

EUTHYROID SICK SYNDROME

Ni Ketut Rai Purnami, Made Ratna Saraswati, I Ketut Sustika
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/ RSUP Sanglah Denpasar
e-mail: cia_satutic@yahoo.com

ABSTRACT

EUTHYROID SICK SYNDROME

Subclinical thyroid dysfunction is a common clinical problem for which there are many controversial issues regarding screening, evaluation and management. Subclinical hypothyroidism is defined as an elevated serum TSH level associated with normal total or free T4 and T3 levels. Euthyroid sick syndrome (ESS) identifies abnormalities in thyroid function tests observed in patients with systemic nonthyroidal illnesses (NTIs) and those undergoing surgery or fasting. Abnormalities of thyroid function in NTIs have been classified as 1). Low T3 syndrome, 2). Low T3-low T4 syndrome, 3). High T4 syndrome, and 4). Other abnormalities. The condition is not considered to need treatment because there are no symptoms and the tests go back to normal when the stressful illness has passed. It has been reported a case of euthyroid sick syndrome of a 49 years old woman, who's suffering from systemic illness of space occupying lesion in thoracic VII-VIII (with histopathological findings: metastatic adenocarcinoma). We found low levels of T3 (0.49 nmol/L) and TSH (<0.05 uI/ml), but normal levels of T4 (96.91nmol/L). In severely ill patients, T4 decreases and both T4 and T3 are inversely correlated with mortality rate.

Keywords: severe illness, abnormality thyroid function tests, euthyroid sick syndrome

PENDAHULUAN

Euthyroid sick syndrome (ESS), yang sering juga disebut dengan istilah *Nonthyroidal Illness* (NTIs), merupakan suatu istilah yang menggambarkan kelainan pada test fungsi tiroid yang diamati pada pasien-pasien yang menderita penyakit sistemik di luar penyakit kelenjar tiroid dan juga pada pasien yang akan menjalani operasi, ataupun pasien yang sedang puasa, tanpa kelainan pada axis hipotalamus-pituitari-tiroid dan juga tanpa kelainan pada kelenjar tiroid sebelumnya.^{1,2} Setelah penyakit sistemik yang diderita mengalami kesembuhan, maka tes kelainan fungsi kelenjar tiroid juga akan kembali normal.² Berbagai perubahan tes fungsi kelenjar tiroid akan ditemukan pada pasien-pasien

yang menderita berbagai macam penyakit sistemik, tanpa adanya bukti kelainan kelenjar tiroid ataupun kelainan pada axis hipotalamus-pituitari-tiroid sebelumnya.²

Frekuensi dari abnormalitas tes fungsi tiroid ini berhubungan dengan besarnya penyakit sistemik yang menyebabkan kelainan fungsi hormon tiroid. Abnormalitas yang paling sering ditemukan yaitu turunnya kadar hormon T3 yang terjadi sekitar 40-100% kasus ESS, paralel dengan peningkatan rT3. Seiring dengan meningkatnya berat penyakit maka kadar T4 juga akan ikut menurun. Pasien yang dirawat di rumah sakit yang menderita ESS, 10% memiliki kadar TSH yang rendah. Insiden yang paling tinggi ditemukan pada kelompok pasien yang menderita penyakit paling berat.²

Morbiditas dan mortalitas penyakit ini tergantung dari penyakit yang mendasarinya. Besarnya kelainan dari tes fungsi tiroid ini lebih tergantung dari berat penyakit daripada jenis penyakitnya. Kemungkinan besarnya angka kematian berhubungan dengan kadar T4. Jika kadar T4 serum turun sampai dibawah nilai 4 mcg/dL, angka morbiditasnya sekitar 50%, dan jika sampai turun dibawah 2 mcg/dL, angka kematiannya mencapai 80%.²

Berdasarkan besarnya angka morbiditas tersebut, maka berikut ini akan dilaporkan suatu kasus ESS yang juga dikenal dengan nama NTIs.

