



Original Article

Hubungan Kadar Hormon Tiroid dan Skor Pediatrik *Index of Mortality* dengan Luaran Sepsis pada Anak

Asri Purwanti, Bambang, M. Supriatna TS

Departemen IKA Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

Latar belakang : Hormon tiroid mempunyai peranan penting dalam penyesuaian fungsi metabolik. Selama sepsis terjadi *euthyroid sick syndrome* melalui mekanisme disfungsi neuroendokrin pada aksis *hypothalamus-pituitary-thyroid* yang ditandai dengan kadar T3 rendah. Penilaian derajat berat sakit berdasarkan variabel fisiologis saat terjadi perubahan hemotasis yang dapat menggambarkan luaran sepsis pada anak. Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan kadar hormon tiroid dan skor PIM pada kondisi anak sepsis

Metode : Anak subyek penelitian adalah penderita sepsis yang dirawat di HCU dan PICU RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2012 yang memenuhi kriteria inklusi. Diagnosis sepsis berdasarkan kriteria *International Consensus Conference on Pediatric Sepsis* tahun 2005. Uji *Fisher Exact* dan *Pearson Chi-Square* untuk menganalisis perbedaan kadar hormon tiroid pada kondisi anak sepsis.

Hasil : Subjek 30 anak terdiri dari 20 laki-laki dan 10 perempuan, 18 dengan kultur positif dan 12 negatif. Rerata kadar T3 1,46 (SD ±1) ng/dl T4 10,29 (SD ± 3,2) µg/dl TSH 2.80 (SD ±3,3) µU/dl dan skor PIM 33,3(SD±19,6) %. Tidak terdapat perbedaan bermakna luaran sepsis pada kadar T3, T4, TSH normal maupun rendah dan skor PIM kurang atau lebih dari 70%.

Simpulan : Tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar hormon tiroid dan skor PIM pada penderita sepsis dengan luaran perbaikan dan perburukan. Keadaan *Euthyroid Sick Syndrome* merupakan tanda kewaspadaan terjadinya luaran yang buruk.

Kata kunci : sepsis, hormon tiroid, T3,T4, TSH, skor PIM

Correlation of thyroid hormone and pediatric index of mortality in pediatric sepsis outcome

Abstract

Background : Thyroid hormones play an important role in the adaptation of metabolic function. Mechanism of euthyroid sick syndrome during sepsis due to neuroendocrine dysfunctions on hypothalamus-pituitary-thyroid axis characterized by low T3 levels. Severity of disease assessment based on changes of physiological homeostasis variables reflects outcome pediatric sepsis. The objectives of this study was to describe thyroid hormone serum level in pediatric sepsis.

Methods : Subjects were pediatric sepsis patients in PICU and HCU ward Dr. Kariadi Hospital Semarang in 2012 who fulfilled inclusion criteria. Sepsis diagnosis base on Consensus Conference on Pediatric Sepsis 2005. Fisher's Exact test and Pearson chi-Square test to analyze differences between of thyroid hormone in sepsis condition.

Results : Thirty pediatric sepsis children were recruited consisted of 20 boys and 10 girls, 18 with positive cultures and 12 negative. The mean T3 1.46 (SD ±1) ng/dl, T4 10.29 (SD ± 3.2) µg/dl TSH 2.80 (SD ±3.3) µU/dl and PIM score 33.3 (SD±19.6) %. There was no significantly different of sepsis outcome in patient with normal or low T3, T4 TSH levels and PIM score of less and more than 70%.

Conclusion : There was no significantly different between thyroid hormones level between sepsis with poor and good outcome. Euthyroid Sick Syndrome should be marked as a warning sign for poor outcome.

