

AUTOIMUNITAS SEBAGAI FAKTOR RISIKO HIPERTIROIDISME PADA WANITA USIA SUBUR DI DAERAH REPLETE GANGGUAN AKIBAT KEKURANGAN IODIUM (GAKI)

Autoimmune as Risk Factor of Hyperthyroidism at Childbearing Age Women in Replete Iodine Deficiency Disorder (IDD) Area

R. Agus Wibowo^{1*}, Sri Nuryani Wahyuningrum¹, Ina Kusri¹, Suryati Kumorowulan¹, Ernani Budi Prihatmi¹,
Sudarinah¹, Catur Wijayanti¹, Nafisah Nuraini¹, Nur Asiyatul Janah¹, Ismi Setianingsih¹, Palupi Dyah Ayuni¹,
Cicik Harfana¹, Mohamad Samsudin¹

¹Balai Litbangkes Magelang
Kapling Jayan Borobudur Magelang, Indonesia

*e-mail: bowougmail@gmail.com

Submitted: July 18th, 2017, revised: February 5th, 2018, approved: August 31st, 2018

ABSTRACT

Background. Thyroid hormones play an essential role in a variety of metabolic and developmental processes in the human body. Thyroid hormones are important for brain development, cell maturation, increased O₂ consumption, and controlling the others hormones. Hyperthyroidism develops when the body exposed to excessive amount of thyroid hormone. This disorder affects in women 5 to 10 times more often than men. Hyperthyroidism occurs due to excessive long term iodine intake or autoimmune events such as Graves' disease. Hyperthyroidism is more common in the replete Iodine Deficiency Disorder (IDD) area such as Magelang. **Objective.** This research aimed to identify autoimmune as a risk factor of hyperthyroidism at replete IDD area. **Method.** This is a case control study with 24 subjects in the case group and 41 subjects in the control group. Screening for each group through TSH and fT4. **Result.** On control group thyroid hormone level which is fT4 and fT3 and also TSH at group control group in normal status fT4= 1,6 pg/mL (normal 0,8-2) ; fT3 = 2,36 (1,2-4,2) pg / mL; TSH=1,65μIU / l (0,3-4)) compared to case group (fT4= 2,52 pg / ml ; fT3 = 2,96 pg / ml; TSH=0,08μIU / l respectively. Autoimmune Graves' have the robust relation to the hyperthyroid occurrence (OR: 18,86; 95%CI) **Conclusion.** Titer TR ab (Thyroid Hormone Reseptor antibody) represent the strong factor in supporting hyperthyroid cases in women childbearing age in IDD replete area likely Magelang.

Keywords: autoimmune, hyperthyroid, iodine, thyroid hormones

ABSTRAK

Latar belakang. Hormon tiroid memiliki peran penting dalam tubuh manusia selama hidup. Hormon tiroid berperan dalam perkembangan otak dan pematangan sel dan jaringan, peningkatan konsumsi oksigen oleh sel serta berperan dalam sekresi dan pengendalian produksi hormon lainnya. Sekresi hormon tiroid yang berlebihan akan menimbulkan hipertiroid. Hipertiroid banyak terjadi pada wanita usia subur (WUS) dan risikonya 5-10 kali dibandingkan pria. Hipertiroid dapat terjadi karena asupan iodium yang berlebih dalam jangka panjang atau kejadian autoimun seperti pada penyakit Graves. Hipertiroid banyak terjadi pada daerah *replete* Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI) seperti wilayah Magelang. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi

kejadian autoimun sebagai penyebab hipertiroid di daerah *replete* GAKI. **Metode.** Penelitian ini menggunakan metode kasus kontrol dengan jumlah responden kelompok kasus hipertiroid sebanyak 24 orang dan kelompok kontrol sebanyak 41 orang. Penentuan responden antar kelompok dengan tapisan hormon TSH dan fT4. **Hasil.** Nilai rata-rata hormon tiroid yaitu fT4 dan fT3 serta TSH pada kelompok kasus adalah fT4= 2,52 pg/ml; fT3 =2,96 pg/ml; TSH=0,08 µIU/l. Sedangkan pada kelompok kontrol adalah fT4= 1,6 pg/ml fT3= 2,36 pg/ml; TSH=1,65 µIU/l. Autoimun berhubungan dengan kejadian hipertiroid (OR: 18,86; 95%CI). **Kesimpulan.** Titer TR ab (*Thyroid Hormone Receptor antibody*) plasma merupakan faktor risiko tertinggi kejadian hipertiroid pada WUS di daerah *replete* GAKI.

