

NONTHYROIDAL ILLNESS (NTIs)

Nanny Natalia Mulyani Soetedjo

Bagian Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

ABSTRAK

Nonthyroidal Illness (NTIs) didefinisikan sebagai keadaan didapatkan fungsi tiroid yang abnormal tanpa ditemukan gangguan pada aksis hipotalamus-hipofise, juga tidak ada gangguan pada kelenjar tiroidnya. NTIs ditemukan pada penderita dengan sakit berat, dan biasanya fungsi tiroid akan membaik sejalan dengan kesembuhan penyakit dasarnya. Macam-macam gangguan fungsi tiroid sangat bervariasi, mulai dari rendahnya kadar triiodotironin serum (T3) dan meningkatnya *reverse* T3 (rT3). Sejalan dengan beratnya penyakit dasarnya maka sering juga mengakibatkan gangguan pada *thyroid-stimulating hormone* (TSH), tiroksin (T4), dan *free* T4 (fT4). NTIs semakin berat terjadi saat kedua hormon T3 dan T4 ditemukan menurun dan secara perlahan-lahan akan meningkat sejalan dengan kesembuhan penyakitnya. Sampai saat ini masih menjadi perdebatan apakah perlu atau tidak diberikan hormon pengganti tiroid. Masih diperlukan studi prospektif dengan jumlah pasien yang besar mengenai penggunaan hormon pengganti ini. Oleh karena itu perlu untuk memahami fisiologi dan patofisiologi NTIs sehingga kita dapat memahami kapan menggunakan hormon pengganti tiroid.

Kata kunci: NTIs, fungsi tiroid, hormon pengganti tiroid

NONTHYROIDAL ILLNESS (NTIs)

ABSTRACT

Nonthyroidal illness (NTIs) can be described as abnormal findings on thyroid function tests that occur in the setting of a nonthyroidal illness (NTI) without preexisting hypothalamic-pituitary and thyroid gland dysfunction. After recovery from an NTI, these thyroid function test result abnormalities should be completely reversible. Multiple alterations in serum thyroid function test findings have been recognized in patients with a wide variety of NTI without evidence of preexisting thyroid or hypothalamic-pituitary disease. The most prominent alterations are low serum triiodothyronine (T3) and elevated reverse T3 (rT3), leading to the general term low T3 syndrome. Thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroxine (T4), and free T4 also are affected in variable degrees based on the severity and duration of the NTI. It cannot diagnosed NTIs only by measure one thyroid hormone. As the severity of the NTI increases, both serum T3 and T4 levels drop and gradually normalize as the patient recovers. It's still be an argument for administration of replacement T3 and T4 hormone in patients with NTIS. However, it is impossible to be certain at this time that it is beneficial to replace hormone, or whether this could be harmful. Only a prospective study will be adequate to prove this point, and probably this would need to involve hundreds of patients. Ongoing studies document the beneficial effects of replacement of other hormones in these acutely and severely ill patients.

Key words: NTIs, thyroid function, hormone replacement

Alamat Korespondensi:

dr. Nanny Natalia Mulyani Soetedjo, SpPD., M.Kes

Bagian Ilmu Penyakit Dalam - Fakultas Kedokteran Unpad/Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

Jl. Pasteur No.38 Bandung 40161 Telp: 022-2033274,0811210362

Email: nannysoetedjo@yahoo.com

PENDAHULUAN

Pasien keadaan kritis sering mengalami *nonthyroidal illness* (NTIs). Tetapi NTIs ini sering tidak didiagnosis oleh para klinisi, karena secara klinis sulit untuk menegakkan diagnosis. Jika NTIs sudah didiagnosis maka penanganannya juga masih merupakan kontroversi apakah perlu diberikan terapi hormon tiroid atau tidak. Oleh karena itu penting untuk membahas mengenai NTIs ini secara lebih mendalam.

