

Korelasi antara Kadar Interleukin-6 dengan Kadar Reverse Triiodothyronine dan Kadar Hormon Tiroid Lainnya pada Pasien Sakit Kritis dengan *Non-Thyroidal Illness Syndrome*

Dinda Aprilia¹, Eva Decroli¹, Annesa Fadella^{2*}

¹ Divisi Endokrin Metabolik Diabetes Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil Padang

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil Padang

* Email : annesafadella@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan: Penyakit kritis dapat disertai dengan perubahan hormon tiroid. *Non-thyroidal illness syndrome* (NTIs) adalah kelainan tes fungsi tiroid ditandai dengan penurunan kadar *triiodothyronine* (T_3) dan peningkatan kadar *reverse triiodothyronine* (RT_3) pada pasien dengan penyakit sistemik non-tiroid berat tanpa kelainan tiroid sebelumnya dan interleukin (IL)-6 dikatakan terlibat dalam patogenesis NTIs. **Tujuan:** Mengetahui rerata kadar IL-6, *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), T_3 , *Thyroxine* (T_4) dan RT_3 pada pasien kritis; Mengetahui hubungan kadar IL-6 dengan kadar TSH, T_3 , T_4 dan RT_3 pada pasien kritis; Mengetahui angka kejadian NTIs. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional* yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada 30 pasien kritis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dilakukan pemeriksaan kadar IL-6, TSH, T_3 , T_4 dan RT_3 . **Hasil:** Pada penelitian didapatkan rerata kadar IL-6 adalah 37,457 (24,70) pg/ml dan rerata kadar TSH, T_3 , T_4 dan RT_3 secara berurutan adalah 1,19 (1,12) uIU/ml, 0,486 (0,30) nmol/L, 60,87 (27,19) nmol/L dan 181,84 (72,10) ng/dL. Terdapat korelasi yang signifikan ($p < 0,05$) dengan arah korelasi negatif dan kekuatan korelasi lemah ($r = -0,319$) antara IL-6 dan TSH, korelasi kuat ($r = -0,6$) antara IL-6 dan T_3 , korelasi lemah ($r = -0,302$) antara IL-6 dan T_4 . Terdapat korelasi yang signifikan ($p < 0,05$) dengan korelasi positif dan korelasi sangat kuat (0,944) antara IL-6 dan RT_3 . Angka kejadian NTI 96,67% dengan gambaran kombinasi hormon terbanyak yaitu TSH normal, T_3 , T_4 rendah, RT_3 tinggi sebesar 46,7%. **Kesimpulan:** Terdapat korelasi negatif antara kadar IL-6 dengan kadar TSH, T_3 , T_4 dan korelasi positif antara kadar IL-6 dan kadar RT_3 pada pasien sakit kritis.

Katakunci — TSH, T_3 , T_4 , RT_3 , NTIs

Abstract

Introduction: Critical illness can be accompanied by thyroid hormones changes. *Non-thyroidal illness syndrome* (NTIs) is a thyroid function test disorder characterized by decreased levels of *triiodothyronine* (T_3) and increased levels of *reverse triiodothyronine* (RT_3) in patients with severe systemic non-thyroid disease without previous thyroid disorders and interleukin (IL)-6 is said to be involved in the pathogenesis of NTIs. **Objective:** To determine the average levels of IL-6, *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), T_3 , *Thyroxine* (T_4) and RT_3 in critically ill patients; Knowing the correlation between IL-6 levels and TSH, T_3 , T_4 and RT_3 levels in critically ill patients; Know the incidence of NTIs. **Method:** This study was an analytic observational study with a *cross-sectional* design conducted at Dr. M. Djamil General Hospital Padang in 30 critically ill patients who met the inclusion and exclusion criteria. Levels of IL-6, TSH, T_3 , T_4 and RT_3 were checked. **Results:** In this study, the mean IL-6 level was 37.457 (24.70) pg/ml and the mean TSH, T_3 , T_4 and RT_3 levels were respectively 1.19 (1.12) uIU/ml, 0.486 (0.30) nmol/L, 60.87 (27.19) nmol/L and 181.84 (72.10) ng/dL. There is a significant correlation ($p < 0.05$) with a negative correlation direction and weak correlation strength ($r = -0.319$) between IL-6 and TSH, strong correlation ($r = -0.6$) between IL-6 and T_3 , weak correlation ($r = -0.302$) between IL-6 and T_4 . There is a significant correlation ($p < 0.05$) with a positive correlation and a very strong correlation (0.944)

*between IL-6 and RT₃. The incidence of NTIs was 96,67% with the most hormone combinations levels being normal TSH, low T₃, T₄, high RT₃ in 46,7%. **Conclusion:** There is a negative correlation between IL-6 levels and TSH, T₃, T₄ levels and a positive correlation between IL-6 levels and RT₃ levels in critically ill patients.*

Keywords — TSH, T₃, T₄, RT₃, NTIs

I. PENDAHULUAN

Penyakit kritis dapat disertai dengan perubahan neuroendokrin, salah satunya pada aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid.¹ Salah satu dampak perubahan tersebut adalah penurunan kadar triiodotironin (T₃) pada kondisi *euthyroid sick syndrome* (ESS), atau yang sekarang dikenal dengan *non-thyroidal illness syndrome* (NTI).^{2,3,4,5,6,7,8,9}