Kata kunci: autoimun, hipertiroid, iodium, hormon tiroid

PENDAHULUAN

Iodium adalah mikronutrien yang sangat penting bagi manusia karena dibutuhkan tubuh untuk pembentukan hormon tiroid. Percobaan yang pernah dilakukan pada hewan coba menunjukkan bahwa kekurangan iodium akan menurunkan sintesis dan sekresi hormon tiroid. Asupan iodium sesuai dengan rekomendasi WHO adalah sebagai berikut: (1) anak di bawah usia 5 tahun: 90 µg/hari; (2) anak usia 6-12 tahun: 120 µg/hari; (3) anak di atas 12 tahun dan orang dewasa: 150 µg/hari; (4) ibu hamil dan menyusui: 250 µg/hari.^{1,2}

Kecukupan iodium dapat diukur dengan berbagai parameter salah satunya dengan memeriksa status hormon tiroid seseorang. Apabila seseorang kelebihan hormon tiroid maka disebut hipertiroid. Kejadian hipertiroid banyak terjadi pada wanita dengan angka kejadian lima sampai sepuluh kali dibandingkan dengan pria. Manifestasi hipertiroid adalah pembesaran kelenjar gondok, tremor, detak jantung meningkat, tidak tahan panas, meningkatnya kegelisahan, sehingga hal ini akan berakibat pada kualitas hidup seseorang.³

Asupan iodium dan kejadian autoimun ditengarai menjadi faktor terbesar sebagai pemicu hipertiroid. Semenjak intervensi dan

suplementasi iodium dilakukan secara merata di Indonesia, khususnya di kantong-kantong endemik kekurangan iodium, kejadian hipertiroid meningkat. Beberapa penelitian yang telah dilakukan di Cina, Afrika, dan beberapa negara di Eropa menyajikan data bahwa penyebab hipertiroid di daerah yang dulunya kekurangan iodium atau daerah *replete* iodium disebabkan oleh autoimun. Penyakit *Graves* adalah hipertiroid yang disebabkan karena autoimun.³⁻⁵

Antibodi terhadap kelenjar tiroid yang menjadi karakteristik dari penyakit *Graves* mungkin ditemukan dalam darah. Antibodi ini termasuk *Thyroid Stimulating Immunoglobulin (TSI antibodies)*, *Thyroid Peroxidase Antibodies (TPO)*, dan antibodi reseptor *Thyroid Stimulating Hormones (TSHr/TR ab)*. Pencetus penyakit *Graves* adalah asupan iodium berlebihan, stres, merokok, radiasi pada leher, obat-obatan, dan organisme-organisme yang menyebabkan infeksi seperti virus dan bakteri. Faktor-faktor lingkungan tersebut akan bergabung dengan faktor genetik sebagai pencetus hipertiroid.⁴⁻⁶

Penelitian ini didasari pertanyaan penelitian apakah asupan iodium ataukah faktor lain seperti kejadian autoimun sebagai faktor risiko terjadinya hipertiroid.

METODE

Desain penelitian adalah kasus kontrol yang dilakukan di daerah *replete* GAKI. Penelitian dilakukan di beberapa kecamatan di Kabupaten Magelang yang merupakan daerah *replete* GAKI, yaitu daerah yang memiliki riwayat endemik GAKI namun sekarang sudah tercukupi iodiumnya. Responden adalah WUS usia 17-50 tahun. Kriteria responden sebagai berikut: kriteria inklusi kelompok kasus adalah WUS terdiagnosis hipertiroid dengan tapisan TSH dan *free thyroxin* (fT4), minimal telah tinggal di lokasi penelitian selama sepuluh tahun, dapat membaca dan menulis. Kriteria inklusi kelompok kontrol adalah WUS yang terdiagnosis normal (tidak hipertiroid), minimal telah tinggal di lokasi penelitian selama sepuluh tahun, dapat membaca dan menulis. Seluruh responden menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah menderita penyakit berat seperti jantung dan diabetes melitus, sedang hamil.