KASUS

Seorang perempuan 49 th, Hindu, Bali, bekerja sebagai ibu rumah tangga, datang ke rumah sakit (ke bagian Neurologi), karena keluhan kedua kaki tidak bisa digerakkan sejak satu bulan sebelum masuk rumah sakit. Keluhan ini sampai membuat kedua kaki sama sekali tidak bisa digerakkan sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari. Keluhan ini dirasakan timbul perlahan-lahan, awalnya pasien masih bisa berjalan tetapi sejak satu bulan sebelum masuk rumah sakit, pasien sama sekali tidak bisa menggerakkan kedua kakinya. Pasien bahkan tidak bisa lagi merasakan nyeri, panas ataupun dingin pada kedua kakinya. Keluhan ini tidak berkurang meskipun pasien sudah istirahat. Selain itu, pasien juga mengeluh kesemutan dan kaku pada kedua kaki, timbul perlahan-lahan seiring dengan munculnya keluhan tidak bisa bergerak pada kedua kaki. Kesemutan timbul terus menerus, menetap dan tidak berkurang dengan istirahat ataupun berbaring.

Pasien juga mengalami masalah saat buang air besar dan buang air kecil. Sejak satu bulan sebelum masuk rumah sakit, pasien mulai tidak bisa merasakan sensasi berkemih dan buang air besar, akibatnya pasien sering mengompol dan BAB tanpa bisa dikendalikan. Hal ini sampai membuat pasien malu dengan keluarganya sehingga pasien harus memakai pembalut dan alas tidur yang tebal.

Kedua tangan tidak mengalami gangguan, bisa digerakkan seperti dulu dan masih bisa merasakan sesuatu dengan normal seperti dulu. Riwayat penyakit saat ini dan riwayat pengobatan: pasien belum pernah berobat untuk keluhan ini.

Riwayat penyakit dahulu: pasien mengaku tidak pernah jatuh sampai menimbulkan keluhan nyeri di tulang belakang, riwayat trauma di daerah tulang belakang juga disangkal. Riwayat penyakit di kelenjar tiroid disangkal, riwayat sakit jantung, kencing manis dan tekanan darah tinggi disangkal. Riwayat penyakit dalam keluarga: tidak ada anggota keluarga yang memiliki keluhan seperti ini.

Pada saat awal MRS (24 April 2008), pasien diperiksa oleh bagian neurologi dan dari pemeriksaan fisik didapatkan: gibus (-), nyeri tekan (+) di daerah thorakal X, tanda-tanda iritasi selaput otak (-), motorik derajat 1 untuk ekstremitas inferior kanan dan kiri, tonus meningkat untuk ekstremitas inferior kanan dan kiri, refleks fisiologis meningkat (+3) untuk ekstremitas inferior kanan dan kiri, refleks patologis (babinski dan variannya) (+), serta klonus kaki (+) pada ekstremitas inferior kanan dan kiri. Tanda laseque +/- . Fungsi sensorik ekstremitas inferior terganggu pada semua kualitas setinggi peta dermatom thorakal X ke bawah. Terdapat gangguan vegetatif berupa inkontinensia urin dan alvi tetapi fungsi luhur masih dalam batas normal. Jadi disimpulkan diagnosis secara klinis neurologi, ditemukan penderita dengan: kesadaran E4V5M6, paraparese spastik grade 1, klonus kaki (+), refleks patologi +/- (babinski dan variannya), gangguan sensibilitas semua kualitas setinggi peta dermatom thorakal X, inkontinensia urin dan alvi. Diagnosis topis yaitu: medula spinalis thorakal X, diagnosis etiologi: observasi paraparese tipe *upper motor neuron, et causa fraktur compressive* thorakal VIII, dengan ulkus dekubitus (saat itu pasien menjalani rawat inap dan mendapatkan pengobatan: metilkobalamin 3 x 500 mikrogram, ceftriaxone 2 x 1 gram, penggantian kateter urin dan direncanakan pemeriksaan MRI).

Pada tanggal 29 April 2008 dilakukan pemeriksaan MRI dan didapatkan: *space occupying lesion* (SOL), ekstra dural pada daerah posterior kanalis spinalis setinggi thorakal VIII ke bawah terutama pada thorakal VIII, menyebabkan *stenosis thecal sac* dan kompresi medula spinalis. Kemungkinan tumor tulang primer DD/ sekunder, limfoma. *Compressive marrow* korpus thorakal VIII dengan fragmen posterior menekan *anterior thecal sac* dan kompresi medula spinalis.