Perubahan hormonal pada NTIs ini melibatkan beberapa mekanisme, salah satunya terdapat hubungan dua arah antara hormon tiroid dan sitokin. Dari beberapa studi didapatkan interleukin (IL)-6 merupakan mediator potensial pada NTIs.^{4,10,11,12} IL-6 akan menurunkan fungsi deiodinase tipe 1 (D1), D2 dan akan meningkatkan fungsi D3 yang menjelaskan mekanisme tunggal penurunan kadar T₃ dan peningkatan rT₃ pada NTIs.^{11,13}

Pemeriksaan hormon tiroid bukan hal yang rutin dilakukan pada pasien kondisi kritis, namun jika diperlukan maka pemeriksaan kadar TSH saja tidak cukup untuk membedakan gangguan tiroid primer dan NTIs sehingga harus dilakukan pemeriksaan kadar T₃, T₄ dan rT₃.^{9,14} Perubahan hormon tiroid terjadi dalam beberapa jam setelah timbulnya penyakit kritis, dimana kadar T₃ akan menurun dan rT₃ akan meningkat, dan besarnya perubahan hormon ini terkait dengan tingkat keparahan dan durasi waktu penyakit seperti pada penyakit kritis kronis yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) selama beberapa hari memiliki kadar T₃ dan T₄ yang lebih rendah, kadar TSH rendah hingga normal dan hampir tidak ada pulsatilitas dalam pola sekresi TSH nokturnal.^{15,16} Berdasarkan latar belakang diatas, kami ingin meneliti korelasi antara kadar IL-6 dengan kadar TSH, T₃, T₄ dan *reverse* T₃ pada pasien sakit kritis.

II. METODE

Penelitian ini adalah suatu penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang selama 6 bulan. Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Metode pengambilan sampel adalah secara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi adalah Pasien usia ≥ 18 sampai usia ≤ 70 tahun, pasien bersedia mengikuti penelitian, pasien sakit kritis (pasien sakit kritis dengan salah satu dari diagnosis berikut: sepsis, ketoasidosis diabetikum (KAD), respiratory diseases disertai gagal nafas, *congestive heart failure* (CHF) NYHA fungsional kelas III-IV, penyakit jantung koroner (PJK), keganasan dan sirosis hepatitis dengan Child Pugh Score B dan C atau dalam kondisi *acute on chronic liver failure*). Kriteria eksklusi adalah pasien dengan riwayat penyakit tiroid, pasien yang sedang hamil dan menyusui, pasien yang mendapat terapi steroid dosis tinggi, dopamin dan obat yang mempengaruhi metabolisme hormon tiroid (rifampisin, amiodaron, ketokonazole dan anti epilepsi), pasien dengan *renal failure*. Pada sampel dilakukan pemeriksaan kadar IL-6, TSH, T₃, T₄ dan rT₃.

A. ANALISIS STATISTIK

Dilakukan analisis deskriptif terhadap data dasar. Meliputi karakteristik pasien dan pemeriksaan laboratorium. Data yang bersifat numerik ditampilkan dalam bentuk rerata dan standar deviasi. Data numerik dilakukan uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk. Dilakukan analisis korelasi Pearson dan korelasi Spearman. Data diolah secara komputerisasi menggunakan SPSS 26.

B. ETHICAL CLEARANCE

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia. Semua peserta penelitian memberikan *informed consent* dan kesediaan mengikuti penelitian.

III. HASIL

Pada penelitian ini didapatkan karakteristik dari 30 orang pasien sakit kritis terlihat pada tabel 1, meliputi jenis kelamin, umur dan diagnosis sakit kritis. Didapatkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak yaitu 17 orang (56,7%) sedangkan perempuan 13 orang (43,3%) dengan rerata usia yaitu 57,23 (11,881) tahun. Berdasarkan karakteristik diagnosis sakit kritis didapatkan sepsis lebih banyak yaitu 24 orang (80%) sedangkan non sepsis pada 6 orang (20%).

TABEL 1. KARAKTERISTIK DASAR PENELITIAN

Karakteristik	n (%)	Mean (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	17 (56,7%)	
Perempuan	13 (43,3%)	
Usia		57,23 (11,881)
10-35	2 (6,7%)	
36-55	9 (30%)	
56-70	19 (63,3%)	
Diagnosis		
- Sepsis (Pneumonia) + Keganasan	7 (23,3%)	
- Sepsis (Pneumonia)	6 (20%)	
- Sepsis (Pneumonia) + Respiratory Failure	3 (10%)	
- Sepsis (Pneumonia) + Sirosis Hepatis	3 (10%)	
- Sirosis Hepatis dengan komplikasi	3 (10%)	
- Sepsis (Ulkus diabetik)	2 (6,7%)	
- KAD	2 (6,7%)	
- Sepsis (Cholangitis)	1 (3,3%)	
- Acute Decompensated Heart Failure	1 (3,3%)	
- Sepsis (Skin abscess)	1 (3,3%)	
- Sepsis (Pneumonia) + Respiratory Failure + PJK (NSTEMI)	1 (3,3%)	

Pada tabel 2 dapat dilihat pada pasien sakit kritis rerata kadar IL-6 meningkat yaitu 37,457 (24,70) pg/ml. Rerata kadar TSH tidak mengalami perubahan yaitu 1,19 (1,12) uIU/ml, rerata kadar T₃ menurun yaitu 0,486 (0,30) nmol/L, rerata kadar T₄ sedikit menurun yaitu 60,87 (27,19) nmol/L dan rerata kadar rT₃ sangat meningkat yaitu 181,84 (72,10) ng/dL.