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus Lemeshow untuk uji hipotesis proporsi dua kelompok, diperoleh besar sampel minimal sebanyak 20 orang kelompok kasus dan 40 orang kelompok kontrol. Jumlah kontrol dua kali jumlah kasus untuk memastikan bahwa faktor risiko tersebut bukan faktor kebetulan. Pengelompokan responden berdasarkan hasil tapisan TSH (0,3-4 μ IU/l) dan fT4 (0,8-2 pg/ml). Untuk keperluan penapisan diambil sampel darah vena sebanyak 3 cc. Hasil tapisan yang menunjukkan nilai normal dimasukkan ke dalam kelompok kontrol. Apabila responden kelompok kontrol jumlahnya melebihi besar sampel

minimal maka pemilihannya dilakukan secara acak (*Systematic Random Sampling/SRS*).

Gambaran autoimun hipertiroid pada kelompok kasus dan kontrol diperoleh dengan mengambil sampel darah sebanyak 2 cc dan dianalisis antibodi-Tiroglobulin (80-200 IU/ml), antibodi-TPO (80-150 IU/ml), dan antibodi TSHR/TR ab (1,10-1,50 IU/ml) menggunakan metode ELISA. *Urinary Iodine Excretion* (UIE) dan kadar garam rumah tangga dianalisis untuk melihat apakah sebagai faktor risiko dalam kejadian hipertiroid. UIE dianalisis dengan spektrofotometer dan kadar garam dengan titrasi. UIE diukur sebagai pendukung bahwa daerah penelitian yang terpilih merupakan daerah *replete*.

Hubungan antara autoimun dengan kejadian hipertiroid dianalisis menggunakan uji regresi logistik untuk melihat seberapa besar faktor risiko autoimun berpengaruh terhadap kejadian hipertiroid. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Badan Litbang Kesehatan LB.02010.01/5.2/KE 168/2016.

HASIL

Karakteristik Responden

Tabel 1 menggambarkan karakteristik responden. Tingkat pendidikan responden umumnya masih rendah sehingga pengetahuan mengenai kepentingan akan fungsi iodium masih rendah. Umur responden 17-50 tahun dan sebagian besar bekerja sebagai ibu rumah tangga dan petani.

Tabel 1. Karakteristik Kelompok Kasus Hipertiroid dan Kelompok Kontrol

Variabel	Kasus Hipertiroid (n=24)	Kontrol (n=41)	P
Pendidikan Responden			
SD	16	9	0,071
SMP	2	16	
SMA	3	14	
PT	3	2	
Pekerjaan Responden			
Buruh	2	7	0,609
Pedagang/Wiraswasta	1	2	
Petani	4	10	
Swasta	2	1	
PNS/TNI/POLRI	1	2	
Ibu Rumah Tangga	14	17	
Lainnya	0	2	
Status Gizi Berdasarkan IMT			
Kurus	0	6	0,844
Normal	15	19	
Gemuk	9	11	
Obesitas	0	5	

Pada Tabel 1 dapat dijelaskan tidak ada perbedaan pendidikan, pekerjaan, dan status gizi berdasarkan IMT yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok penderita hipertiroid ($p>0.05$).

Hasil Penapisan

Penapisan sasaran dilakukan berdasarkan

hasil pemeriksaan TSH dan fT4 pada 225 WUS yang tersebar di Kecamatan Srumbung, Dukun, dan Sawangan. Jumlah responden yang diperoleh dalam penelitian ini sebanyak 24 orang kelompok kasus dan 41 orang kelompok kontrol. Hasil penapisan selengkapnya disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Status Biokimia Responden Hasil Penapisan (N=225)

Variabel	Rata-rata	Median	Min	Max	P
TSH ($\mu\text{IU/l}$)	1,65 \pm 0,53	1,27	0,05	11,05	0,000
fT4 (pg/ml)	1,6 \pm 0,21	1,82	0,58	5,98	0,003
UIE ($\mu\text{g/L}$)	178,4 \pm 111,2	161,3	19	582	0,032

Data di atas menjelaskan bahwa median TSH responden hasil penapisan dalam populasi yang normal yaitu 1,27 ($\mu\text{IU/l}$) demikian juga fT4 yang dalam status normal. Namun dapat

dijumpai responden yang mempunyai nilai sangat rendah dan sangat tinggi. Median UIE juga dalam kisaran adekuat yang berarti pada populasi ini telah tercukupi kebutuhan iodiumnya.