Nonthyroidal illness (NTIs) atau *euthyroid sick syndrome* (ESS) didefinisikan sebagai kelainan tes fungsi tiroid pada pasien dengan penyakit sistemik nontiroid yang berat, pada pasien yang sedang menjalani operasi, atau pada orang yang sedang puasa lama.¹ NTIs atau ESS ini disebut juga *low T3 syndrome*, yang ditandai dengan kadar T3 serum rendah.²

Istilah *euthyroid sick syndrom* (ESS) ini oleh sebagian penulis dianggap kurang tepat, karena *nonthyroidal illness* bukan suatu sindrom melainkan adanya perubahan keadaan fisiologis yang bisa menjadi berbahaya. Alasan kedua mengapa istilah ESS tidak sesuai adalah karena pada kenyataannya ada perubahan kadar hormon tiroid yang kadang-kadang disertai gejala disfungsi tiroid, sehingga tidak sesuai disebut sebagai eutiroid.³

Kejadian NTIs berhubungan dengan beratnya penyakit, yang paling sering adalah penurunan kadar triiodotironin (T3), terjadi pada 40-100% kasus NTIs, yang disertai dengan peningkatan kadar *reverse* T3 (rT3). Sejalan dengan beratnya penyakit, kadar triiodotiroksin (T4) juga menurun, dan hampir semua penderita penyakit kritis mempunyai kadar T4 yang menurun. Pada penderita yang dirawat dengan NTIs sekitar 10% mempunyai kadar TSH yang rendah, tetapi angka ini akan meningkat sejalan dengan beratnya keadaan kritis dari penyakitnya. Faktor ras, jenis kelamin, dan umur tidak mempengaruhi angka kejadian dan beratnya NTIs.⁴

Angka mortalitas tergantung pada penyebab dan beratnya penyakit dasar serta lamanya penyakit. Penurunan fungsi tiroid lebih berhubungan dengan beratnya penyakit daripada dengan jenis penyakitnya. Angka kematian sangat berhubungan dengan kadar T4, jika kadar T4 turun di bawah 4 mcg/dL maka angka kematian sebesar 50%. Tetapi jika kadar T4 turun sampai di bawah 2 mcg/dL, angka kematian menjadi sangat meningkat mencapai 80%.⁴

NTIs terjadi sangat sering terutama pada penderita penyakit kritis. Apakah penurunan kadar hormon tiroid pada penderita penyakit kritis menunjukkan gangguan pada fungsi tiroid atau menunjukkan kegagalan organ lain seperti paru-paru, jantung, ginjal dan hepar, masih

diperdebatkan. Pemeriksaan kadar hormon tiroid biasanya tidak dirutinkan pada setiap kondisi penyakit kritis, sehingga keadaan ini sering lolos dari pengamatan. Selain itu pemberian hormon tiroid juga masih diperdebatkan. Dari literatur terbaru dikatakan tidak ada manfaatnya memberikan terapi hormon tiroid pada NTIs, oleh karena sebenarnya NTIs hanya merupakan mekanisme tubuh dalam mempertahankan homeostasis pada keadaan sakit berat.⁴

Sebelum membicarakan lebih jauh mengenai NTIs maka pertama-tama akan dibicarakan secara singkat mengenai fisiologis hormon tiroid serta patofisiologi NTIs.

FISIOLOGI HORMON TIROID

Sel tiroid adalah satu-satunya sel dalam tubuh manusia yang dapat menyerap iodin atau iodium yang diambil melalui pencernaan makanan. Iodin ini akan bergabung dengan asam amino tirosin yang kemudian akan diubah menjadi T3 (triiodotironin) dan T4 (triiodotiroksin). Dalam keadaan normal pengeluaran T4 sekitar 80% dan T3 hanya 15%. Sedangkan sisanya 5% adalah hormon-hormon lain seperti T2.⁵

T3 dan T4 membantu sel mengubah oksigen dan kalori menjadi tenaga (ATP = adenosin trifosfat). T3 bersifat lebih aktif daripada T4. T4 yang tidak aktif itu diubah menjadi T3 oleh enzim 5-deiodinase yang ada di dalam hati dan ginjal. Proses ini juga berlaku di organ-organ lain seperti hipotalamus yang berada di otak tengah.⁵