TABEL 2. RERATA KADAR IL-6, TSH, T3, T4 DAN REVERSE T3

Variabel	n	Mean (SD)
IL-6	30	37,457 (24,70)
TSH	30	1,19 (1,12)
T ₃	30	0,486 (0,30)
T ₄	30	60,87 (27,19)
RT ₃	30	181,84 (72,10)

Nilai normal : IL-6 <7 pg/ml, TSH 0,47-5,01uIU/ml, T₃ 1,3-2,7 nmol/L, T₄ 70-150 nmol/L, RT₃ 10-24 ng/dL

Pada tabel 3 terlihat distribusi hormon tiroid pada penelitian ini, yaitu kadar TSH di bawah normal pada 10 orang (33,3%), kadar T₃ di bawah normal pada 29 orang (96,7%), kadar T₄ di bawah normal pada 19 orang (63,3%) dan kadar rT₃ di atas normal pada 30 orang (100%).

TABEL 3. DISTRIBUSI HORMON TIROID

Variabel	n (%)
TSH	
Di bawah normal	10 (33,3%)
Normal	20 (66,7%)
T ₃	
Di bawah normal	29 (96,7%)
Normal	1 (3,3%)
T ₄	
Di bawah normal	19 (63,3%)
Normal	11 (36,7%)
RT ₃	
Di atas normal	30 (100%)

Pada tabel 4 dapat dilihat gambaran kombinasi hormon tiroid pada NTIs. Dari 16 kombinasi hormon yang dianalisis didapatkan 4 gambaran kombinasi hormon yang memenuhi kriteria NTIs yang diperoleh dari 29 orang pasien, sehingga angka kejadian NTIs pada penelitian ini mencapai 96,67%.

TABEL 4. GAMBARAN KOMBINASI HORMON TIROID PADA NTIS

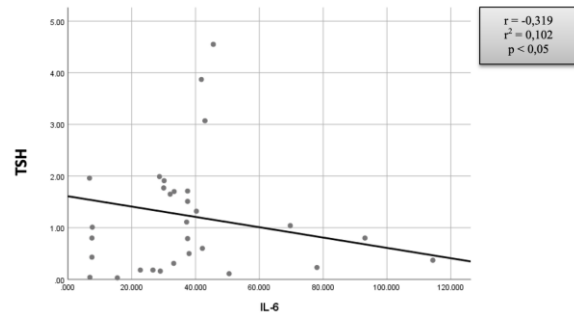
Variabel	n (%)
TSH normal, T ₃ , T ₄ di bawah normal, rT ₃ di atas normal	14 (46,7%)
TSH normal, T ₃ di bawah normal, T ₄ normal, rT ₃ di atas normal	6 (20%)
TSH, T ₃ dan T ₄ di bawah normal, rT ₃ di atas normal	5 (16,7%)
TSH, T ₃ di bawah normal, T ₄ normal, rT ₃ di atas normal	4 (13,3%)
TSH di bawah normal, T ₃ , T ₄ normal, rT ₃ di atas normal	1 (3,3%)

Pada tabel 5 dapat diketahui derajat keparahan NTIS pada pasien sakit kritis berdasarkan perubahan kadar hormon tiroid yaitu derajat penyakit ringan pada 20,7% kasus, derajat penyakit sedang pada 62,1% kasus dan derajat penyakit berat pada 17,2% kasus.

TABEL 5. DERAJAT KEPARAHAN NTIS BERDASARKAN KADAR HORMON TIROID

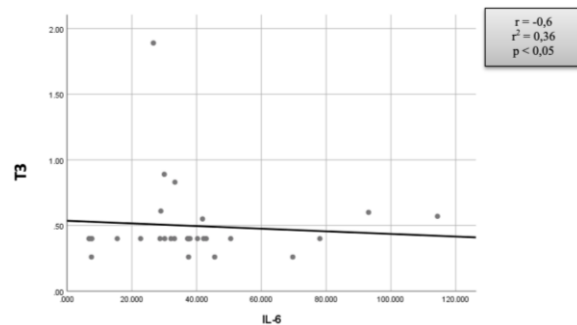
Derajat Penyakit	TSH	T ₃	T ₄	RT ₃	%
Ringan	Norma	Sedikit menurun	Norma	Sedikit menurun	20,7%
Sedang	Norma atau sedikit menurun	Menurun	Norma, sedikit menurun	Meningkat	62,1%
Berat	Menurun	Menurun	Sedikit menurun	Meningkat	17,2%

Gambar 1 menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara kadar IL-6 dengan kadar TSH pada pasien sakit kritis ($p < 0,05$) dengan korelasi negatif dan lemah ($r = -0,319$, $r^2 = 0,102$). Dapat dilihat bahwa semakin tinggi kadar IL-6, maka semakin rendah kadar TSH pada pasien sakit kritis.



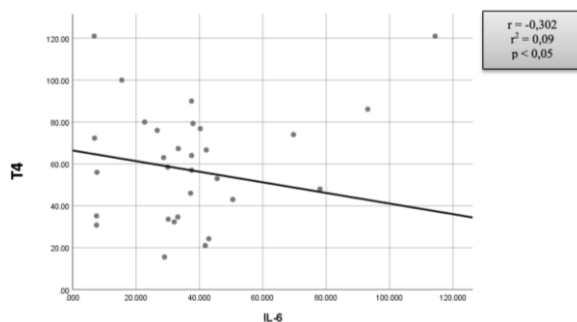
GAMBAR 1. GRAFIK KORELASI ANTARA KADAR IL-6 DENGAN KADAR TSH PADA SAKIT KRITIS

Gambar 2 menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara kadar IL-6 dengan kadar T₃ pada pasien sakit kritis ($p < 0,05$) dengan korelasi negatif dan kuat ($r = 0,6$, $r^2 = 0,36$). Dapat dilihat bahwa semakin tinggi kadar IL-6, maka semakin rendah kadar T₃ pada pasien sakit kritis.