Penegakan hipertiroid *Graves* yaitu dengan pemeriksaan antibodi spesifik terhadap kelenjar tiroid yaitu anti-Tg, anti-TPO dan anti-TSHR/TR. Tabel 3 menunjukkan bahwa sampel yang diperiksa pada kelompok kasus memiliki kadar

antibodi kelenjar tiroid lebih tinggi dibanding kelompok kontrol, terutama anti-TSHR. Anti-TSHR adalah antibodi spesifik pada penyakit.^{5,6} Hasil ini menjadi dugaan terjadi penyakit *Graves*.

Tabel 3. Status Biokimia Kelompok Kasus Hipertiroid dan Kontrol

Variabel	Kelompok	
	Kasus (N = 24)	Kontrol (N=41)
TSH (μIU/l)	0,08	1,65
fT4 (pg/ml)	2,52	1,6
Anti-Tg (IU/ml)	35,19	20,5
TPO (IU/ml)	22,79	14,25
TSH-R (IU/ml)	3,08	1,08

Sebanyak 74 persen responden terdeteksi antibodi terhadap kelenjar tiroid, baik pada kelompok kontrol dan kelompok kasus. Setelah dihitung OR (CI:95%) dan dihitung masing-

masing anti-TSHR, anti-TPO, dan anti-Tg ditemukan masing-masing sebagai berikut (Tabel 4).

Tabel 4. Hubungan Hipertiroid, Autoimun, dan Asupan Iodium

Parameter	Hipertiroid		OR	95% CI	p
	(+)	(-)			
Autoimune					
(+)	94,30%	5,70%	18,86	3,82-93,16	0,000
(-)	46,70%	53,30%			
Kadar Iodium dalam Garam					
< 30ppm	78,60%	21,40%	0,82	0,25-2,68	0,816
>30ppm	70,60%	29,40%			

Data Tabel 4 menunjukkan bahwa autoimun merupakan faktor terbesar sebagai pemicu hipertiroid di daerah *replete* Kabupaten Magelang, OR: 18,86 (CI 95%; 3,82-93,16). Sehingga asupan iodium bukan sebagai penyebab utama. Artinya responden dengan autoimun positif mempunyai peluang menjadi hipertiroid sebesar 18 kali lebih besar.

PEMBAHASAN

Hipertiroid terjadi karena tubuh mengeluarkan hormon tiroid dalam jumlah yang berlebihan. Hipertiroid terjadi kebanyakan pada wanita dengan kejadian sepuluh kali lebih banyak dibandingkan pria.³

Kelompok hipertiroid mempunyai titer antibodi yang tinggi pada antibodi TPO, antibodi

tiroglobulin, dan antibodi TSHR jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada kelompok kasus setidaknya memiliki dua titer antibodi yang tinggi pada responden. Hasil regresi logistik juga menunjukkan bahwa pada kelompok hipertiroid karena autoimun memiliki risiko lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol OR: 18,86 (CI 95%; 3,82-93,16), sehingga dapat dikatakan bahwa penyebab hipertiroid di lokasi penelitian yang merupakan wilayah *replete* GAKI diperkirakan karena autoimun.