Pasien dikonsulkan ke bagian rehabilitasi medik dan bagian bedah saraf, dan didiagnosis: SOL setinggi thorakal VII extradural, suspek metastase DD/ tumor primer. Rencana akan dilakukan tindakan dekompresi, laminektomi, pemasangan *Stabilisation System Immobilisation (SSI)* dan reseksi tumor. Untuk tujuan persiapan operasi, pada tanggal 3 Mei 2008 dilakukan pemeriksaan laboratorium, rontgen dada dan EKG, sebelum dikonsulkan ke bagian Ilmu Penyakit Dalam. Hasil pemeriksaannya yaitu: DL: WBC: 9,05 K/UL, Hb: 12,0 g/dL, Plt: 314 K/UL. Faal hemostasis: BT: 2 menit (N: 1-3 menit), CT: 8 menit (N: 5-15 menit), PTT: 12,3 menit (N: 0-15 menit), aPTT: 35,4 menit (N: 30-45 menit). Kimia darah: albumin: 2,3 g/dL, BUN: 7,2 mg/dL, SC: 0,67 mg/dL, glukosa: 86 mg/dL, AST: 18 IU/L, ALT: 13 IU/L. K: 4,08 mmol/L. Pemeriksaan fungsi hormon tiroid: TSH: < 0,05 uIU/mL (N: 0,25-5 uIU/L), T3: 0,49 nmol/L (N: 0,92-2,33 nmol/L), T4: 96,91 nmol/L (N: 60-120 nmol/L).

Pemeriksaan EKG: irama sinus, denyut jantung 60 x/menit, aksis normal, kelainan ST-T: (-), kesimpulan: EKG normal. Rontgen dada: jantung: besar dan bentuk normal, paru-paru: infiltrat (-), sinus pleura kanan dan kiri tajam, kesimpulan: rontgen normal. Pasien dikonsulkan ke bagian Ilmu Penyakit Dalam dengan diagnosis: SOL setinggi thorakal VII, ekstra dural, *suspect* metastase dd/ tumor primer, dekubitus dan paraparese, rencana untuk dekompresi laminektomi + SSI dan reseksi tumor.

Pada saat pemeriksaan awal di bidang penyakit

dalam ditemukan: kesadaran: E4V5M6, TD: 110/70 mmHg, nadi: 60 kali/menit, respirasi: 18 kali/menit, temperatur axilla; 36,5°C. Pada pemeriksaan fisik umum: mata: anemia -/-, THT: Leher: kelenjar tiroid tidak teraba, thorak: jantung: S1S2, tunggal, reguler, murmur (-), paru-paru: vesikuler +/+, ronchi-/-, wheezing: -/-, Abdomen: distensi-, BU (+) N, H/L: ttb, ekstremitas: hangat +/+, edema -/-.

Dari bagian Ilmu Penyakit Dalam, pasien didiagnosis menderita: *euthyroid sick syndrome*, dan direncanakan pemeriksaan kortisol darah pagi hari, rawat bersama divisi endokrin. Hasil pemeriksaan kortisol serum pagi 5,07 mikrogram/dL (nilai normal: 5-25 mikrogram/dL). Pada tanggal 6 Mei 2008, pasien menjalani operasi dekompresi dan laminektomi (SSI), dengan diagnosis sebelum operasi yaitu: SOL setinggi thorakal VII extradural, *suspect* metastase. Pada saat itu juga dilakukan pemeriksaan patologi anatomi terhadap tumor tersebut, dan hasilnya (12 Mei 2008) secara mikroskopis: tampak potongan jaringan *concellous bone*, jaringan ikat dan lemak, sel anaplastik, silindris, *hob nail* sebagian dengan inti bulat ovoid, pleomorfik, hiperkromatik, latar belakang sel ganas terdiri dari jaringan ikat desmoplastik dan perdarahan. Columna vertebralis thorakal VII-VIII. Biopsi: metastase adeno carcinoma lain, explorasi tumor primer.

Pada tanggal 16 Mei 2008, pasien dikonsulkan ke divisi Onkologi Medik, dengan diagnosis SOL thorakal VII-VIII (*post* operasi SSI hari ke X), dengan hasil PA: metastase adeno carcinoma (biopsi CV Th VII-VIII). Jawaban dari divisi Onkologi Medik yaitu: pasien kami dapatkan dengan: Origin dari adeno corpus, mohon konsul ke bagian Obstetri dan Ginekologi, divisi Gastroentero-hepatologi dan Pulmonologi. Tetapi sebelum dikonsulkan ke bagian dan divisi tersebut, pada tanggal 22 Mei 2008 pasien pulang paksa karena alasan kesulitan biaya.

