

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit kritis didefinisikan sebagai disfungsi organ akut yang mengancam jiwa dan membutuhkan dukungan fungsi organ vital segera untuk mencegah kematian. Penyakit kritis dapat disertai dengan perubahan neuroendokrin, dimana perubahan pada tiroid aksis, somatotropik aksis, dan adrenal aksis yang paling banyak dipelajari. Penyakit kritis dapat dipicu oleh *multiple* trauma, pembedahan ekstensif, dan penyakit medis yang berat, dengan gambaran klinis berupa gangguan pernafasan atau kardiovaskular atau neurologis yang berat. Hormon tiroid berperan penting pada adaptasi fungsi metabolisme selama stres dan sakit kritis. Selama mengalami sakit kritis didapatkan kondisi hipermetabolisme, peningkatan pengeluaran energi, hiperglikemia dan kehilangan massa otot yang terjadi bersamaan dengan perubahan kadar hormon yang bersirkulasi. Penyakit yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) sebagian besar adalah sindrom klinis. Kondisi sepsis, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), *acute kidney injury* (AKI), delirium dan penyakit kritis kronis dikarakteristikkan berdasarkan kumpulan tanda dan gejala yang menggambarkan penyakit secara klinis sehingga penyakit kritis bersifat heterogen.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>

Penyakit tiroid dapat diidentifikasi dengan tes fungsi tiroid berupa pengukuran kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH), tiroksin (T<sub>4</sub>), triiodotironin (T<sub>3</sub>) dan *reverse* triiodotironin (rT<sub>3</sub>). Tes fungsi tiroid menjadi bias ketika dilakukan pada pasien yang memiliki penyakit penyerta yang signifikan (organik atau psikiatri), karena penyakit tertentu dapat menimbulkan perubahan pada tes fungsi

tiroid sehingga menyerupai gangguan tiroid. Perubahan aksis hipotalamus-pituitari-tiroid (HPT) adalah temuan umum pada penyakit kritis, ditandai dengan kadar  $T_3$  yang rendah sehingga disebut dengan “*low T<sub>3</sub> syndrome*”. Pasien dengan kadar  $T_3$  yang rendah sering dianggap eutiroid secara klinis, sehingga terdapat istilah alternatif “*euthyroid sick syndrome*” (ESS) yang dahulu digunakan secara luas. *Non-thyroidal illness syndrome* (NTIs) saat ini lebih umum digunakan, NTIs adalah suatu kelainan tes fungsi tiroid pada pasien dengan penyakit sistemik non-tiroid yang berat, pada pasien yang menjalani operasi atau pada orang yang sedang puasa lama, tanpa kelainan pada aksis HPT dan juga tanpa kelainan pada kelenjar tiroid sebelumnya. NTIs ini ditandai dengan rendahnya kadar *free* dan total  $T_3$ , kadar  $rT_3$  yang tinggi dengan kadar  $T_4$  dan TSH dalam kisaran rendah hingga normal.<sup>2,6,9,10,11,12,13,14</sup>

Prevalensi NTIs pada pasien rawat inap secara umum adalah 11-18% dan meningkat hingga 60-70% pada pasien yang dirawat di ICU. Data di Amerika Serikat, kelainan yang sering terjadi pada NTIs adalah penurunan kadar  $T_3$  (40-100% kasus), sejajar dengan peningkatan  $rT_3$ . Kadar  $T_4$  akan menurun bila keparahan penyakit meningkat. Pasien yang dirawat dengan NTIs sekitar 10% memiliki kadar TSH yang rendah. Data di Indonesia mengenai prevalensi NTIs belum ada, namun terdapat penelitian di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta pada anak dengan sepsis menunjukkan hormon tiroid menurun dan mayoritas memiliki kadar  $T_3$  rendah. Mortalitas dan morbiditas NTIs tergantung pada penyakit dasar, tingkat keparahan, dan durasi penyakit. NTIs dapat terjadi pada semua ras, jenis kelamin, dan usia. NTIs ini sering tidak terdiagnosis, karena secara klinis sulit untuk menegakkan diagnosis.<sup>1,2,9,14,15</sup>