Hormon lain yang berkaitan dengan fungsi tiroid ialah TRH (*thyroid releasing hormon*) dan TSH (*thyroid stimulating hormon*). Hormon-hormon ini membentuk satu sistem aksis otak (hipotalamus-pituitari-kelenjar tiroid). TRH dikeluarkan oleh hipotalamus yang kemudian merangsang kelenjar pituitari mengeluarkan TSH. TSH yang dihasilkan akan merangsang tiroid untuk mengeluarkan T3 dan T4.⁵

Kelenjar tiroid normal akan mensekresi 100 nmol T4 dan hanya 5 nmol T3, serta kurang dari 5 nmol *reverse* T3 (rT3) per hari. Hormon tiroid yang aktif adalah T3, sehingga T4 harus dikonversi dahulu menjadi T3 melalui proses deiodinasi. Dalam konversi ini terbentuk juga rT3 yang secara metabolik tidak aktif.⁶

Dikenal tiga macam deiodinasi utama yaitu deiodinasi tipe 1, 2, dan 3. Proses deiodinasi ini penting untuk selalu tersedianya hormon T3 jaringan. Ketiga proses deiodinasi berbeda dari lokasi, substrat yang dihasilkan, serta fungsinya.⁶

Kedua hormon tiroid (T3 dan T4) di dalam serum terikat oleh beberapa protein serum, yaitu

Tabel 1 Perbedaan Deiodinasi Tipe 1, 2, dan 3

Tipe Deiodinasi	D1	D2	D3
Substrat	rT3>T4>T3	T4>rT3	T3>T4
Distribusi	Hari, ginjal, otot, kelenjar tiroid	Otak, pituitari	Otak, plasenta, jaringan fetus
Fungsi	Produksi T3 plasma	Produksi T3 lokal	Degradasi T3
Hipotiroid	Menurun	Meningkat	Menurun
Hipertiroid	Meningkat	Menurun	Meningkat

Sumber: Cooper⁶

thyroxine-binding globulin (TBG), *transthyretin* (TTR) (dulu disebut sebagai *thyroxine-binding prealbumin* (TBPA)), albumin, dan lipoprotein. Protein-protein ini berfungsi dalam mempertahankan kadar T4 dan T3 serum dalam kondisi normal dan memastikan bahwa T4 dan T3 akan selalu tersedia secara kontinu dalam jaringan. Jadi protein-protein ini berfungsi sebagai tempat penyimpanan dan juga sebagai bufer. Hanya 0,04% dari T4 dan 0,4% dari T3 yang tidak terikat atau bebas, disebut sebagai *free* T4 dan *free* T3. Kedua hormon T4 dan T3 yang bebas ini yang mempunyai efek terhadap jaringan seperti mengatur metabolisme tubuh dan juga pengaturan mekanisme *feedback* positif maupun negatif ke hipotalamus dan hipofise.^{6,7}

PATOFISIOLOGI NTIs

Pada kondisi sakit berat, baik akut maupun kronik, terjadi perubahan kadar hormon tiroid. Paling banyak dan sering terjadi adalah penghambatan konversi T4 ke T3 pada proses deiodinasi tipe 1. Keadaan seperti ini juga terjadi secara alamiah pada keadaan puasa 24-36 jam pertama. Hal ini terjadi oleh karena pada proses deiodinasi tipe 1 selain T4 dikonversi menjadi T3, T4 juga dikonversi menjadi rT3, sehingga dengan adanya penghambatan konversi T4 menjadi T3, maka konversi rT3 menjadi meningkat. Semakin banyak T4 yang dihasilkan kelenjar tiroid maka akan semakin banyak rT3 yang terbentuk dan kadar T3 tetap turun. Proses ini juga terjadi pada awal dari pasien dengan kondisi sakit berat, keadaan ini sering disebut sebagai *low T3 syndrome*.^{3,6,8}