PEMBAHASAN

Terminologi ESS menggambarkan suatu kelainan tes fungsi hormon tiroid yang diamati pada pasien yang menderita penyakit sistemik bukan pada kelenjar tiroid (*systemic nonthyroidal illnesses/NTIs*), dan pasien yang akan menjalani pembedahan atau puasa. Terminologi NTIs juga dapat digunakan untuk menggambarkan kelainan ini. Kepustakaan lainnya memberikan batasan bahwa ESS merupakan gangguan yang ditemukan pada tes hormon tiroid, dimana kadar T3 dan atau T4 menjadi tidak normal, tetapi kelenjar tiroid sendiri tidak menunjukkan kelainan fungsi.^{1,3,4} Kelainan tes hormon tiroid bisa terjadi karena berbagai sebab, biasanya reversibel, gangguan pada *hypothalamopituitary-thyroid axis*, ikatan dari hormon tiroid pada protein serum pengikatnya, ambilan (*uptake*) hormon tiroid, dan atau metabolisme hormon tiroid.¹ Sindrom penyakit bukan pada kelenjar tiroid (*nonthyroidal illness syndrome/NTIs*), yang juga dikenal sebagai ESS merupakan respon umum terhadap suatu penyakit dasar, yang dikarakteristikkan oleh menurunnya kadar hormon T3 dalam sirkulasi, tanpa adanya gangguan intrinsik dari aksis hipotalamus-pituitari-tiroid. Kadar TSH bisa dalam batas bawah nilai normal, ataupun rendah, dan kadar T4 biasanya normal meskipun kadar T4 ini bisa saja rendah pada beberapa jenis penyakit berat.⁵ Hal yang paling sering ditemukan adalah turunnya kadar T3 total, bahkan dikatakan sudah mulai terdeteksi setelah 2 jam dari onset penyakit fisik.⁶

Pada kasus ini, didapatkan seorang penderita penyakit keganasan, yaitu: metastase adeno carsinoma di columna vertebralis thorakal VII-VIII, dengan tumor primer yang masih belum ditemukan. Pada pemeriksaan awal sebelum dilakukan operasi oleh bagian bedah saraf, ditemukan kelainan tes fungsi hormon tiroid, yaitu: kadar TSH yang rendah: $< 0,05$ uIU /mL (nilai normal: 0,25-5), kadar T3 yang rendah: 0,49 nmol/L (nilai normal: 0,92-2,33), dan kadar T4 yang normal: 96,91 nmol/L

(nilai normal: 60-120). Pada pemeriksaan fisik tidak didapatkan pembesaran pada kelenjar tiroid. Pasien ini terbukti menderita penyakit sistemik yang berat, serta akan menjalani operasi dekomresi dan laminektomi + SSI, sehingga sesuai dengan kepustakaan yaitu penderita ini mengalami kelainan tes fungsi hormon tiroid pada kondisi penyakit sistemik, sehingga didiagnosis menderita ESS atau NTIs. Untuk menyingkirkan kelainan pada axis hipotalamus-pituitari-tiroid maka dilakukan pemeriksaan kadar kortisol serum pagi hari dan didapatkan hasil normal: 5,07 μ g/dL (nilai normal: 5-25 μ g/dL. Data ini semakin menguatkan diagnosis ESS, dengan menyingkirkan kemungkinan kelainan pada axis hipotalamus-pituitari-tiroid.

Permasalahan seringkali muncul ketika dihadapkan pada kondisi dimana harus dibedakan antara hipotiroid dengan ESS. Tes yang paling baik untuk membedakannya yaitu pengukuran TSH, dimana pada ESS kadarnya rendah, normal, atau hanya sedikit meningkat, tidak seperti pada hipotiroid yang terjadi peningkatan TSH yang sangat tinggi. Kadar rT3 juga meningkat, tetapi tes ini jarang dikerjakan. Karena berbagai macam tes ini tidak spesifik maka penilaian klinis tetap sangat penting untuk menginterpretasikan kelainan pada tes fungsi hormon tiroid ini, apakah merupakan keadaan hipotiroid ataukah ESS.⁷