Perubahan kadar hormon selama sakit kritis hal yang umum terjadi dimana tingkat keparahan penyakit dan hasil akhir pasien yang di rawat di ICU terkait dengan perubahan ini. Pasien sakit kritis yang dirawat di ICU menunjukkan disfungsi tiroid, yang dikaitkan dengan hasil yang merugikan dan juga dengan peningkatan mortalitas. Durasi dan keparahan penyakit juga berpengaruh terhadap besarnya disfungsi tiroid. Peran disfungsi tiroid sebagai penanda prognostik pada pasien kritis masih belum jelas namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa hormon tiroid yang rendah dikaitkan dengan hasil yang merugikan. Diketahui respon awal terhadap stres akut adalah menurunkan kadar  $T_3$  namun masih tidak jelas apakah kondisi ini merupakan adaptasi bersifat protektif atau maladaptif, sehingga manfaat penggantian hormon tiroid pada pasien sakit kritis dengan kadar hormon tiroid yang rendah belum diketahui.<sup>16,17,18.</sup>

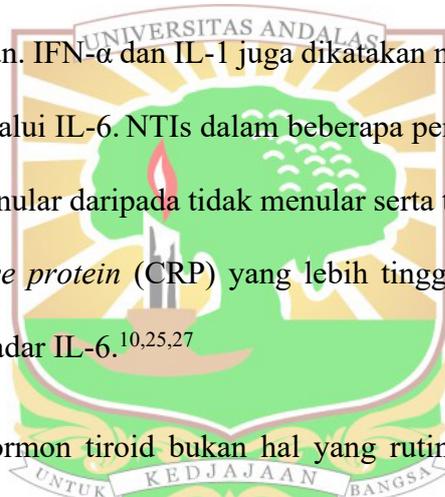
Pasien dengan penyakit sistemik berat, kadar  $T_3$  dan  $T_4$  yang rendah sering dikaitkan dengan peningkatan angka mortalitas dan morbiditas. Penelitian oleh Lervasi *et al*, didapatkan prevalensi kadar *free*  $T_3$  yang rendah lebih banyak ditemukan pada pasien dengan *Congestive Heart Failure* (CHF) *New York Heart Association* (NYHA) *Functional Class* III-IV dibandingkan dengan NYHA *Functional Class* I-II, dan didapatkan *low*  $T_3$  prediktor kuat mortalitas dihubungkan dengan prognosis buruk pada pasien jantung. Penelitian oleh Friberg *et al*, peningkatan kadar  $rT_3 >0,41$  nmol/L berhubungan dengan peningkatan resiko mortalitas 1 tahun kemudian pada pasien infark miokard tidak bergantung pada usia, riwayat angina sebelumnya, gagal jantung, kadar kreatinin serum dan kadar enzim jantung. Penelitian oleh Iglesias *et al* di unit geriatri, didapatkan sekitar tiga perempat pasien menunjukkan perubahan dalam tes fungsi tiroid dikaitkan dengan

peningkatan usia dan penurunan kadar *free* T<sub>3</sub> adalah prediktor kuat mortalitas pasien rawat inap geriatri. Penelitian oleh Scoscia *et al*, didapatkan kadar *free* T<sub>3</sub> berkaitan dengan PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, sehingga juga dihubungkan dengan hasil klinis pasien paru dengan gagal nafas. Penelitian oleh Alevizaki *et al*, juga didapatkan kadar T<sub>3</sub> yang rendah pada sebagian besar pasien stroke akut.<sup>10,19,20,21,22,23</sup>