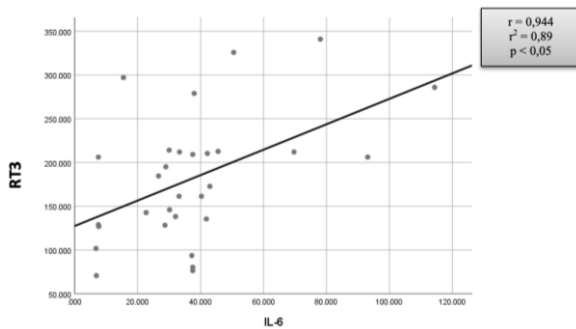
GAMBAR 2. GRAFIK KORELASI ANTARA KADAR IL-6 DENGAN KADAR T₃ PADA SAKIT KRITIS

Gambar 3 menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara kadar IL-6 dengan kadar T₄ pada pasien sakit kritis ($p < 0,05$) dengan korelasi negatif dan lemah ($r = 0,302$, $r^2 = 0,09$). Dapat dilihat bahwa semakin tinggi kadar IL-6, maka semakin rendah kadar T₄ pada pasien sakit kritis.



GAMBAR 3. GRAFIK KORELASI ANTARA KADAR IL-6 DENGAN KADAR T₄ PADA SAKIT KRITIS

Gambar 4 menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara kadar IL-6 dengan kadar RT₃ pada pasien sakit kritis ($p < 0,05$) dengan korelasi positif dan sangat kuat ($r = 0,944$, $r^2 = 0,89$). Dapat dilihat bahwa semakin tinggi kadar IL-6, maka semakin tinggi pula kadar RT₃ pada pasien sakit kritis.



GAMBAR 4. GRAFIK KORELASI ANTARA KADAR IL-6 DENGAN KADAR RT₃ PADA SAKIT KRITIS

IV. PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menemukan bahwa terdapat lebih banyak laki-laki yang mengalami NTIs (56,7%) dengan rerata usia semua sampel penelitian adalah 57,23 (11,881) tahun. Temuan ini sama dengan penelitian oleh Hollinger *et al.* (2019) dimana hanya sepertiga populasi sakit kritis merupakan perempuan yang memiliki karakteristik demografi, presentasi klinis, tingkat keparahan penyakit dan risiko kematian yang sama dengan laki-laki 1 tahun setelah masuk ICU.¹⁷ Penelitian oleh Bashir *et al.* (2023) juga mendapatkan 67,8% pasien yang dirawat di ICU adalah laki-laki.¹⁸ Pengaruh jenis kelamin terhadap tingkat keparahan penyakit, insidensi penyakit menular dan dampak pengobatan masih perlu diteliti, seperti penelitian oleh Koerber *et al.* (2022) didapatkan hasil yang heterogen, yaitu terdapat pengaruh hormonal, imunologi dan pilihan pendekatan terapeutiknya. Terdapat perbedaan respon imun pada perempuan dan laki-laki dimana laki-laki menunjukkan reaksi peradangan yang lebih berat yang mempengaruhi tingkat keparahan penyakit. Hal ini menyebabkan perbedaan

fungsi dan respons imun baik bawaan dan adaptif yang menyebabkan perbedaan kerentanan terhadap kuman dan penyakit autoimun. Estrogen diketahui menginduksi respon imun lebih efisien terhadap beberapa patogen dan mempengaruhi aktivitas sel imun.¹⁹ Sementara itu, Peigne *et al.* (2016), Abu-Humaidan *et al.* (2021), dan Rosanti *et al.* (2022) juga menemukan bahwa rerata pasien yang membutuhkan perawatan ICU berumur di atas 50 tahun.^{20,21,22} Usia yang lebih tua sering dikaitkan dengan peningkatan mortalitas terlepas dari komorbiditas dan keparahan penyakit. Penuaan dikaitkan dengan disfungsi dan aktivasi sel endotel yang lebih rendah, begitu juga aktivasi inflamasi dan koagulasi.²³

Penyebab sakit kritis akibat sepsis (80%) yang terbanyak pada penelitian ini adalah pneumonia, ulkus diabetik, kolangitis, dan abses kulit. Sementara penyebab non sepsis (20%) terbanyak adalah sirosis hepatitis dengan komplikasi, ketoasidosis diabetikum, dan gagal jantung. Nawaz *et al.* (2020) dan Tesema *et al.* (2021) juga menemukan penyebab sakit kritis terbanyak yang hampir mirip dengan penemuan penelitian ini.^{24,25} Banyak faktor risiko yang mempengaruhi kondisi kritis termasuk demografi, intervensi perawatan kritis, komorbiditas, keparahan cedera organ, dan biomarker. Didapatkan usia lanjut merupakan salah satu faktor risiko, pada dua pertiga pasien yang dirawat di rumah sakit dengan sepsis di Amerika Serikat tahun 2008 yang dipengaruhi banyak faktor diantaranya berkurangnya cadangan fisiologis, *immunosenescence*, gambaran klinis tidak khas, frekuensi rawat inap dan komorbiditas seperti penyakit arteri koroner, gagal jantung kongestif, dan PPOK yang sering terjadi pada pasien usia lebih dari 65 tahun. Menurut studi epidemiologi, hampir 60% kasus sepsis terjadi pada pasien berusia ≥ 65 tahun.²⁶ Selain itu sakit kritis tersebut kemudian dapat menyebabkan peningkatan marker inflamasi yang dapat menyebabkan terjadinya NTI.