Membedakan antara hipotiroid sekunder (pituitari atau hipotalamus) dengan ESS akan sangat sulit. Kedua kondisi ini menggambarkan penurunan penurunan kadar T4 dan T3 total serta TSH. Banyak pasien pada kondisi kronik mengalami gejala edema, infeksi, ataupun memiliki masalah pada jantung serta paru-paru, dimana semua kondisi tersebut sangat menyerupai kelainan yang sering terjadi pada penyakit tiroid. Pemeriksaan penunjang seperti kortisol basal dan atau tes stimulasi kortisol, kadar gonadotropin serum dan kadar prolaktin, mungkin akan sangat membantu pada beberapa kasus. Jika serum kortisol pada level normal atau meningkat seperti yang diharapkan terjadi

pada kondisi stres, maka ESS adalah penyebab yang paling mungkin dari kelainan tes fungsi tiroid. Namun jika kadar kortisol rendah, maka kelainan pituitari harus dicurigai, sehingga terdapat indikasi pengobatan dengan kortikosteroid serta suplementasi hormon tiroid.^{6,8} Pada kasus ini, didapatkan kadar kortisol serum pagi hari yang normal: 5,07 µg/dL (nilai normal: 5-25 µg/dL), sehingga lebih menguatkan diagnosis ESS.

Kelainan tes fungsi hormon tiroid ini biasanya akan kembali normal setelah seseorang sembuh dari penyakit, dan faktanya, TSH bisa naik secara transien sebagai respon dari peningkatan T3 menuju normal. Hal ini secara umum dipercayai terjadi karena pada keadaan penyakit ataupun stres yang berat, kondisi hipotiroid akan mengurangi kebutuhan konsumsi oksigen.⁵ Pada kasus ini, evaluasi tes fungsi hormon tiroid belum bisa dilakukan karena penyakit dasar yang belum sembuh, sehingga untuk menilai respon perbaikan kadar T3 terhadap perbaikan penyakit dasar belum bisa dievaluasi.

Dalam patofisiologinya, berbagai macam faktor dapat menyebabkan abnormalitas yang terjadi pada NTIs (ESS) ini. Faktor-faktor ini sebelumnya sudah dikaji secara kritis, diantaranya: 1) Terjadinya gangguan ikatan antara hormon tiroid dengan protein pengikat dan dengan jaringan. Beberapa penulis percaya bahwa abnormalitas serum hormon tiroid berhubungan dengan hambatan bagi hormon tiroid untuk berikatan dengan protein, jadi hal ini akan mengganggu hasil tes yang menunjukkan kadar hormon bebas. Hambatan ikatan ini bisa terjadi baik di serum maupun di jaringan tubuh dan mungkin akan menghambat ambilan hormon tiroid oleh sel atau menghambat ikatan dengan reseptor inti dari T3, yang mana hal ini akan menghambat kerja dari hormon. Hal lain yang juga diduga memiliki peranan yaitu: 2) Sitokin, terutama interleukin 1 dan 6, tumor nekrosis faktor alfa dan interferon beta. Sitokin diperkirakan mempengaruhi hipotalamus, pituitari dan jaringan lain, menghambat produksi TSH, TRH, tiroglobulin, T3, dan *thyroid binding globulins*. Sitokin juga menurunkan aktivitas

deiodinase tipe 1 dan menurunkan kapasitas ikatan reseptor inti dari T3. 3) Kegagalan deiodinase T4 menjadi T3 di jaringan juga dikatakan berpengaruh terhadap kejadian ESS, disamping menurunnya aktivitas deiodinase tipe 1 yang mengiodinasi T4 menjadi T3. Suatu penjelasan lain mengatakan bahwa penurunan ambilan T4 di jaringan terjadi sekunder karena defisiensi kofaktor sitosolik (seperti: *nicotinamide adenine dinucleotide phosphat* (NADPH), glutation), sehingga hal ini mengakibatkan menurunnya substrat bagi enzim deiodinase tipe 1. Enzim deiodinase tipe 1 merupakan suatu selenoprotein, karena defisiensi selenium biasa terjadi pada orang dengan penyakit kritis, maka beberapa pakar berpendapat bahwa defisiensi selenium juga ikut menyebabkan terjadinya malfungsi enzim deiodinase tipe 1.^{2,9} Secara in vitro, sitokin (seperti misalnya: IL-1β, TNF-α, INF-γ, IL-6), merurunkan jumlah mRNA deiodinase tipe 1. Deiodinase tipe 1 tidak akan muncul di pituitari ketika kadar T3 dalam rentang normal, hal ini terjadi karena peningkatan deiodinasi lokal. Kejadian ini mengindikasikan bahwa peningkatan konversi T4 menjadi T3 intrapituitari terjadi karena kerja dari deiodinase tipe II spesifik pada pituitari dan otak. Saat ini, peranan sitokin juga banyak diamati dalam pathogenesis NTI. Namun demikian, tingkat kebermaknaannya masih belum jelas. Telah dihipotesiskan bahwa IL-6, suatu sitokin pleiotropik, dapat menyebabkan berkembangnya ESS pada pasien dengan penyakit sistemik.¹⁰

Sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-1, IL-6, dan INF-γ, ketika diberikan pada hewan percobaan, dapat menyebabkan perubahan pada tes fungsi hormon tiroid seperti yang terlihat pada ESS. Namun demikian, masih belum jelas apakah perubahan tes fungsi hormon tiroid ini terjadi karena penyakit sistemik yang diinduksi oleh sitokin, ataukah terjadi karena sitokin itu sendiri.^{2,11} 4) Pengaruh terhadap hambatan dan sekresi TRH dan TSH yang disebabkan oleh sitokin, kortisol, leptin, dan perubahan metabolisme hormon tiroid. 5) Faktor-faktor

di dalam serum seperti bilirubin, NEFA, asam furanoik, asam hipurat, dan sulfat indoxil, yang biasanya terdapat dalam keadaan NTIs, dikatakan dapat menghambat transport hormon tiroid.^{1,2,4} 6) Perubahan dari pengikat hormon tiroid dalam serum (*serum binding of thyroid hormones*), jelas merupakan faktor penting yang mempengaruhi perubahan kadar hormon tiroid pada kasus ESS.¹

Serum T3 total yang rendah merupakan abnormalitas yang umum ditemukan pada ESS, yaitu sekitar 70% pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Kadar T3 total pada serum ditemukan sangat bervariasi pada pasien dengan penyakit sistemik, yaitu dari tidak terdeteksi sampai normal, dengan nilai rata-rata kurang lebih 40% dari nilai normal. Sedangkan, konsentrasi T3 bebas pada serum seperti yang diukur dengan tehnik RIA/ *direct equilibrium dialysis* juga menurun, tetapi tidak sebesar penurunan T3 total.

Pada kasus ini kelainan yang ditemukan yaitu kadar T3 total yang rendah (0,49 nmol/L). Kadar T4 total dan T4 bebas yang diukur ditemukan normal, hal ini menunjukkan turunnya konversi T4 menjadi T3 pada kasus ESS/NTIs. Sebaliknya, konsentrasi rT3 meningkat pada ESS, kecuali pada gagal ginjal. Hal ini mungkin berhubungan dengan turunnya aktivitas Iodothyronine 59-monodeiodinase tipe 1 (59-MDI) di jaringan (59-MDI mengiodinase T4 ke T3, dan rT3 menjadi 3,39-diiiodothyronine (T2)).¹

Kadar TSH juga rendah pada kasus ini yaitu < 0,05 uIU /mL (nilai normal: 0,25-5). Pada kepustakaan disebutkan, pada ESS atau NTIs, kadar TSH bisa normal, sedikit menurun, ataupun sangat menurun.¹² Keadaan puasa baik pada manusia maupun binatang, akan menyebabkan penurunan kadar T3 serum dan T3 bebas, sehingga hal ini akan menyebabkan penurunan laju metabolisme basal. Seperti telah disebutkan sebelumnya, kebanyakan infeksi, trauma, penyakit sistemik akan menyebabkan penurunan T3, namun hal ini sulit sekali dibedakan efeknya dengan keadaan puasa