Ketika program eliminasi GAKI dilakukan maka ada efek lain yaitu terjadinya hipertiroid. Hal ini dicurigai bahwa kenaikan asupan iodium juga meningkatkan kejadian insiden hipertiroid pada daerah yang kekurangan iodium.⁷⁻⁹ Penelitian di berbagai negara menunjukkan efek dari suplementasi kapsul iodium dapat meningkatkan kejadian *Autoimmune Thyroid Disease* (AITD).⁷⁻¹⁰ Penelitian yang dilakukan di Turki menunjukkan bahwa suplementasi iodium telah berhasil mengeliminasi defisiensi iodium di area Laut Hitam,¹¹⁻¹² namun hasil penelitian lain juga menunjukkan bahwa suplementasi iodium juga dapat meningkatkan kasus AITD dan disfungsi dari kelenjar tiroid. Penelitian di Laut Hitam menyimpulkan bahwa iodium yang berlebihan akan meningkatkan level *Cluster of Differentiation 4 / Cluster of Differentiation 8* (CD₄/CD₈) yang akan berakibat memicu produksi antibodi pada kelenjar tiroid (antibodi tiroglobulin dan antibodi tiroperoksidase).¹³ Penelitian di Turki pada kelompok normal dan kelompok hipertiroid menunjukkan kandungan antibodi TPO dan antibodi Tg lebih tinggi pada kelompok hipertiroid setelah dua tahun diadakan suplementasi iodium. Kandungan antibodi Tg ditemukan lebih tinggi pada subjek yang asupan iodiumnya lebih dari cukup. Peningkatan asupan iodium yang didapat pada saat program suplementasi iodium memicu peningkatan prevalensi anti-Tg positif pada kelompok hipertiroid dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini sesuai dengan literatur

dimana intervensi iodium pada populasi yang kekurangan akan mengakibatkan autoimun tiroid.¹²

Temuan ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan di Jepang yang mengalami kelebihan atau ekse asupan iodium.¹⁴ Penelitian yang dilakukan pada hewan coba dan manusia menunjukkan bahwa tiroglobulin yang diiodisasi ternyata lebih *immunogenic* (memicu respon antibodi) dibandingkan dengan tiroglobulin yang sedikit mengandung iodium.¹⁶⁻¹⁷ Antibodi tiroid diakibatkan oleh asupan iodium yang tinggi.¹⁸⁻²⁰ Eksistensi antibodi Tg dan antibodi TPO merupakan ekspresi klinis dari proses autoimun, dan pada wanita lebih tinggi daripada pria sehingga AITD terjadi lebih banyak pada wanita dibanding pria. Prevalensi auto antibodi pada kelompok hipertiroid meyakinkan bahwa kejadian hipertiroid di daerah ini berkaitan dengan autoimun.^{3,18-20}

Penelitian di Brasil menunjukkan bahwa setelah lima tahun terpapar iodium pada responden sebanyak 1.085 orang atau 45,6 persen mengalami ekse iodium pada UIE (300 µg/L) dan 14,1 persen lebih dari 400 µg/L. Penelitian ini menyimpulkan bahwa prevalensi kejadian autoimun kronik meningkat dan kemungkinan disebabkan oleh asupan iodium yang berlebihan.⁹ Penelitian lain yang dilakukan di Cina juga menunjukkan hasil yang serupa dimana kejadian ekse iodium meningkatkan autoimunitas pada kelenjar tiroid. Penelitian yang dilakukan di Amerika, Uganda, dan Chili juga menunjukkan kesimpulan yang serupa.²¹⁻²⁴ Studi di Tasmania membuktikan bahwa iodium memicu peningkatan hipertiroid setelah beberapa waktu terpapar suplementasi iodium, ditambah dengan argumentasi bahwa intervensi iodium yang tidak tepat pada populasi yang kekurangan iodium akan mengakibatkan hipertiroid autoimun.^{25,26}

Beberapa penelitian sejenis mengenai efek suplementasi iodium pada daerah yang kekurangan iodium berakibat meningkatkan

prevalensi auto antibodi yang terdeteksi positif dan infiltrasi limfosit pada kelenjar tiroid.²⁴⁻²⁶ Penelitian yang dilakukan di daerah endemik di Yunani, predominan *non toxic goiter* pada anak sekolah berkembang menjadi *autoimmune thyroiditis*. Dengan adanya bukti tersebut menguatkan pemikiran bahwa iodium bisa jadi bertanggung jawab sebagai pemicu atas kejadian AITD.²⁴⁻²⁶