Angka kejadian NTIs pada penelitian ini didapatkan 96,67% dengan gambaran kombinasi hormon tiroid yang paling banyak adalah kadar TSH normal, kadar T_3 dan T_4 di bawah normal, rT_3 di atas normal pada 14 orang (46,7%) diikuti oleh kadar TSH normal, T_3 di bawah normal, T_4 normal, rT_3 di atas normal pada 6 orang (20%), kadar TSH, T_3 , T_4 di bawah normal, rT_3 di atas normal pada 5 orang (16,67%) dan kadar TSH dan T_3 di bawah normal, T_4 normal, rT_3 di atas normal pada 4 orang (13,3%). Penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian oleh Wismandari *et al.* (2014) dan Krishna *et al.* (2020).^{27,28}

Sesuai dengan definisi NTIs, pada penelitian ini didapatkan rerata TSH tidak mengalami perubahan, T_3 menurun, T_4 menurun, dan rT_3 meningkat. Saat ini masih terbatas penelitian yang melakukan pengukuran kadar rT_3 , namun terdapat satu penelitian oleh Peeters *et al.* (2006) pada pasien yang dirawat di ICU lebih dari 5 hari, dibandingkan kadar hormon tiroid pada kelompok penyintas dan non-penyintas didapatkan hasil pemeriksaan pada hari pertama TSH 0,5 uIU/ml dan 0,39 uIU/ml (0,4-4,4 uIU/ml), T_3 63,0 ng/dL dan 57,8 ng/dL (92,8-162,9 ng/dL), T_4 4,62 mcg/dL dan 4,37 mcg/dL (4,51-9,95 mcg/dL) dan rT_3 38,3 ng/dL dan 55,2 ng/dL (9,1-22,1 ng/dL). Pada penelitian ini didapatkan kadar rT_3 lebih tinggi sedangkan kadar TSH, T_3 , T_4 lebih rendah pada kelompok non-penyintas. Kadar rT_3 didapatkan meningkat baik pada kelompok penyintas dan non-penyintas namun pada evaluasi hari ke 5 didapatkan kadar rT_3 pada kelompok penyintas tidak menurun sebaliknya pada kelompok non-penyintas didapatkan kadar rT_3 makin meningkat sehingga rT_3 dapat dijadikan penanda sensitif perubahan akut metabolisme hormon tiroid.²⁹

Sebagian besar sampel di penelitian ini memiliki kadar TSH yang normal yang berarti berada pada NTIs derajat sedang. Kadar TSH yang didapatkan dengan rerata normal meski pada beberapa pasien

didapatkan kadar TSH yang turun dalam merespons kadar T_3 yang rendah menunjukkan perubahan dalam setpoint aksis HPT yang menjadi salah satu ciri utama NTIs seperti yang didapatkan pada penelitian ini. Mekanisme yang bertanggung jawab untuk menurunkan regulasi aksis HPT sentral masih belum jelas dan bersifat multifaktorial. Kadar TSH di bawah normal pada tahap ini bisa disebabkan karena penekanan TRH dan sekresi TSH yang dimediasi sitokin. Adanya peningkatan kadar TSH pada pasien sakit kritis dilaporkan sebagai penanda pemulihan dari penyakit parah.^{30,31}

Penelitian oleh Wismandari *et al.* (2014) mengidentifikasi pasien sepsis yang berisiko memburuk melalui status hormon tiroid didapatkan rerata kadar hormon tiroid saat didiagnosis sepsis adalah TSHs 0,86 mIU/L, T_3 total 0,49 ng/mL, T_4 total 4,89 mcg/dL, fT_3 1,19 pg/ml dan fT_4 1,12 ng/dL. Dari total sampel penelitian terdapat 23 pasien yang mengalami perburukan klinis dan 17 pasien tanpa perburukan dengan perbedaan kadar T_3 yang lebih rendah pada kelompok dengan perburukan klinis.²⁷ Penelitian oleh Gutch *et al.* (2018), didapatkan kadar hormon tiroid pada pasien sakit kritis di ICU adalah TSH 3,31 mIU/L (0,3-4,5 mIU/L), T_3 1,03 nmol/L (1,2-2 nmol/L), T_4 73,69 nmol/L (70-150 nmol/L), fT_3 3,38 pmol/L (3,5-6,5 pmol/L) dan fT_4 14,95 pmol/L (11,5-23 pmol/L).³²