jangka pendek. Puasa, lebih tepatnya pembatasan karbohidrat akan dengan cepat menghambat deiodinasi T4 menjadi T3 oleh iodothyronine deiodinase tipe 1 di hati, dan juga akan menghambat pembentukan T3, serta mencegah metabolisme rT3. Sehingga dikatakan bahwa, pada keadaan-keadaan tersebut, yaitu: penyakit gastrointestinal, penyakit paru-paru, penyakit jantung dan pembuluh darah, penyakit ginjal, penyakit infiltratif dan metabolik, inflamasi, infark miokard, kelaparan, sepsis, luka bakar, trauma, pembedahan, keganasan, dan transplantasi sumsum tulang, terjadi penurunan kadar hormon tiroid, yang timbul sebagai respon adaptasi tubuh untuk menyimpan kalori.^{2,12} Hal ini merupakan respon yang menguntungkan pada keadaan puasa yang sifatnya sementara. Namun demikian, masih terdapat kontroversi mengenai teori ini, ada juga kelompok yang berpendapat bahwa terjadinya kelainan tes hormon tiroid, merupakan suatu maladaptasi yang justru akan memperberat penyakit sistemik sebagai dasarnya.¹³ Pasien yang hanya mengalami penurunan kadar T3 serum, menggambarkan keadaan ESS yang ringan, dan biasanya tidak menunjukkan gejala hipotiroidisme.¹²

Dalam menegakkan diagnosis ESS, tidak ada pemeriksaan radiologi spesifik yang dapat digunakan. Baik itu sonogram tiroid, tiroid *uptake* dan scan, serta modalitas radiologi yang lainnya, dikatakan tidak memiliki peranan dalam diagnosis ESS. Bahkan, biopsi tiroid juga dikatakan tidak berperan dalam penegakan diagnosis, dan tidak ada gambaran histologi yang khusus ditemukan pada keadaan ESS. Untuk stadium ESS, secara klinis tidak ditemukan, dan kelainan tes fungsi tiroid dikatakan secara proporsional sebanding dengan berat dan lamanya penyakit sistemik.² Pada kasus ini, hanya dilakukan pemeriksaan tes fungsi hormon tiroid, pada pasien yang menderita penyakit keganasan, sedangkan pemeriksaan penunjang berupa sonogram tiroid, tiroid *uptake* dan scan, serta biopsi tiroid tidak dilakukan.

Pengobatan pada pasien ESS sampai saat ini

masih kontroversial. Tidak ada studi prospektif yang menunjukkan keuntungan ataupun kerugian yang ditimbulkan pada pemberian terapi hormon tiroid pada ESS/NTI. Suatu konsensus umum yang masih dipegang saat ini yaitu pasien yang menderita ESS berada dalam keadaan eutiroid, jadi pengobatan dengan memberikan hormon tiroid adalah suatu hal yang tidak perlu.² Yang penting dilakukan adalah monitor tes fungsi hormon tiroid setelah pasien sembuh dari penyakit dasarnya.^{2,7}

Sejauh ini, belum ada studi yang menunjukkan manfaat positif dari substitusi hormon tiroid dalam keadaan penyakit kritis. Belum jelas apakah substitusi hormon tiroid, T4 atau T3 yang diberikan dari luar akan mampu diambil serta dimetabolisme oleh jaringan pada keadaan ini. Pada suatu studi ditemukan kerugian besar pada pemberian terapi hormon tiroid pada ESS, karena akan terjadi *bypass* pada axis hipotalamus-pituitari-tiroid.¹³ Hal ini mungkin sebagai akibat dari terapi yang berlebihan dan penekanan TSH, dimana sesungguhnya peningkatan serum TSH yang kemudian terjadi dalam perkembangan, akan menunjukkan onset perbaikan, dan secara bersamaan juga akan merangsang peningkatan serum T4. Jika terapi kombinasi T4 dan T3 diberikan, hal ini akan menekan regulasi lokal bioaktivitas hormon tiroid yaitu dalam konversi T4 menjadi T3, yang dalam hal ini juga mengalami *bypass*. Pernyataan ini juga akhirnya melawan argumentasi yang mendukung pemberian terapi kombinasi T4 dan T3 pada ESS.¹³

Pengobatan yang diberikan pada kasus ini hanya mengobati penyakit dasar dan keluhan-keluhannya saja, dan tidak diterapi dengan pemberian hormon tiroid dari luar, meskipun pada pemeriksaan tes fungsi hormon tiroid ditemukan kadar hormon T3 yang lebih rendah dari nilai normal (0,49 nmol/L). Diharapkan dengan memperbaiki penyakit dasar, maka test fungsi hormon tiroid juga akan mengalami perbaikan. Namun, sebelum penyakit dasar mendapatkan pengobatan yang lengkap, pasien pulang paksa karena alasan biaya. Hal ini menyebabkan pemeriksaan ulangan untuk pemantauan test fungsi hormon tiroid belum bisa dilakukan.

