk , hanya ditemukan sedikit anak dengan kategori obesitas gade 1. Kondisi daerah yang berupa pegunungan serta aktivitas fisik anak yang sebagian besar berjalan untuk berangkat dan pulang sekolah memerlukan asupan energi yang cukup.

Tidak ditemukan anak dengan hipotiroid primer. Semua responden memiliki kadar fT4 normal, akan tetapi didapatkan 42,1% anak memiliki kadar TSH lebih dari 4,0 mIU/dL sehingga dikategorikan hipotiroid subklinis.

Skor IQ anak hipotiroid subklinis tidak berbeda dengan anak eutiroid. Akan tetapi respon perubahan dalam hal ini peningkatan skor IQ karena olahraga permainan lebih baik pada anak-anak eutiroid dibandingkan anak hipotiroid subklinis.Hal ini kemungkinan karena anak anak hipotiroid subklinis cenderung mudah mengalami gangguan psikhis yang dapat menghambat perkembangan.

Seperti yang telah disampaikan oleh peneliti sebelumnya bahwa penderita HS beresiko mengalami gangguan neuropsikiatrik seperti serangan panik, depresi, kurang perhatian, dan kemunduran memori (Almeida et al., 2007). Evaluasi neuropsikiatrik diperlukan terhadap perlakuan yang diberikan karena proses perolehan kemampuan intelegensia sangat didukung oleh perilaku yang mendukung (Torel Ergur et al., 2012)

BABVI. RENCANA TAHAPAN SELANJUTNYA

A. Tahapan penelitian yang telah terlaksana:

1. Perijinan
2. Sosialisasi dan penandatanganan persetujuan (inform concern) orang tua
3. Pengambilan data awal (pretes) berupa
 - a. Kriteria responden
 - b. Antropometri (berat badab, tinggi badan, lingkak kepala, lingkak lengan, tebal lemak kulit)
 - c. Status tiroid :pengambilan darah/serum untuk diukur TSH dan BDNF. Jika diperoleh kadar TSH tinggi, maka dilanjutkan pengukuran kadar fT4
 - d. Tes IQ – CFIT
 - e. Pengukuran kadar BDNF serum, sedang menunggu hasil

4. Perlakuan berupa olahraga jalan cepat dan berlari yang diber ikan dalam bentuk senam, jalan lintas alam dan permainan telah terlaksana 7 minggu
5. Kelompok perlakuan sebagian diteruskan olahraga hingga 6 bulan dan sebagian berhenti. Program ini tidak dapat terlaksana karena terkendala dengan berbagai kegiatan sekolah
6. Evaluasi perlakuan diambil sebagai data postes 8 minggu, meliputi antropometri, kadar TSH, FT4 dan BDNF, serta tes IQ,
7. Analisis data
8. Penyusunan laporan
9. Mengikuti publikasi ilmiah pada konferensi international dalam kegiatan poster

B. Tahapan Penelitian selanjutnya:

1. mendapatkan hasil pengukuran BDNF
2. menyusun naskah publikasi

C. Rencana Penelitian tahun kedua

Berdasarkan hasil yang diperoleh pada tahun pertama, penambahan kelompok untuk perlakuan 6 bulan akan dilaksanakan pada responden yang lebih muda yaitu anak PAUD dan TK. Jenis kegiatan olahraga permainan disesuaikan dengan usia anak. Evaluasi berupa perbandingan antropometri, status tiroid, IQ dan BDNF serum, serta indeks kebugaran jasmani anak sebelum dan setelah perlakuan. Selain itu diperlukan evaluasi neuropsikiatrik anak.

BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Tidak ditemukan gejala fisik hipotiroid pada anak-anak SD Tukharjo dan Purwoharjo Samigaluh Kulon Progo Yogyakarta
2. Status gusi anak sebagian besar normal
3. Status tiroid responden terdiri 57,9% eutiroid dan 42,1% hipotiroid subklinis
4. Skor IQ anak-anak eutiroid tidak berbeda dengan anak-anak hipotiroid subklinis dan berada pada kategori rata-rata bawah
5. Olahraga permainan cenderung meningkatkan skor IQ lebih baik pada anak eutiroid dibanding anak hipotiroid subklinis

B. Saran

1. **Pengukuran FT4 dilakukan jika ditemukan kadar TSH tinggi**
2. **Pengukuran BDNF diutamakan pada anak-anak skor IQ rendah**
3. **Keberhasilan olahraga dapat diukur dengan indeks kebugaran jasmani anak**

DAFTAR PUSTAKA

- Almeida C, Vaisman M, Costa AJL, Reis FAA, Reuters V, Teixeira P, Ferreira M, Teixeira LBBM, Araujo GRB, Brasil MA. Are neuropsychological changes relevant in subclinical hypothyroidism? *Arq Bras Endocrinol and Metabol* 2007;51:606-611.
- Arisman. 2004. *Gizi dalam Daur Kehidupan*. EGC, Jakarta.
- Banawa, Ern. (2009). Thyroid and Intelligence. Diakses 17 April 2009 dari <http://www.locateadoc.com/articles/thyroid-and-intelligence-305.html>
- Biebermann, H., Schoneberg, T., Krude, H., Schults.,G., Gudermann, T. and Gruters, A., 1997, Mutations of the Human Thurotropin Reseptor Gene Causing Thyroid Hypoplasia and Persistent Congenital Hypothyroidism; *J.Clin. Endocrinol. And Met;* Vol. 82 no 10.
- Boonsto, AM. and Jaiswal, N., 2009, Iodine Deficiency In Pregnancy, Infancy And Childhood And Its Consequences For Brain Developmen, *Best Practice And Research Clinical Endocrynilogy And Metabolism*. Jouanl Homepage: elsevier.com/locate/beem
- Calvo, R., Obregon, MJ., deOna, CR, del Rey, FE., de Escobar, JM., 199 volume 86, September 1990, 889-899, Congenital Hypothyroidism, as studies in rats, *J. Clin. Invest.*
- Depkes RI. (2010). *Pedoman Pelaksanaan Stimulasi, Deteksi dan Intervensi Dini Tumbuh Kembang Anak*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Deliana, M., Batubara, JRL, TriDjaya, B., Pulungan, AB., 2003, Hipotiroidisme Kongenital di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Ciptomangunkusumo Jakarta, tahun 1992-2002, *Sari Pediatri*, Vol.5 No. 2, hal 79-84
- Lai-xiang, L., Yi-na, S., Jin-ru, D. et al, 2007, Effects of hight levels iodine intake through Meal on mRNA Expression of Placental and Breast NIS in Rats, *Journal of environment and Health* 2007-11 Djokomoeljanto. (2009) *Gangguan Akibat Kekurangan Yodium*. Aru WS., Bambang S., Idrus A., Marcellus S, Siti S., (Eds), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam 5th. Ed.* (hal. 2009-2015). Jakarta: Balai Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Field, T. Edited, 2004 *Touch And Massag E In Earl YChild Development Touch Research Institutes. University Of Miami School Of Medicine*
- Fortunato, RS., Ignácio, DL., Padron, AS., Peçanha, R., Marassi, MP., Rosenthal, D., Werneck-de-Castro, JPS and Carvalho, DP, 2008, The effect of acute exercise session on thyroid hormone economy in rats, *J Endocrinol August 1, 2008 198 347-353*
- Guyton, A.C. dan Hall, J. E. (2007). *Hormon Metabolik Tiroid*, *Buku Ajar: Fisiologi Kedokteran 9th ed* (hal. 1187 – 1199). Jakarta: EGC.
- Henriette van Praag, Brian R. Christie, BR, Sejnowski, TJ, and Gage, FH., 1999, Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 November 9; 96(23): 13427–13431. PMID: PMC2396