Penyebab AITD pada kelenjar tiroid melibatkan banyak faktor. Genetik pada seseorang yang berkombinasi dengan faktor lingkungan seperti iodium diduga menjadi faktor timbulnya hipertiroid.⁵ Konsumsi iodium dalam jumlah yang rendah atau terlalu banyak ditengarai menjadi pemicu munculnya antibodi terhadap kelenjar tiroid.⁵ Kurang atau berlebihnya konsumsi iodium akan berakibat protein yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid akan berubah dari struktur normalnya sehingga lebih imunogenik. Protein ini akan dikenali oleh sistem imunitas tubuh melalui *Antigen Presenting Cell (APC)*, dan tubuh akan mengeluarkan sitokin melalui sel T dan antibodi melalui sel B. Sistem imun ini kemudian akan melakukan infiltrasi ke dalam kelenjar tiroid sehingga akan mengakibatkan kerja kelenjar tiroid terganggu. Antibodi kelenjar tiroid terutama antibodi TPO akan menginduksi *Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity (ADCC)* yang berakibat terjadi kerusakan sel dan jaringan kelenjar tiroid.^{20-21,27-30}

Adanya sitokin-sitokin pada tubuh yang berinteraksi dengan sistem imun akan memberikan respon dengan membentuk antibodi terhadap kelenjar tiroid. Sitokin yang berinfiltrasi ke dalam kelenjar tiroid menyebabkan kerusakan pada sel-sel *thyrocytes* yang mengakibatkan rusaknya kelenjar tiroid sehingga produksi hormon tiroid berkurang dan dapat menimbulkan hipotiroid. Keberadaan antibodi pada kelenjar tiroid akan berakibat antibodi berikatan dengan TSHR, karena antibodi ini memiliki kecocokan

epitope yang memicu *Cyclic adenosine monophosphate (cAMP)* untuk bereaksi terus-menerus sehingga produksi hormon tiroid meningkat. Peningkatan hormon ini terjadi karena sistem umpan balik lewat TSH sudah diblokir oleh antibodi kelenjar tiroid.^{23,24,31-33}

Penyakit *Graves* dipicu oleh reaksi sistem kekebalan di tubuh, yang biasanya melindungi dari antigen seperti bakteri dan virus. Sistem kekebalan tubuh menghancurkan antigen asing dengan zat disebut antibodi yang diproduksi oleh sel limfosit. Sistem kekebalan tubuh terkadang membuat antibodi yang bereaksi silang terhadap protein pada sel dan menyebabkan kerusakan sel. Dalam *Graves*, kondisi ini disebut reseptor antibodi *thyrotropin (TRAb)* atau *thyroid stimulating immunoglobulin (TSI)*. Antibodi terhadap kelenjar tiroid ini menyebabkan sel tiroid bekerja terus menerus. Antibodi dalam penyakit *Graves* berikatan dengan reseptor pada permukaan sel tiroid dan merangsang sel-sel tersebut untuk memproduksi dan melepaskan hormon tiroid. Hal ini menyebabkan tiroid menjadi terlalu aktif (*hipertiroidisme*).^{21,31-33}

Penegakan diagnosis hipertiroidisme akibat autoimun perlu melakukan pemeriksaan titer antibodi. Tipe TRAb yang biasanya diukur dalam penegakan diagnosis penyakit *Graves* adalah antibodi anti-tiroid *peroxidase (anti-TPOAb)*, *thyroid stimulating antibody (TSAb)*, dan antibodi anti-tiroglobulin (*anti-TgAb*). Ditemukannya TPOAb, TSAb dan TgAb mengindikasikan hipertiroidisme pasien disebabkan karena autoimun. TPOAb ditemukan pada 70-80 persen pasien, TgAb pada 30-50 persen pasien, dan TSAb pada 70-95 persen pasien.³⁴ Pemeriksaan antibodi dapat digunakan untuk memprediksi hipertiroidisme pada orang dengan faktor risiko, misal memiliki keluarga yang terkena gangguan tiroid dan tiroiditis *postpartum*. Pada wanita hamil yang positif ditemukan TPOAb dan TgAb pada trimester pertama memiliki kemungkinan 30-50 persen menderita tiroiditis *postpartum*.³⁵

KESIMPULAN

Titer TRAb (*Thyroid Hormones Reseptor Antibody/TSHRAb*) plasma merupakan faktor risiko tertinggi kejadian hipertiroidisme pada WUS di daerah *replete* GAKI.