Penyebab turunnya penghambatan konversi T4 menjadi T3 pada deiodinasi tipe 1 ini diduga oleh karena keterlibatan beberapa sitokin seperti interleukin-1, interleukin-6, TNF- α , dan interferon- γ yang dikeluarkan oleh sel yang terinflamasi, yang akan menghambat enzim 5-deiodinase. Obat-obatan seperti kortikosteroid, amiodaron, PTU (propiltiourasil), dan propranolol juga menghambat enzim ini, sehingga kadar T3 pada pasien yang mendapat pengobatan obat-obatan tersebut akan turun.^{6,8}

Penurunan kadar T3 ini pada awal sakit kritis merupakan respons fisiologis tubuh berusaha untuk menjaga homeostasis dengan

cara menghambat perubahan T4 menjadi T3 sehingga *metabolic rate* menjadi turun. Pada sakit kritis akan terjadi peningkatan metabolisme glukosa, protein, dan lemak yang dirangsang oleh sitokin. Pada awal sakit kritis, tubuh akan membuat keadaan hipotiroid, yang merupakan adaptasi metabolik tubuh agar pemecahan protein, glukosa, dan lemak serta konsumsi oksigen menjadi berkurang. Jadi pada awal sakit kritis, kondisi rendahnya kadar T3 ini merupakan suatu adaptasi yang menguntungkan.³

Pada awalnya rendahnya kadar T3 akan diikuti dengan kadar total T4 dan T4 bebas (*free* T4) yang masih normal atau sedikit meningkat. Dengan berjalannya kondisi sakit yang semakin berat, maka kadar T4 dan fT4 juga akan menurun (terjadi gangguan pada deiodinasi tipe 2 juga). Kondisi ini dapat juga dijelaskan oleh beberapa mekanisme di bawah ini:

Menurunnya konsentrasi TBG, TTR, dan albumin yang disebabkan pada kondisi kritis terjadi penurunan glikosilasi protein ini yang disebabkan oleh sitokin yang meningkat pada kondisi kritis.³

Asam lemak bebas yang dilepaskan pada kondisi kritis dapat mengganggu ikatan T4 dengan TBG sehingga kadar T4 akan menurun dan merangsang hipotalamus dan hipofise sehingga TSH bisa normal atau sedikit meningkat.⁶

TSH sendiri selain dapat ditekan oleh sitokin (terutama interleukin-1 β) yang timbul pada kondisi sakit berat, juga dapat ditekan oleh penggunaan obat-obatan seperti dopamin atau steroid yang sering digunakan pada kondisi kritis.³

Penyebab turunnya kadar T4 yang lain adalah klirens T4 lebih meningkat pada kondisi kritis.^{6,8}

Jadi pada kondisi kritis akibat *metabolic rate* yang meningkat maka tubuh akan mengkompensasi dengan menurunkan konversi T4 menjadi T3 sehingga pada semua kondisi kritis terjadi penurunan T3. Dengan semakin beratnya penyakit dan peranan sitokin maka akan terjadi juga penurunan T4 melalui beberapa sebab.^{3,6,8} Dengan semakin beratnya penyakit kritis maka TSH juga akan ditekan oleh sitokin yang kadang-kadang disebut sebagai *transient central hypothyroidism*.¹ Dengan memahami patofisiologi ini maka jika kadar T4

dan TSH sudah terganggu, maka kemungkinan penyebabnya sudah terkait dari sentral, tetapi jika baru kadar T3 yang terganggu maka kemungkinan baru awal dari gangguan konversi di perifer.^{6,8}

GAMBARAN KLINIS DAN DIAGNOSIS NTIs

Gambaran klinis pada NTIs tidak ada yang spesifik. Pada umumnya pemeriksaan fisis tidak ada tanda-tanda yang khas untuk gejala hipotiroid. Gambaran klinis pada NTIs adalah hanya gambaran klinis untuk sakit beratnya saja, tidak ada gejala-gejala hipertiroid maupun hipotiroid.^{6,8}