Keywords : sepsis, thyroid hormon, T3,T4, TSH, PIM score

PENDAHULUAN

Sepsis adalah penyakit sistemik yang disebabkan oleh penyebaran mikroba atau toksin ke dalam aliran darah dan menimbulkan respons sistemik. Sepsis juga merupakan kedaruratan medik yang memerlukan

pengobatan segera untuk menurunkan angka kematian.¹⁻⁵ Sepsis dapat terjadi pada pasien dengan kondisi kritis dan angka kematiannya tinggi terutama di negara yang sedang berkembang.^{6,7}

Insiden sepsis pada anak 1-10 per 1000 kelahiran hidup dengan mortalitas 13-50%. Di Amerika Serikat

sepsis merupakan penyebab kematian urutan ke-13 pada anak yang berumur di atas 1 tahun dan dalam satu tahun dijumpai 500.000–750.000 kasus dan 50–70% dilaporkan bertahan hidup.^{5,8} Di Indonesia angka kematian karena sepsis masih sangat tinggi 50–70% dan apabila terjadi syok septik serta disfungsi organ multipel kematian meningkat (80%).⁹

Hormon tiroid memegang peranan penting pada adaptasi fungsi metabolisme selama stres dan sakit kritis. Kondisi ini secara terminologi disebut *Euthyroid Sick Syndrome* yang mempunyai karakteristik kadar T3 dalam serum menurun sedangkan *Thyroxine* (T4) dan TSH meningkat sedikit. Ternyata, rendahnya kadar T3 ini disebabkan oleh penurunan konversi T4 menjadi T3 di perifer.^{10,11} Selanjutnya, kadar dan TSH dalam sirkulasi sering kali kembali ke normal sementara T3 tetap rendah, walau rerata kadar serum TSH tidak berbeda bermakna dengan kadar normal, peningkatan kadar TSH nokturnal tidak ditemukan. Besarnya penurunan T3 selama periode 24 jam terbukti menggambarkan berat ringannya penyakit.¹²

Dalam konteks ini penanda endokrin termasuk serum kortisol tinggi dan atau kadar T3 rendah (*low T3 syndrome*) mempunyai korelasi luaran yang buruk pada pasien sakit kritis, pada anak-anak dengan sepsis meningokokkus yang meninggal.¹³

Pada penelitian sepsis meningokokkus pada anak-anak, Joosten dkk tahun 2000 mengamati respon metabolik dan hormonal di antara penderita yang survivor dan non survivor. Perubahan sistem endokrin pada sepsis ini sebagian besar dipengaruhi respon spesifik dari tubuh dan dimediasi sebagian besar oleh sitokin dan enzim. Didapatkan perbedaan penurunan kadar T3 dan T4 dan peningkatan kadar rT3, kadar fT4 normal dan peningkatan kadar TSH tapi bukan mekanisme kompensasi.^{14,15} Penelitian Anna GA dkk tahun 2011 menyimpulkan perubahan hormon tiroid pada fase akut mendukung keluaran yang buruk pada pasien sepsis.¹⁶

Adanya gangguan homeostasis tubuh merupakan gambaran karakteristik pada pasien sakit berat termasuk sepsis. Baik pada orang dewasa maupun anak gangguan ini dapat diperkirakan dengan menilai sebagian atau beberapa variabel fisiologis dari nilai normal dapat dilakukan dengan penilaian secara sistem skoring seperti *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM), *Pediatric Index of Mortality* (PIM) dan *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD), skor dibuat dengan menjumlahkan beberapa variabel. Skor tersebut digunakan untuk menggambarkan derajat beratnya sakit dari kelompok pasien dengan sakit berat. Nilai ini mempertimbangkan beberapa ko-morbiditas dan gangguan fisiologis yang ada pada saat perawatan di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) atau secara acak pada percobaan klinis.⁵

Skor PIM (*Pediatric Index of Mortality*) merupakan skor prediktor yang telah divalidasi di Australia dan