SARAN

1. Intervensi iodium pada populasi tetap dapat dilanjutkan dengan kontrol dan pengawasan yang ketat, agar jangan sampai menimbulkan kelebihan dan memicu hipertiroid.
2. Penelitian lebih lanjut faktor lingkungan yang berperan dalam kejadian hipertiroid autoimun seperti merokok, infeksi, stres, dan konsumsi obat.
3. Penelitian lebih lanjut terhadap penyebab kejadian hipertiroid non-Graves di daerah *replete* dan non *replete* endemik GAKI.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada keluarga responden penelitian, Dinas Kesehatan Kabupaten Magelang dan Puskesmas di wilayah Kabupaten Magelang, Kepala Balai Litbangkes Magelang, Puslitbang Upaya Kesehatan Masyarakat Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Sri Irianti SKM, M.Phil, Ph.D dan Dr. Ir. Basuki Budiman Msc. PH. sebagai Panitia Pembina Ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. *Assesment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A Guide for Programme Manager Third Edition*. Geneva: World Health Organization; 2007.
2. Anderson M, de Benoist, Delange F, Zupan J. Prevention and Control of Iodine Deficiency in Pregnant and Lactating Women and in Children Less than 2-Years-Old: Conclusion and Recommendations of the Technical

Consultation. *Public Health Nutr.* 2007; 10:1606-11.

3. About Hyperthyroidism. Diunduh dari www.thyroidawareness.com, tanggal 23 Agustus 2016.
4. Ban Y, Tomer Y. Susceptibility Genes in Thyroid Autoimmunity. *Clin Dev Immunol.* 2005; 12(1):47-58.
5. Swain M, Swain T, Mohanty BK. Autoimmune Thyroid Disorders- an Update. *Indian J Clin Biochem.* 2005; 20(1):9-17.
6. Weetman AP. Autoimmune Thyroid Disease: Propagation and Progression. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148(1):1-9.
7. Todd CH, Allain T, Gomo ZA, Hasler JA, Ndiweni M, Oken E. Increase in Thyrotoxicosis Associated with Iodine Supplements in Zimbabwe. *Lancet.* 1995; 346(8989):1563-4.
8. Bourdoux PP, Ermans AM, Mukalay WA, Mukalay A, Filetti S, Vignery R. Iodine-Induced Thyrotoxicosis in Kivu, Zaire. *Lancet.* 1996; 347(9000):552-3.
9. Mostbeck A, Galvan G, Bauer P, Eber O, Atefie K, Dam K, et al. The Incidence of Hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 Before and After and Increase in Salt Iodization in 1990. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25(4):367-74.
10. Simmonds MJ, Gough SCL. The Search for Genetic Contribution to Autoimmune Thyroid Disease: The Never Ending Story? *Briefings in Functional Genomics.* 2011; 10:77-90.
11. Luo Y, Kawashima A, Ishido Y, Yoshihara A, Oda K, Hiroi N, Ito T, et al. Iodine Excess as an Environmental Risk Factor for Autoimmune Thyroid Disease. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(7):12895-912.
12. Emral R, Bastemir M, Erdogan G, Gullu S. High Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmune Thyroiditis in Adolescents after