Oleh karena gambaran klinis tidak khas sulit untuk menegakkan diagnosis NTIs, sehingga kapan melakukan pemeriksaan fungsi hormon tiroid juga menjadi rancu. Gejala hipotiroid tidak akan terlihat karena tertutup oleh gejala-gejala beratnya penyakit. Gejala-gejala hipotiroid baru akan tampak setelah lebih dari 2-3 minggu dari awal terjadinya NTIs akibat penurunan hormon tiroid yang sangat berat.^{6,8}

Pada NTIs sering terjadi *transcient central hypothyroidism*, sehingga sulit membedakan dengan kelainan primer pada hipotalamus dan hipofise. Kelainan primer pada hipotalamus dan hipofise juga akan membuat hasil FT4, T3, dan TSH yang rendah. Biasanya pada kelainan hipotalamus dan hipofise primer ada manifestasi lain dari kelainan pada hormon-hormon lain selain hormon tiroid.⁹ Jadi kalau klinisi mencurigai adanya kelainan primer pada hipotalamus dan hipofise perlu dilakukan pemeriksaan MRI kepala.³

NTIs juga perlu dibedakan dengan hipotiroid primer, pada hipotiroid primer biasanya TSH akan normal atau meningkat dengan rT3 yang normal bahkan rendah, sedangkan pada NTIs TSH bisa normal atau sedikit rendah dengan rT3 yang sangat tinggi.³

Indikasi pemeriksaan hormon tiroid pada penyakit kondisi kritis hanya pada pasien kritis yang dicurigai adanya gejala hipotiroid atau hipopituitarism. Pemeriksaan hormon tiroid bukan merupakan hal yang rutin dilakukan pada pasien kondisi kritis. Pemeriksaan hormon tiroid yang dilakukan pada pasien kondisi kritis dengan kecurigaan adanya kelainan hormon tiroid bukan hanya TSH, melainkan juga dengan pemeriksaan T3, T4, *free* T4, rT3 bahkan TRH (*thyroid releasing hormone*).³

Pada kondisi sakit tertentu terdapat keadaan NTIs yang spesifik. Hal ini dapat dilihat pada Tabel 2.

PENATALAKSANAAN NTIs

Tidak terdapat studi prospektif yang menunjukkan keuntungan atau kerugian pemberian hormon tiroid pada NTIs. Hormon tiroid telah digunakan dalam keadaan berbagai macam NTIs dan masih tetap kontroversi dalam penggunaannya.¹⁰

Penatalaksanaan yang terpenting adalah terapi terhadap penyakit dasar, karena dengan penyembuhan penyakit dasar, spektrum kelainan tiroid yang terjadi pada pasien *nonthyroidal illness* dapat segera menghilang. Pemberian hormon tiroid (baik hormon T4 atau hormon T3) hanya diberikan pada NTIs dengan gejala hipotiroid yang jelas. Pemberian hormon tiroid dari beberapa peneliti tidak ada