Inggris dan telah diujicobakan pada lebih dari 5000 pasien di delapan PICU. Skor PIM memakai 8 variabel yang dapat menggambarkan risiko kematian, dan diukur saat penderita hendak dirawat di PICU, yaitu perawatan PICU elektif, penyakit dasar, refleksi pupil, *base excess*, PaO₂, FiO₂, tekanan darah sistolik, ventilator mekanik. Nilai diskriminasi skor PIM (area di bawah kurva 0,9) dan kalibrasinya baik ($p=0,37$). PIM berkembang di beberapa rumah sakit karena mengambil data saat pasien masuk ke PICU, tidak perlu mengadakan *follow up* sampai 24 jam. Keuntungan dari sistem skor PIM adalah data lebih mudah untuk diperoleh, saat penderita kontak pertama dengan dokter PICU.^{17,18}

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui kadar hormon tiroid dan skor PIM pada kondisi anak sepsis dan apakah terdapat perbedaan kadar hormon tiroid dan skor PIM pada berbagai kondisi anak sepsis.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dengan rancangan studi observasional pada anak dengan sepsis. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Kariadi selama bulan September 2012–Februari 2013. Ijin penelitian didapatkan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan *Ethical Clearance* No. 352/EC/FK/RSDK/2012. Persetujuan untuk diikutsertakan dalam penelitian dimintakan dari orang tua penderita secara tertulis dengan menggunakan *informed consent*.

Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif dengan jumlah 30 subyek, dengan kriteria inklusi anak dengan sepsis berusia 1 bulan – 14 tahun, dirawat di PICU dan HCU, tidak menderita HIV/AIDS, gizi buruk, tidak hipertiroid, hipotiroid, dan kelainan kongenital. Subyek diekskusi bila orang tua menolak ikut dalam penelitian ini.

Subyek yang telah memenuhi kriteria inklusi dan ekskusi dilakukan pengambilan darah dari vena dan dilakukan pemisahan serum dan selanjutnya digunakan untuk pemeriksaan kadar T3, T4 dan TSH dengan menggunakan metode ELISA.

Uji *Fisher Exact* dan uji *Pearson Chi-Square* dilakukan untuk mencari perbedaan kadar hormon tiroid pada berbagai kondisi anak dengan sepsis. Analisis statistik dilakukan menggunakan program komputer.

HASIL

Selama periode penelitian didapatkan subyek penelitian 30 anak yang dirawat yang sesuai dengan kriteria penelitian. Tabel 1 memperlihatkan karakteristik demografis subyek penelitian.

Tabel 1 menunjukkan karakteristik demografi, didapatkan: sebagian besar subyek penelitian adalah laki-laki, yaitu 20 anak (67%). Rerata umur subyek

penelitian 41,7 bulan, dengan umur termuda adalah 2 bulan dan tertua 144 bulan. Dari status gizi sebagian besar subyek penelitian termasuk gizi baik (67%).

Gambar 1 menunjukkan sebagian besar subyek adalah kelompok non bedah, dengan diagnosis terbanyak bronkhopneumonia (20%) dan meningoensefalitis (20%), selanjutnya post laparatomi, paska status konvulsivus, dan diare akut dehidrasi berat (DADB) masing-masing 7%.

Tabel 2 menunjukan median kadar T3 1,2 (0,6–6,35) ng/dl, T4 9,74 (4,44–16,22) µg/dl, kadar TSH 1,65 (0,05–15,19) µU/dl, dan skor PIM33,3 (SD±19,6)%.

Dari tabel 3 diketahui tidak ada perbedaan kadar hormon tiroid pada 2 kelompok perbaikan maupun perburukan sepsis. Hasil analisis variabel perancu yaitu status gizi dan penyakit dasar, menunjukkan tidak ada perbedaan pada luaran sepsis anak.

PEMBAHASAN

Selama penelitian bulan September 2012 – Februari 2013 terdapat 30 penderita sepsis pediatrik yang dirawat di HCU dan PICU RSUP Dr. Kariadi yang memenuhi kriteria penelitian dan dilakukan pemeriksaan kadar hormon tiroid dan kondisi anak saat perawatan.