Penyakit kritis akut atau kronis memiliki beberapa efek pada fungsi tiroid, yang paling umum dan paling awal adalah penurunan kadar T_3 yang bersirkulasi yang disertai dengan peningkatan kadar rT_3 . Ketika penyakit menjadi lebih berat, terjadi penurunan kadar TSH, free dan total T_4 . Hipotiroidisme dapat disebabkan oleh beberapa hal, yaitu penyakit dasar (seperti nefrosis dan penyakit hati berat) yang menyebabkan penurunan konsentrasi TBG yang bersirkulasi. Peningkatan kadar asam lemak bebas dapat mengganggu pengikatan T_4 ke TBG yang menyebabkan free T_4 lebih

banyak sehingga memberikan umpan balik pada hipotalamus dan hipofisis untuk mengurangi TSH dan kadar T_4 total yang lebih rendah. TSH juga dapat ditekan oleh sitokin yang bersirkulasi pada pasien sakit kritis dan oleh dopamin atau kortikosteroid yang sering digunakan pada pasien kritis. Diketahui klirens T_4 juga dipercepat pada penyakit kritis.³³

Non-thyroidal illness syndrome dikatakan bersifat protektif namun pada beberapa studi didapatkan hasil tidak menguntungkan pada NTIs dimana kadar T_3 rendah dikaitkan dengan mortalitas. Penurunan kadar T_4 di bawah 4 $\mu\text{g/dL}$ juga dikaitkan dengan peningkatan mortalitas ICU dan mencapai 80% ketika kadar T_4 turun di bawah 2 $\mu\text{g/dL}$. Pada beberapa penelitian didapatkan peningkatan rT_3 terjadi mulai pada tahap awal NTIs. Pada satu penelitian yang menganalisis pasien yang memerlukan rawatan di ICU minimal 5 hari menunjukkan bahwa kadar rT_3 dalam waktu 48 jam setelah masuk lebih tinggi pada pasien non-penyintas.³⁴ RT_3 telah terbukti berkorelasi positif dengan semua penyebab kematian (hazard ratio = 1.23; 95% CI, 1.12–1.34; $P < 0.001$) yang merupakan efek merugikan dari NTIs, sehingga rT_3 adalah penanda sensitif.³⁵ Peningkatan inflamasi dapat menjadi salah satu penyebab hal tersebut. Salah satu marker inflamasi ini adalah IL-6.

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar IL-6 pasien sakit kritis meningkat yaitu 37,457 (24,70) pg/ml . Hasil ini hampir sama dengan penelitian oleh Guirao *et al* (2020), didapatkan kadar IL-6 yang lebih besar dari 35 pg/ml yang juga dikaitkan dengan peningkatan risiko mortalitas, kebutuhan ventilasi mekanis, dan tingkat keparahan pneumonia yang disebabkan SARS-CoV-2.³⁶ Penelitian oleh Vivas *et al* (2019), didapatkan rerata kadar IL-6 sedikit lebih tinggi yaitu pada pasien sepsis 60 pg/ml dan syok sepsis 70 pg/ml dan menunjukkan penurunan setelah 48 jam farmakoterapi pada pasien sepsis menjadi 7 pg/ml namun

pada syok sepsis tidak menunjukkan penurunan yang signifikan yaitu 50 pg/ml .³⁷ Penelitian oleh Uysal *et al* (2020), didapatkan rerata kadar IL-6 pada pasien hiperglikemia di ICU dengan KAD 41,89 pg/ml dan Non-KAD 30,58 pg/ml .³⁸

Hasil analisis menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara kadar IL-6 dengan kadar TSH pada pasien sakit kritis ($p < 0,05$) dengan arah korelasi negatif dan kekuatan korelasi lemah ($r = -0,319$). Hasil analisis juga menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara IL-6 dengan T_3 pada pasien sakit kritis ($p < 0,05$) dengan arah korelasi negatif dan kekuatan korelasi kuat ($r = -0,6$). Hasil analisis juga menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara IL-6 dengan T_4 pada pasien sakit kritis ($p < 0,05$) dengan arah korelasi negatif dan kekuatan korelasi lemah ($r = -0,302$). Hasil analisis juga menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara IL-6 dengan RT_3 pada pasien sakit kritis ($p < 0,05$) dengan arah korelasi positif dan kekuatan korelasi sangat kuat ($r = 0,944$).

Penelitian lain yang membahas hubungan antara IL-6 dan hormon tiroid adalah Davies *et al*. (1996) didapatkan korelasi negatif yang signifikan antara kadar T_3 dan IL-6 ($r = -0,219$, $p < 0,001$) dan kadar T_4 dan IL-6 ($r = -0,32$, $p = 0,32$), tetapi tidak terdapat korelasi antara TSH dan IL-6 ($r = -0,075$, $p = 0,22$). Penelitian ini mendapatkan hubungan statistik antara peningkatan kadar IL-6 dengan perubahan konsentrasi hormon tiroid yang bersirkulasi pada NTIs.³⁹ Penelitian lain oleh Abo-Zenah *et al*. (2008) juga didapatkan korelasi negatif yang signifikan antara IL-6 dan T_3 ($r = -0,620$, $p < 0,0001$) dan antara IL-6 dan T_4 ($r = -0,267$, $p < 0,001$).⁴⁰ Penelitian lain oleh E Quispe A *et al*. (2016) yang menghubungkan hormon tiroid, IL-6, IL-10 dan albumin, didapatkan IL-6 dan IL-10 memiliki korelasi negatif yang signifikan dengan albumin ($p = 0,001$) dan fT_3 ($p \leq 0,05$), sedangkan albumin rendah memiliki korelasi langsung dengan

fT₃ (p <0,05). Kadar IL-6 dan IL-10 yang tinggi bersamaan dengan albumin dapat digunakan untuk mengevaluasi tingkat keparahan penyakit dan memprediksi kematian pada pasien yang sakit kritis.⁴¹ Namun dari beberapa penelitian diatas tidak ada penelitian yang mengkorelasikan IL-6 dengan rT₃.