- Huang, SA., and deCastro Neves, LA., 2010, Thyroid Hormone Metabolism in Thyroid Function Testing, Editor: Gregory A. Brant, Springer
- Kasahara, T., Narumi, S., Okasora, K., Takaya, R., Tamai, H., and Hasegawa, T, 2012, Delayed Onset Congenital Hypothyroidism In Patient With Duox2 Mutations And Maternal Iodine Excess, American Journal of medical genetic, Wiley Periodicals Inc.
- Kerr, ALR, 2010, *Neural plasticity associated with exercise-induced cognitive facilitation in the adult rat*. A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy in Psychology of The University of Wisconsin Milwaukee, UMI Dissertation Publishing, ProQuest LLC.
- Kleina, R.Z., Mitchell M.L, 1999 . Maternal Hypothyroidism and Child Development, A Review Horm Res 1999;52:55–59
- Larsen, P. R., Davies, T. F., Hay, I. D., dan Schlumberger, M. J. (2002). Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients With Thyroid Disorders. H. M. Krenenberg, K. S. Polonsky, P. R. Larsen, S. Melmed (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (pp.1656, 1661-1663). USA: Saunders.
- Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Aachi M, Hasegawa T. 2011. Molecular Japanese patients. J Clin Endocrinol Metab 96:E1838–E1842.
- Noor, Z. Prastuti, D, Puspitaningtyas, R. , Kurniawan, PA, Maharani, DD., 2009, Hubungan Kadar Tiroksin bebas (T4 bebas) dengan Tumbuh Kembang Remaja Usia 12-116 tahun di Daerah Gondok Endemik, Laporan Penelitian FKIK UMY
- Noor, Z. Pranacipta, S., Raman, A. 2009, Hubungan Yodium urin ekskresi dengan Tumbuh Kembang Remaja Usia 12-116 tahun di Daerah Gondok Endemik, Laporan Penelitian LP3M UMY
- Noor, Z., dan Rahmatina, I. 2012. Kadar T4 bebas tidak ditentukan oleh kadar Yodium Urin Ekskresi Remaja di daerah endemik GAKI, Mutiara Medika (inpres)
- Park and Chatterjee, 2005, Genetic of Congenital Hypothyroidism, J Med Genet 42: 379-389 doi: 10.1136/jmg.2004.024158.
- Perez-Lopez, 2007, Iodine and thyroid hormones during pregnancy and post partum Gynecol Endocrinol. 2007 Jul;23(7):414-28.
- Peeters, RP., van der Deure, WM, and Visser, TJ, 2006, Genetic Variation In Thyroid Hormone Pathway Gene; Polymorphisms In The TSH Receptor And The Iodothyronine Deiodinases, *European Journal Of Endocrinology* 155 655-662.
- Pop, VJ., Kuijpers, JL., van Baar, AL., Verkerk, G., van Son, MM., de Vijlder, JJ. *et al.*, 1999. Low Maternal Free Thyroxine Concentrations During Early Pregnancy Are Associated With Impair Psikomotor Development In Infancy, *Clinical Endocrinology* 50. 149-155
- Thompson, CC, and Potter, GB, Thyroid Hormone Action in Neural Development, *Cerebral Cortex Oct 2000; V 10, N0 10;939-945* Oxford University Press

- Torel Ergur, A., Taner, Y. Ata, E Melek ,E, Erdoğan Bakar, E, Sancak, T, Neurocognitive Functions in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism, *J Clin Res Pediatr En docrinol* 2012;4(1):21-24
DO I: 10.4274/Jcrpe.497
- Widodo U (2003). *Hasil Analisa Pemeriksaan EYU Kabupaten Kulon Progo*. Magelang: BP GAKY Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- WHO. (2005). *Assesment of Iodine Deficiency Disorder and Monitoring their Elimination, A guide for programme Managers*, 3rd. Ed.
- Wirawan, IKA., 2012, Tumbuh kembang Anak Hipotiroid Kongenital yang Sudah diterapi dengan Levo-Tiroksin Sejak Dini, Thesis, program Studi Ilmu kedokteran Klinis Minat Utama MS-PPDS I Ilmu Kesehatan Anak, Program Pascasarjana Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- Zhang, HM. Su, Q, Luo, M, 2008, Thyroid Hormone Regulates the Expression of SNAP-25 during Rat Brain Development, *Mol Cell Biochem* 307, 169-175