Hormon tiroid memainkan peran penting dalam adaptasi fungsi metabolisme terhadap stres dan penyakit kritis seperti sepsis dan syok sepsis. Hal ini dibuktikan setelah penyakit sistemik yang diderita sembuh maka tes kelainan fungsi kelenjar tiroid juga akan kembali normal. Berbagai perubahan tes fungsi kelenjar tiroid akan ditemukan pada berbagai macam penyakit sistemik, tanpa adanya bukti kelainan kelenjar tiroid.^{16,19,20}

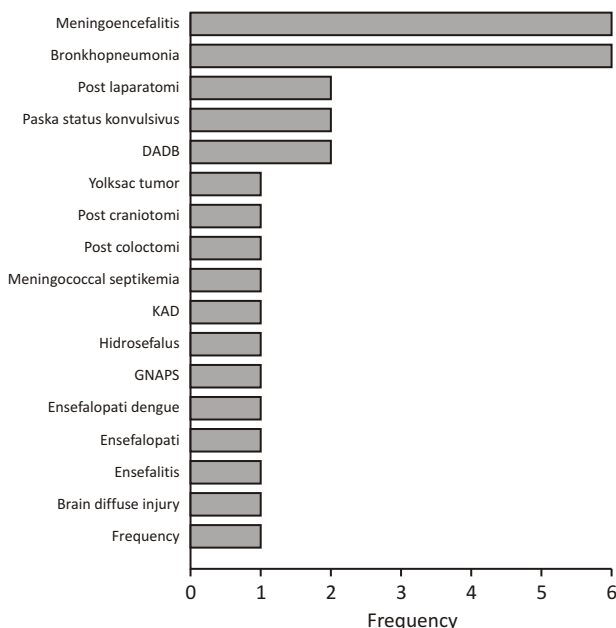
Penelitian mendapatkan penurunan kadar T3, dikuti dengan kenaikan T4 dan TSH perubahan ini pada aksis tiroid disebut *euthyroid sick syndrome, low T3 syndrome* atau *non-thyroidal illness (NTI) syndrome*.²¹ Sesuai dengan penelitian Briker dkk yang mendapatkan 44 anak yang di rawat di PICU dengan kadar T3 rendah.²²

Pada penderita dewasa *euthyroid sick syndrome* dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan penyakit pada saat sakit berat, pada populasi anak-anak belum ada data yang melaporkan perubahan hormon tiroid sebagai prediktor tingkat keparahan pada sakit berat. Joosten dkk melaporkan kadar T3 dan T4 lebih tinggi pada anak dengan yang meninggal karena syok septik karena meningokokkus,¹⁴ Yildizdas dkk melaporkan kadar T3, T4, FT3 dan FT4 lebih rendah pada anak syok septik dibandingkan sepsis yang berhubungan dengan mortalitas pasien dengan sepsis, sementara penelitian terdahulu tidak menemukan adanya korelasi hormon tiroid dan kematian.¹⁵

Didapatkan penurunan kadar T3 dalam sirkulasi pada penderita sepsis dapat terjadi dalam beberapa jam selama fase akut, penurunan kadar T3 ini bersamaan dengan kenaikan kadar T4 dan tanpa diikuti kenaikan

TABEL 1
Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	n (%)	Rerata ± SD
Jenis kelamin		
Laki-laki	20 (67)	
Perempuan	10 (33)	
Umur (bulan)		41,7 ± 42,07
Status gizi		
Gizi baik	20 (67)	
Gizi kurang	10 (33)	
Penyakit dasar		
Non bedah	23 (77)	
Bedah	7 (23)	



Gambar 1. Diagnosis masuk subyek

kadar TSH sebagai mekanisme kompensasi. Perubahan hormon tiroid ini akan selalu tampak sama pada semua pasien dengan sakit berat, hal ini sebagai respon adaptasi yang menguntungkan dan tanpa dilakukan intervensi.