Tabel 2 Perubahan Hormon Tiroid pada Beberapa Penyakit dengan NTIs

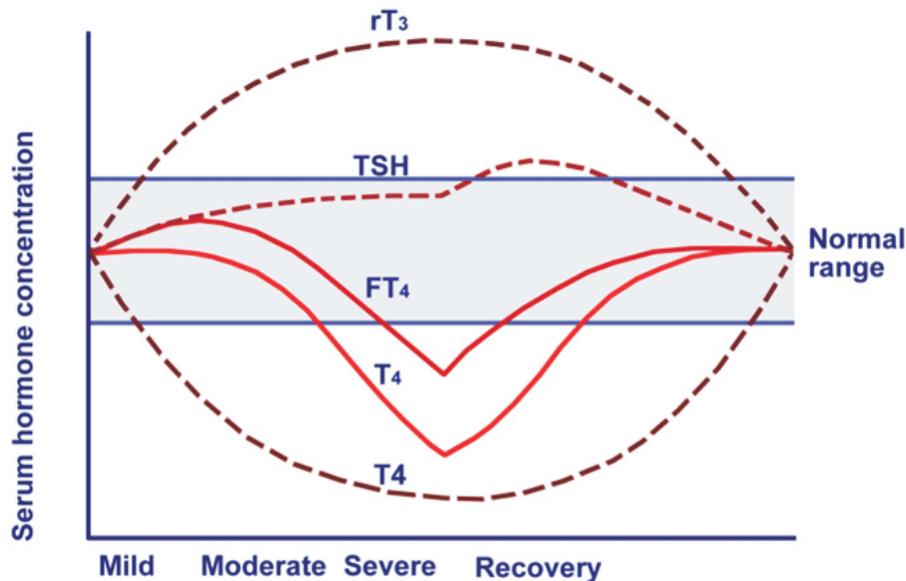
	T3 Serum	rT3 Serum	T4 Serum	freeT4 Serum	TSH Serum
Puasa			=	=	
Penyakit ringan			=	=,	=
Penyakit kritis				=,	
<i>Surgical trauma, burns</i>					=,
<i>Chronic renal failure</i>		=	=,	=,	=,
Hepatitis	=,	=,	=,	=,	=
Infeksi HIV	=		=	=,	=,
Depresi	=,	=,	=,	=,	=,

Sumber: Wiersinga³

Tabel 3 Perubahan Hormon Tiroid pada Kondisi Sakit Berat

Derajat Beratnya Penyakit	Hormon			
	ft3	ft4	rT3	TSH
Ringan		N		N
Sedang		N, ,		N,
Berat				
Masa penyembuhan				

Sumber: Larsen dkk.⁶



Gambar 1 Hubungan Konsentrasi Hormon Tiroid (rT3, TSH, FT4, dan T4) dengan Beratnya ESS

manfaatnya pada penderita NTIs yang tidak disertai adanya gejala hipotiroid.¹¹

Pemberian hormon tiroid yang tidak ada indikasinya malahan akan menambah berat penyakit kritisnya. Karena dengan patofisiologi yang telah dibahas di atas, NTIs sebenarnya adalah fisiologis normal pada keadaan sakit kritis.¹¹

PROGNOSIS

Prognosis penyakit dasar berkorelasi dengan derajat T3 dan T4 rendah. Terdapat korelasi antara kemungkinan kematian dan kadar T4 total. Pada saat kadar T4 serum turun di bawah 4 mcg/dL, kemungkinan kematian adalah sekitar 50%. Dengan kadar T4 serum < 2 mcg/dL, kemungkinan kematian mencapai 80%.⁴

Perubahan tes fungsi tiroid yang terlihat pada pemeriksaan laboratorium sering menunjukkan stadium penyakit kritisnya. T3 rendah menunjukkan mortalitas yang meningkat pada keadaan sirosis dan gagal jantung kongestif. T4 rendah juga berhubungan dengan mortalitas yang meningkat. Pasien dengan T4 dan T3 rendah mempunyai risiko yang paling tinggi.⁴

RINGKASAN

Nonthyroidal illness (NTIs) merupakan suatu kondisi fisiologis yang terjadi pada setiap kondisi sakit berat. Pada awal sakit berat hanya hormon tiroid T3 yang mengalami penurunan, oleh karena pada awal sakit berat, hanya

mengganggu proses konversi hormon tiroid di perifer. Sesuai dengan perjalanan penyakit maka sitokin mulai mempengaruhi baik sentral maupun perifer sehingga hormon tiroid FT4 dan TSH juga mulai mengalami gangguan.

NTIs sebenarnya merupakan mekanisme fisiologis dari tubuh pasien pada keadaan sakit kritis. Pada sakit kritis terjadi metabolisme yang meningkat glukosa, protein, dan lemak akibat peranan sitokin yang dihasilkan selama kondisi kritis. NTIs membuat *metabolic rate* menjadi menurun sehingga metabolisme menurun dan kebutuhan oksigen pun akan berkurang.