Sitokin diantaranya IL-1, TNF- α , IL-6 dan IL-8 diproduksi sebagai respon imun awal yang disebabkan oleh penyakit sistemik, trauma, keracunan atau luka bakar. IL-1 dan TNF- α , didapatkan hampir tidak terdeteksi dalam darah karena konsentrasinya yang rendah dan umur yang singkat, sehingga pada satu penelitian dinyatakan bahwa IL-1 dan TNF- α bekerja secara sinergis dan meningkatkan produksi IL-6 dan IL-8, tetapi hanya IL-6 yang diproduksi dalam jumlah besar yang memungkinkan efek pleotiknya terlibat dalam beberapa perubahan neuroendokrin.⁴¹

Stres oksidatif yang diinduksi oleh IL-6 akan menghambat aktivitas D1 dan D2 endogen dengan meningkatkan ROS seluler, sehingga mengurangi glutathione (GSH), atau kofaktor endogen yang bergantung pada GSH untuk D1 dan D2 dan meningkatkan aktivitas D3, sehingga mengurangi produksi T₃ dan mempercepat inaktivasi T₄ menjadi rT₃.¹³ Kadar IL-6 dikatakan berkorelasi negatif dengan kadar T₃ dan T₄ pada pasien rawat inap. Meskipun didapatkan data korelasi antara IL-6 dengan T₃ kuat sedangkan dengan TSH dan T₄ lemah dalam penelitian ini, tidak mengecualikan hubungan sebab-akibat antara sitokin, hal ini dapat disebabkan oleh terbatasnya jumlah sampel pada penelitian. Namun didapatkan korelasi positif sangat kuat antara IL-6 dengan rT₃ (r = 0,944) pada penelitian ini secara statistik menunjukkan bahwa IL-6 terkait dengan NTIs.⁴¹ Analisis kadar rT₃ dalam penatalaksanaan NTIs yang masih kontroversial menyebabkan terbatasnya penelitian yang melakukan pengukuran kadar rT₃ pada pasien sakit kritis.

V. KESIMPULAN

Terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar IL-6 dengan kadar RT₃ dan korelasi negatif yang signifikan dengan fungsi tiroid lainnya pada pasien sakit kritis dengan NTIs. Waktu paruh RT₃ yang rendah dibandingkan fungsi tiroid lainnya menjadikan RT₃ penanda yang sensitif dan paling awal untuk perubahan akut dalam metabolisme hormon tiroid selama kondisi kritis. Angka kejadian NTIs pada penelitian ini mencapai 96,67% dan RT₃ didapatkan meningkat pada seluruh pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Vanhorebeek I, Derese I, Gunst J, Wouters JP, Hermans G, Berghe VG. Persisting neuroendocrine abnormalities and their association with physical impairment 5 years after critical illness. *Critical Care*. 2021; 25(430).
- [2]. Prama Sapto O, Martuti S, Soebagyo B. Pengaruh euthyroid sick syndrome pada mortalitas anak sakit kritis dalam Sari Pediatri Vol 18. Surakarta : Bagian IKA FK Universitas Sebelas Maret. 2017: 453-8.
- [3]. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Orfanos S, Kotanidou A. Thyroid function in critical illness. *Springer Science*. 2015: 91-104.
- [4]. Warner HM, Beckett JG. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome : an update. *Journal of Endocrinology*. 2010; 205: 1-13.
- [5]. Pappa AT, Vagenakis GA, Alevizaki M. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. *European Journal of Clinical Investigation*. 2011; 41(2): 212-220.
- [6]. Ahmed Abdelhameid AM, Kobiesy AM, Hafez El-Dein ZM, Bakr OA. Thyroid dysfunction as a mortality predictor for ICU patients. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2020; 80(2): 857-64.
- [7]. Hershman JM. Euthyroid sick syndrome. *School of Medicine at UCLA*. 2019.
- [8]. Aytug S. Euthyrod sick syndrome. *Medscape*. 2018.
- [9]. Soetedjo Mulyani NN. Nonthyroidal illness (NTIs). *Majalah Kedokteran Bandung*. 2009; 41(3): 118-123.
- [10]. Luca DR, Davis JP, Lin YH, Gionfra F, Percario AZ, Affabris E, et al. Thyroid hormones interaction with immune response, inflammation and non-thyroidal illness syndrom. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021; 8: 1-9.