Euthyroid Sick Syndrome (ESS) ditemukan pada penelitian anak.^{11,14,15} Secara garis besar peran ESS terbukti yang signifikan memainkan peran penting pada anak-anak dalam berbagai kondisi. Nikolous dkk membedakan ESS menjadi 2 tipe ESS tipe I dengan T3 rendah dikuti dengan T4 dan TSH normal sedang ESS tipe 2 T3 rendah diikuti T4 rendah. Dimana ESS tipe 1 berhubungan dengan hasil yang baik dan ringan sampai sedang penyakit, ESS tipe 2 berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit dan luaran yang buruk.²³

TABEL 2
Berbagai nilai tengah kadar hormon tiroid pada subjek penelitian

Variabel	Rerata	SB	Median	Minimum	Maksimum
T3	1,46	1,0	1,21	0,60	6,35
T4	10,29	3,2	9,74	4,44	16,22
TSH	2,80	3,3	1,65	0,05	15,19
Skor PIM	33,3	19,6	31,0	4,0	94

TABEL 3
Perbedaan antara kadar hormon tiroid dan Skor PIM dan kondisi anak dengan sepsis

Variabel	Perbaikan		Perburukan		p
	n	%	n	%	
T3					
Rendah	20	95	8	89	1,00*
Normal/Tinggi	1	5	1	11	
Total	21	100	9	100	
T4					
Rendah	1	5	1	11	0,30*
Normal/Tinggi	20	95	8	89	
Total	21	100	9	100	
TSH					
Rendah	8	38	5	55	0,44*
Normal/Tinggi	13	62	4	45	
Total	21	100	9	100	
Skor PIM					
< 70%	20	95,2	7	77,8	0,83*
> 70%	1	4,8	2	22,2	

Keterangan : *uji Fisher Exact

Didapatkan 1 subyek dengan kadar T3 normal, dimana hasil kultur darah didapatkan kuman grup *salmonella sp* dengan kultur *endotracheal tube* tidak didapatkan pertumbuhan kuman. Beberapa hal yang menyebabkan kadar T3 yang normal selama fase akut yaitu kemungkinan penurunan T3 terjadi pada awal infeksi (36–72 jam) dan kembali normal setelah lebih dari 72 jam, karena setelah 72 jam post infeksi TSH meningkat oleh karena hormon tiroid di perifer disekresi dengan mekanisme umpan balik kadar T3 kembali normal, mekanisme ini disebut pemulihan aktivitas metabolik.²⁴

Brinker dkk, yang melaporkan kadar T3 rendah yang diikuti dengan penurunan kadar TSH rendah berkorelasi positif dengan berat, lamanya sakit, dan luaran yang buruk.²² Penelitian ini mendapatkan subyek dengan kadar T3 rendah dan diikuti kadar TSH rendah

didapatkan luaran meningggal. Perubahan kadar T3 yang rendah bila diikuti dengan kadar TSH yang rendah dapat digunakan sebagai nilai prognostik untuk kewaspadaan luaran pada anak sepsis. AG Angelousi dalam sistemik *review* melaporkan beberapa penelitian yang mendukung penurunan kadar hormon tiroid pada awal sepsis mungkin terkait dengan hasil yang buruk pada pasien dengan sepsis atau syok septik. Meskipun temuan ini tidak konsisten, peran fungsi tiroid dalam mempengaruhi atau hanya memprediksi hasil sepsis atau manfaat syok septik perlu investigasi lanjut.¹⁶