RINGKASAN

Telah dilaporkan kasus seorang perempuan, 49 tahun, Hindu, Bali, yang didiagnosis menderita ESS dengan penyakit dasar yaitu *space occupying lesion* (SOL) thorakal VII-VIII (*post* operasi SSI hari ke X), hasil PA: metastase adeno carsinoma (biopsi CV Th VII-VIII). Diagnosis ESS ditegakkan dari anamnesis tidak ada keluhan yang menunjukkan adanya kelainan fungsi hormon tiroid, serta dari pemeriksaan fisik tidak ditemukan kelainan pada kelenjar tiroid. Pasien ini juga menderita penyakit sistemik yang berat. Berdasarkan pemeriksaan penunjang laboratorium ditemukan kelainan pada tes fungsi hormon tiroid yaitu TSH dan T3 yang rendah, sedangkan T4 normal: TSH: < 0,05 uIU/mL (N: 0,25-5 uIU/L), T3: 0,49 nmol/L (N: 0,92-2,33 nmol/L), T4: 96,91 nmol/L (N: 60-120 nmol/L). Kadar kortisol serum yang normal semakin menguatkan diagnosis ESS ini. Penatalaksanaan pada kasus ini, tidak diberikan terapi pengganti dengan hormon tiroid dari luar, tetapi pengobatan dilakukan terhadap penyakit dasarnya, sehingga diharapkan tes fungsi hormon tiroid ini akan membaik setelah penyakit sistemik yang diderita mengalami kesembuhan. Evaluasi terhadap tes fungsi hormon tiroid ini belum bisa dilakukan karena pasien pulang paksa sebelum penyakitnya membaik.

DAFTAR RUJUKAN

1. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome; is it a misnomer? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:329-32.
2. Aytug S. Euthyroid sick syndrome. 2007; [11 screen]. Available at: <http://www.emedicine.com>. Accessed Sept 5th, 2008.
3. Fontana L, Klein S, Holloszy JO, Premachandra BN. Effect of long term calorie restriction with adequate protein and micronutrients on thyroid hormones. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91(8):3232-5.

4. McIver B, Gorman C. Euthyroid sick syndrome. 1997; [2 screen]. Available at: <http://en.wikipedia.org>. Accessed Sept 5th,2008.
 5. Koenig RJ, Yu J. Induction of type 1 iodothyronine deiodinase to prevent the nonthyroidal illness syndrome in mice. *Endocrinology* 2006;147:3580-5.
 6. Umpierrez, Guillermo E. Euthyroid sick syndrome. 2002. [4 screen]. Available at: <http://www.thefreelibrary.com/Euthyroid+sick+syndrome>. Accessed Sept 5th,2008.
 7. Merc and Co. Euthyroid sick syndrome. 2005. [1 screen]. Available at: <http://www.merck.com/mmpe/print/sec12/ch152/ch152c.html>. Accessed Sept 5th,2008.
 8. Cooper DS. The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. 8th ed. San Francisco: McGraw-Hill's; 2007.p.230-1.
 9. Kohrle J, Jakob F, Contempre B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine Reviews* 2005;26:944-84.
 10. Kimura T, Kanda T, Kotajima N, Kuwabara A, Fukumura Y, Komayashi I. Involvement of euthyroid sick syndrome in patients with acute myocardial infarction. *European Journal of Endocrinology* 2000;143:179-84.
 11. Kwakkel J, Wiersinga WM, Boelen A. Differential involvement of nuclear factor- κ B and activator protein-1 pathways in the interleukin-1 β -mediated decrease of deiodinase type 1 and thyroid hormone receptor β 1 mRNA. *Journal of Endocrinology* 2006;189:37-44.
 12. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: The nonthyroidal illness syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84:151-64.
 13. Peeters RP, Geysen SV, Wouters PJ, Darras VM, Torck HV, Kaptein E, Visser TJ, Berghe GVD. Tissue thyroid hormone levels in critical illness. *The Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90(12):6498-507.
-