- [11]. Lee KW, Hwang S, Kim D, Lee GS, Jeong S, Seol MY, et al. Distinct features of nonthyroidal illness in critically ill patients with infectious disease. *Medicine*. 2016; 95(14).
- [12]. Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S, Grasso L, Martino E. Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 1998; 138: 603-14.
- [13]. Wajner MS, Larsen RP, Maia LA. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Clin Invest*. 2011; 121 (5): 1834-45.
- [14]. McDermott MT. *Thyroid disorders in Endocrine Secrets* seven edition. Elsevier. 2020: 330-335.
- [15]. Boonen E, Berghe VG. Endocrine responses to critical illness : novel insight and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(5): 1569-82.
- [16]. Peeters PR, Debaveye Y, Fliers E, Visser JT. Change within the thyroidal axis during critical illness. *Critical Care Clinics*. 2006: 41-55.
- [17]. Hollinger A, Gayat E, Feliot E, Durnteau J, Fournier MC, Leone M, et al. Gender and survival of critically ill patients: results from the FROG-ICU study. *Ann Intensive Care*. 2019; 43.
- [18]. Bashir MA, Osman MM, Mohamed NH, Hilowle AI, Ahmed AH, Osman AA, et al. ICU-managed patients' epidemiology, characteristics, and outcomes: a retrospective single-center study. *Anesthesiol Res Pract*. 2023: 1-9.
- [19]. Koerber KM, Agaoglu S, Bichmann A, Tafelski S, Nachtigall I. Female patients with pneumonia in intensive care unit are under risk of fatal outcome. *Medicina*. 2022; 58(827): 1-9.
- [20]. Peigne V, Somme D, Guerot E, Lenain E, Chatellier G, Fagon YJ, Jean SO. Treatment intensity, age and outcome in medical ICU patients : results of a French administrative database. *Ann of Intensive Care*. 2016; 6(7).
- [21]. Abu-Humaidan AHA, Ahmad MF, Al-Binni AM, Hani BA, Abeeleh AM. Characteristics of adult sepsis patients in the intensive care units in a tertiary hospital in Jordan: an observational study. *Crit Care Res Pract*. 2021: 1-8.
- [22]. Rosanti FE, Arianto BA, Barus SL. Gambaran karakteristik pasien kritis di area critical unit. *Jurnal Kesehatan*. 2022; 10(1): 67-74.
- [23]. Michels AHE, Butler MJ, Reijnders YDT, Cremer LO, Scicluna PB, Uhel F, et al. Association between age and the host response in critically ill patients with sepsis. *Crit Care*. 2022; 26(385).
- [24]. Nawaz AF, Deo N, Surani S, Maynard W, Gibbs LM, Kashyap R, et al. Critical care practices in the world : results of the global intensive care unit need assessment survey 2020. *World J Crit Care Med*. 2022; 11(3): 169-77.
- [25]. Tesema GH, Lema FG, Mesfin N, Fentie YD, Arefayne RN. Pattern of admission and clinical outcomes among patients admitted to medical intensive care unit of a teaching and referral hospital Northwest Ethiopia. *Glob Adv Health Med*. 2021; 10.
- [26]. Fathi M, Moghaddam MN, Ramezankhani A. A systematic review on risk factors associated with sepsis in patients admitted to intensive care units. *Aust Crit Care*. 2018: 1-10.
- [27]. Wismandari. Triiodotironin sebagai prediktor perburukan klinis pada pasien sepsis [Tesis]. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014.
- [28]. Krishna A, Yakoobali NM, Prabhakaran PS. Study of proportion and pattern of sick euthyroid syndrome in patients with sepsis in intensive care unit of a tertiary care hospital in south korea. *J Evid Based Med Health*. 2020; 7(51): 3094-8.
- [29]. Peeters PR, Wouters JP, Toor vH, Kaptein E, Visser JT, Berghe den VG. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT₃) and 3,5,3'-triiodothyronine/ rT₃ are prognostic markers in critically ill patient and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(8): 4559-65.
- [30]. McDermott TM. *Non-thyroidal illness syndrome in Management of Patients with Pseudo-Endocrine Disorders*. Springer. 2019: 331-9.
- [31]. Wajner MS, Maia LA. New insight toward the acute non-thyroidal illness syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2012; 3(8): 1-7.
- [32]. Gutch M, Kumar S, Gupta KK. Prognostic value of thyroid profile in critical care condition. *Indian J endocrinol Metab*. 2018; 22(3): 387-91.
- [33]. Cooper DS, Ladenson PW. *The thyroid gland in Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* 10th edition. McGraw-Hill Education. 2018: 171-205.
- [34]. Silveira da DGC, Vasconcelos de PJF, Moura BE, Silveira da TGB, Amorim FPF, Shintaku SL. Thyroid function, reverse triiodothyronine, and mortality in critically ill clinical patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2021; 25(10): 1161-66.
- [35]. Halsall JD, Oddy S. Clinical and laboratory aspects of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T₃).

- Annals of Clinical Biochemistry. 2021; 58(1): 29-37.
- [36]. Guirao JJ, Cabrera MC, Jimenez N, Rincon L, Urrea MJ. High serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with COVID-19. *Mol Immunol.* 2020; 128: 64–8.
- [37]. Vivas CM, Guerrero VFH, Tascon JA, Aguirre VA. Plasma interleukin-6 levels correlate with survival in patients with bacterial sepsis and septic shock. *Interv Med Appl Sci.* 2019; 11(4): 224–30.
- [38]. Uysal E, Acar AY, Celik R, Nasuhbeyoglu N. Plasma interleukin-6 levels may be associated with the length of stay time of adult hyperglycemic patients in an intensive care unit. *Acta Endocrinol.* 2020; 16(3): 311–5.
- [39]. Davies HP, Black GE, Sheppard CM, Franklyn AJ. Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital inpatients with non-thyroidal illness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 44(2): 199–205.
- [40]. Abo-Zenah AH, Shoeb AS, Sabry AA, Ismail AH. Relating circulating thyroid hormone concentrations to serum interleukins-6 and -10 in association with non-thyroidal illnesses including chronic renal insufficiency. *BMC Endocr Disord.* 2008; 8(1): 2008.
- [41]. E Quispe A, Li MX, Yi H. Comparison and relationship of thyroid hormone, IL-6, IL-1 and albumin as mortality predictors in case-mix critically ill patient. *Cytokine.* 2016; 81: 94-100.