Penelitian RP Peeters dkk, yang menunjukkan penurunan kadar T3 dan kenaikan kadar rT3 berkorelasi dengan keparahan penyakit dan prognosis yang buruk dikaitkan dengan penurunan kadar T4. Berbeda dengan penelitian ini yang menunjukkan tidak terdapat

perbedaan antara kadar hormon tiroid dengan kondisi sepsis baik perbaikan maupun perburukan.²⁵ Pada penelitian Lodha menyimpulkan perubahan hormon tiroid bukan merupakan faktor penting yang berkontribusi pada keparahan pada syok septik dan mendapatkan perbedaan antara kadar hormon tiroid pada pasien sepsis dan syok septik.¹⁹ tidak didapatkan perbedaan kadar hormon tiroid dengan kondisi sepsis pada anak kemungkinan subyek yang diteliti tidak dibedakan antara sepsis dan syok septik dan pengambilan sampel tidak melihat lamanya perawatan sebelum sepsis.

Brinker dkk melaporkan perubahan kadar hormon tiroid pada penderita sepsis *meningococcal* dengan memperhitungkan derajat beratnya sepsis, kadar ratio antar rT3/T3, dan pemberian inotropik menyimpulkan perubahan kadar hormon tiroid dalam 24 jam pertama mempunyai nilai prognostik terhadap lamanya perawatan di PICU.²² Pada keadaan sepsis berat dan syok septik keduanya didapatkan kadar fT4 dan TSH yang rendah karena menurunnya plasma TBG T4 atau *transthyretin* yang akan menurunkan plasma *tiroid binding capacity*.²⁵ Pada penelitian ini semua subyek tidak dibedakan derajat beratnya sepsis, kadar hormon tiroid hanya diperiksa pada saat sepsis ditegakan, dan tidak memperhitungkan ratio rT3/T3 dan pemberian inotropik. Dopamin mempunyai efek supresi terhadap sekresi TSH hipofisis, dengan menghambat secara langsung fungsi hipofisis melalui reseptor dopamin inhibitor, yang berakibat berkurangnya sekresi TSH. Perubahan ini termasuk dalam kondisi sakit berat.^{15,21}

Penelitian Joosten dkk yang menghubungkan antara beberapa parameter endokrin dengan parameter yang memonitor derajat beratnya sakit (laktat, CRP, dan skor PRISM) tidak mendapatkan hubungan yang signifikan antar keduanya.¹⁴ Pada penelitian Deliana E menyebutkan skor PIM bermanfaat sebagai *predictor* mortalitas penderita sakit berat,²⁶ tetapi beberapa penelitian menunjukkan skor PIM sudah jarang digunakan pada perawatan penderita di ruang intensif anak, dimana Meta dkk pada penelitiannya yang membandingkan antara skor PIM dan PELOD mendapatkan penggunaan skor PELOD lebih baik dibandingkan dengan skor PIM.²⁷

Penelitian ini memiliki terbatasan penelitian antara lain : peneliti tidak membedakan derajat sepsis, tidak menghitung ratio T3/rT3 dan tidak memperhitungkan penggunaan inotropik.