Tidak ada satupun gambaran klinis yang khas untuk mendiagnosis ESS, diagnosis hanya dapat ditegakkan secara laboratorium dengan memeriksa fungsi hormon tiroid. Setiap penyakit mempunyai gambaran NTIs yang berbeda. NTIs juga perlu dibedakan dengan kelainan hipotalamus hipofise, terutama pada NTIs yang mengalami *transient central hypothyroid*. Hal yang dapat membedakannya adalah pada kelainan hipotalamus hipofise juga ditemukan adanya gejala-gejala hipopituitarism, selain hormon tiroid juga terlibat gangguan pada hormon-hormon lainnya. Sedangkan dengan hipotiroid primer dapat dibedakan dari kadar TSH dan rT3. Indikasi pemeriksaan fungsi hormon tiroid hanya dilakukan apabila pasien sakit berat disertai adanya gejala hipotiroid atau hipopituitarism.

Pemberian preparat hormon tiroid baik T3 dan T4 masih merupakan kontroversi, tetapi jika ditemukan pasien dengan sakit berat yang mengalami NTIs disertai gejala-gejala hipotiroid maka terapi hormon tiroid harus segera diberikan.

KESIMPULAN

NTIs merupakan respons mekanisme tubuh yang normal dalam menghadapi kondisi sakit berat. Dengan memahami fisiologi hormon tiroid dan patofisiologi NTIs maka kita akan mengetahui kapan harus memeriksa hormon tiroid dan memberikan terapi hormon pengganti.

Indikasi pemeriksaan hormon tiroid pada pasien sakit berat yaitu hanya jika pada pasien tersebut ditemukan adanya tanda-tanda hipotiroid atau hipopituitarism. Pemeriksaan hormon tiroid untuk mendiagnosis NTIs tidak dapat hanya memeriksa TSH. Pemberian hormon tiroid pengganti juga hanya diberikan pada pasien NTIs yang jelas adanya tanda-tanda hipotiroid karena pemberian hormon tiroid pada pasien kondisi kritis tanpa gejala hipotiroid malahan akan membahayakan kondisi penyakit kritisnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:329-33.
2. Nagaya T, Fujieda M, Otsuka G, Yang JP, Okamoto T, Seo H. A potential role of activated NF- κ B in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome. *J Clin Investigation.* 2000;106:393-402.
3. Wiersinga WM. Nonthyroidal illness. Dalam: Braverman LE, Utiger RD, editor. *Werner and Ingbar's the thyroid a fundamental and clinical text.* Edisi ke-9. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. h. 246-63.
4. Aytug S. Euthyroid sick syndrome. 2007. Tersedia dari: <http://www.emedicine.com/med/topic753.htm>
5. Brams EO. *Thyroid disease.* Edisi ke-1. New Jersey: Humana Press Inc; 2005.
6. Cooper DS. The thyroid gland. Dalam: Gardner DG, Shoback D, editor. *Greenspan's basic and clinical endocrinology.* Edisi ke-8. San Fransisco: McGraw Hill; 2008. h. 83-98.
7. Benavente S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. Dalam: Braverman LE, Utiger RD, editor. *Werner and Ingbar's the thyroid a fundamental and clinical text.* Edisi ke-9. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins; 2005. h. 97-116.
8. Larsen PR, Davies TF, Ian D, Hay MJS. Chapter 10 thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. Dalam: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editor. *Williams textbook of endocrinology.* Edisi ke-11. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. h. 299-323.
9. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1169-74.
10. Brennan M, Bahn RS. Thyroid hormones and illness. *Endocr Pract.* 2001;4:396-403.
11. Farwell AP. Thyroid hormone therapy is not indicated in the majority of patients with the sick euthyroid syndrome. *Endocr Pract.* 2008;14:1180-7.