- Elimination of Iodine Deficiency in Eastern Black Sea Region of Turkey. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2006; 1:13-20.
13. Inoue N, Watanabe M, Yamada H, Takemura K, Hayashi F, Yamakawa N, et al. Association Between Autoimmune Thyroid Disease Prognosis and Functional Polymorphisms of Susceptibility Genes, CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3, and ZFAT, Previously Revealed in Genome-Wide Association Studies. *J Clin Immunol*. 2012; 32(6):1243-52.
 14. Kasagi K, Takeuchi R, Misaki T, Kousaka T, Miyamoto S, Iida Y, et al. Subclinical Graves' Disease as a Cause of Subnormal TSH Levels in Euthyroid Subjects. *J Endocrinol Invest*. 1997; 20(4):183-8.
 15. Sundick RS, Bagchi N, Brown TR. The Role of Iodine in Thyroid Autoimmunity: From Chickens to Humans: A Review. *Autoimmunity*. 1992; 13(1):61-8.
 16. Rose NR, Saboori AM, Rasooly L, Burek CL. The Role of Iodine in Autoimmune Thyroiditis. *Crit Rev Immunol*. 1997; 17:511-7.
 17. Rasooly L, Burek CL, Rose NR. Iodine-Induced Autoimmune Thyroiditis in NOD-H-2h4 Mice. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996; 81(3):287-92.
 18. Gardas A. The Influence of Iodine on the Immunological Properties of Thyroglobulin and its Immunological Complexes. *Autoimmunity*. 1991; 9(4):331-6.
 19. Papanastasiou L, Alevizaki M, Piperinos G, Mantzos E, Tseleni-Balafouta S, Koutras DA. The Effect of Iodine Administration on the Development of Thyroid Autoimmunity in Patients with Nontoxic Goiter. *Thyroid*. 2000; 10(6):493-7.
 20. Boyages SC, Bloot AM, Maberly GF, Eastman CJ, Li M, Qian QD, et al. Thyroid Autoimmunity in the Endemic Goitre Caused by Excessive Iodine Intake. *Clin Endocrinol*. 1989; 31(4):453-65.
 21. Davies TF, Latif R, Yin X. New Genetic Insights from Autoimmune Thyroid Disease. *Journal of Thyroid Research*. 2012; 1-6.
 22. Chistiakov DA, Turakulov RI. CTLA-4 and its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *J Mol Endocrinol*. 2003; 31(1):21-36.
 23. Wibowo RA. Asupan Iodium dan Kejadian Autoimun sebagai Faktor Risiko Kejadian Hipertiroid di Daerah Replete Endemik GAKI. *Laporan Penelitian*. Magelang: Balai Penelitian dan Pengembangan Gangguan Akibat Kekurangan Iodium; 2016.
 24. Wibowo RA, Kumorowulan S, Prihatin A. Kadar Antibodi-Tiroperoksidase dan Antibodi-Tiroglobulin pada Wanita Usia Subur di Daerah Endemis GAKI. *MGMJ*. 2010; 2(1):70-7.
 25. Connolly RJ, Vidor GI, Stuart JC. Increase in Thyrotoxicosis in Endemic Goiter Area after Iodination of Bread. *Lancet*. 1970; 1:500-2.
 26. Vidor GI, Stewart JC, Wall JR, Wangell A, Hetzel BS. Pathogenesis of Iodine-Induced Thyrotoxicosis: Studies in Northern Tasmania. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973; 37:901-9.
 27. Boukris MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Mouloupoulos SD. Thyroid Hormone and Immunological Studies in Endemic Goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57(4):859-62.
 28. Costa A, de Filippis V, Balsamo A, Ravarino N, Testori O, Torchio B, et al. Serum Autoantibodies and Thyroid Lymphocytic Infiltration in Endemic Goitre. *Clin Exp Immunol*. 1984; 56(1):143-8.
 29. Costa A, Benedetto V, Ricci C, Borelli P, Fadda E, Ravarino N, et al. Immunological

- Features of Endemic Goiter. *Clin Immunol Immunopathol.* 1986; 41(2):265-72.
30. Ban Y, Ban Y, Ban Y. Autoimmune Thyroid Disease Genes Identified in Non-Caucasians. *Open Journal of endocrine and Metabolic Disease.* 2012; 2:107-16.
31. Hadj-Kacem H, Rebuffat S, Mnif-Feki M, Belguith-Maalej S, Ayadi H, Peraldi-Roux S. Autoimmune Thyroid Disease: Genetic Susceptibility of Thyroid-Specific Genes and Thyroid Autoantigens Contributions. *Int J Immunogenet.* 2009; 36(2): 85-96.
32. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Review Article: Autoimmune Thyroid Diseases in Children. *Journal of Thyroid Research.* 2011; 1-13.
33. Roti E, Uberti ED. Iodine Excess and Hyperthyroidism. *Thyroid.* 2001; 11:493-500.
34. Joshi SR. Laboratory Evaluation of Thyroid Function. *Journal of the Association of Indian Physicians.* 2011; 59:14-20.
35. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.* 2011; 21(10):1081-125.