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan kadar hormon tiroid dengan kondisi anak dan terjadi *Euthyroid Sick Syndrome* bila dikuti kadar TSH rendah terdapat kemungkinan terjadinya luaran yang buruk pada sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Setiati TE, Soemantri AG. Patofisiologi dan penatalaksanaan. Dalam : Sepsis dan Disfungsi organ Multipel pada Anak. Semarang: Pelita Insani; 2009. p.1-15.
2. Chow A, Chan K. Management of Septic Shock: Current Concept. Hongkong Journal of Pediatrics. 2003;8:3-14.
3. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines. Annals of Emergency Medicine. 2006;48(1):24-48.
4. Powel K. Sepsis and shock. Nelson Textbook of Pediatrics. 2000:744-51.
5. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of Sepsis and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Children. Chest. 1996;109:1033-7.
6. Latief A. Pendekatan Diagnosis Sepsis. Makalah lengkap Simposium Nasional Pediatri Gawat Darurat VI Bagian Ilmu Kesehatan Anak Medan. 2003:28-35.
7. Fattah AC. Sepsis dan syok septik. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak IDAI. 2002:391-8.
8. Landenberg PV, Shoenfeld Y. New approaches in the diagnosis of sepsis. IMAJ. 2001;3:439-41.
9. Latief A. Pendekatan Diagnosis Sepsis. In: Lubis M, Evalina R, Irsa L, editors. Makalah lengkap Simposium Nasional Pediatri Gawat Darurat VI Bagian Ilmu Kesehatan Anak Medan: FK USU; 2003. p. 28-35.
10. M Michalaki, A G Vagenakis, M Makri, F Kalfarentzos, Kyriazopoulou V. Dissociation of the early decline in serum T3 concentration and serum IL-6 rise and TNF alfa in non-thyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4198-205.
11. Anand NK, Chandra V, Sinha RSK, Chellani H. Evaluation of Thyroid Functions in Critically Ill Infants. Indian Pediatric. 1994;31:1233-37.
12. Chopra IJ. Euthyroid Sick Syndrome: Is It a Misnomer? J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(2):329-34.
13. Schuetz P, Muller B, Nusbaumer C, Wieland M, Christ-Crain M. Circulating levels of GH predict mortality and complement prognostic scores in critically ill medical patients. Eur J Endocrinol. 2009;160:157-63.
14. K. F. M. Joosten, E. D. De Kleijn, M. Westerterp, M. De Hoog, F. C. V eijk, W. C. J. Hop, et al. Endocrine and Metabolic Responses in Children with Meningococcal Sepsis: Striking Differences between Survivors and Nonsurvivors. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3746-53.
15. Lodha R, Vivekanandhan S, Sarthi M, Arun S, Kabra S. Thyroid function in children with sepsis and septic shock. Acta Paediatrica. 2007;96:406-9.
16. AG Angelousi, DE Karageorgopoulos, AM Kapaskelis, Falagas M. Association between thyroid function tests at baseline and the outcome of patients with sepsis or septic shock: a systematic review. Eur J Endocrinol. 2011;164:147-55.
17. Lacroix J, Cotting J. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. Pediatr Crit Care Med. 2005; 6 (suppl): S126-33
18. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. Intensive Care Med. 1997;23(2):201-7.
19. A y t u g S . E u t h y r o i d S i c k S y n d r o m e . [Http://emedicine.medscape.com/article/118651-overview](http://emedicine.medscape.com/article/118651-overview); 2006.
20. Maxime V, Siami S, Annane D. Metabolism modulators in sepsis: The abnormal pituitary response. Crit Care Med. 2007; 35(9(Suppl)):596-61.

21. Mebis L, Berghe Gvd. the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Neth J Med.* 2009;67(10):332-40.
22. Brinker Md, Joosten KFM, Visser TJ, Wim C. J. Hop, Rijke YBd, Hazelzet JA, et al. Euthyroid Sick Syndrome in Meningococcal Sepsis: The Impact of Peripheral Thyroid Hormone Metabolism and Binding Proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (10) : 406-9.
23. Haas NA, Camphausen CK, Kececioglu D. Clinical review: thyroid hormone replacement in children after cardiac surgery- is it worth a try? *Crit Care.* 2006;10(3):213.
24. Klein JR. The Immune System as a Regulator of Tiroid Hormon Activity. *Exp Biol Med.* 2009;321(3):229-36.
25. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, Toor Hv, and TJV, Berghe Gvd. Reduced Activation and Increased Inactivation of Thyroid Hormone in Tissues of Critically Ill Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3202-11.
26. Deliana E. Gambaran Pediatrik Index of Mortality (PIM) : sebuah Model Prediksi Mortalitas Untuk Penderita Gawat di PICU / NICU RSUP Dr. Kariadi Semarang 1999. Unpublished.
27. Metta D, Soebardja D, S DH. The use of pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) scoring system to determine the prognosis of patients in pediatric intensive care units. *Paediatrica Indonesiana.* 2006;46(1-2):1-6.