Perubahan hormonal pada NTIs melibatkan beberapa mekanisme, termasuk perubahan pada aksis hipotalamus-hipofisis, perubahan pengikatan hormon tiroid ke protein pengikat sirkulasi, modifikasi masuknya hormon tiroid ke dalam jaringan, perubahan metabolisme hormon tiroid disebabkan modifikasi ekspresi iodothyronine deiodinase intraseluler dan perubahan *thyroid hormone receptor* (THR) baik ekspresi maupun fungsi. Terdapat juga hubungan dua arah antara sistem endokrin dan sistem imun, seperti antara hormon tiroid dan sitokin. Reaktivitas sel imun terhadap hormon tiroid yang bersirkulasi serta responsivitas sel endokrin terhadap sitokin berkorelasi positif dengan ekspresi molekul ini dan dengan afinitas untuk reseptor spesifiknya. Beberapa studi pada NTIs menunjukkan bahwa sitokin seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin (IL)-1, dan IL-6 merupakan mediator potensial pada NTIs. Sitokin ini secara langsung menurunkan regulasi berbagai komponen dalam jalur sintesis hormon tiroid pada tingkat tirosit. Namun saat ini belum ada penelitian kohort yang meneliti peran sitokin dalam perkembangan NTIs.<sup>9,24,25,26</sup>

Interleukin-6 menunjukkan peran kunci dalam interaksi aksis sitokin-tiroid. IL-6 akan menurunkan fungsi deiodinase tipe 1 (D1), D2 dan akan meningkatkan fungsi D3 yang menjelaskan mekanisme tunggal penurunan kadar T<sub>3</sub> dan peningkatan rT<sub>3</sub> pada NTIs. Dalam penelitian pasien rawat inap, kadar IL-6

berkorelasi negatif dengan  $fT_3$  dan positif dengan kadar  $rT_3$ . Kimura *et al*, menemukan korelasi terbalik antara kadar IL-6 dan kadar  $fT_3$  dan rasio  $fT_3/fT_4$  pada pasien dengan infark miokard akut dan juga perubahan IL-6 dan  $fT_3$  terjadi secara paralel. TNF- $\alpha$  juga memiliki peran dalam patogenesis NTIs namun secara tidak langsung yaitu melalui aktivasi IL-6 atau *nuclear factor kappa B* (NF-kB). Nagaya *et al*, menemukan TNF- $\alpha$  mengaktifkan NF-kB, sehingga menghambat  $T_3$  yang peningkatan bergantung pada mRNA D1 dan aktivitas enzim pada *hepatocellular liver carcinoma cell line*. Sedangkan IFN- $\gamma$  pada patogenesis NTIs, tidak menunjukkan peran yang signifikan pada studi yang dilakukan oleh Boelen *et al* pada manusia dan hewan. IFN- $\alpha$  dan IL-1 juga dikatakan mediator kurang kuat dan mungkin bertindak melalui IL-6. NTIs dalam beberapa penelitian didapatkan lebih berat pada penyakit menular daripada tidak menular serta tingkat keparahan terkait dengan kadar *c-reactive protein* (CRP) yang lebih tinggi, yang secara langsung berhubungan dengan kadar IL-6.<sup>10,25,27</sup>



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  $T_3$ ,  $T_4$  dan  $rT_3$ . Pengukuran kadar TSH diketahui merupakan tes awal terbaik untuk menilai fungsi tiroid karena sebagian besar disfungsi tiroid disebabkan oleh penyakit tiroid primer. Terdapat beberapa kondisi di mana kadar TSH tidak secara akurat menggambarkan fungsi tiroid seperti pada gangguan hipotalamus-hipofisis, NTIs dan penggunaan obat seperti glukokortikoid, dopamin, mitotane, dan analog somatostatin. Dalam keadaan normal sekresi TSH

memiliki pola diurnal, dengan kadar TSH tertinggi pada sore dan malam hari namun kondisi ini tidak berlaku pada fase akut penyakit kritis.<sup>14,28</sup>

Perubahan hormon tiroid terjadi dalam beberapa jam setelah timbulnya penyakit kritis, dimana kadar  $T_3$  akan menurun dan  $rT_3$  akan meningkat, dan besarnya perubahan hormon ini terkait dengan tingkat keparahan penyakit. Perubahan serupa diamati setelah 24-36 jam dalam keadaan puasa, dan menghilang setelah mengkonsumsi makanan kembali. Meskipun kadar TSH dapat meningkat secara singkat setelah onset penyakit, TSH yang bersirkulasi biasanya tetap dalam kisaran normal, meskipun kadar  $T_3$  menurun, dan pada penyakit berat juga disertai penurunan kadar  $T_4$ . Perubahan hormon tiroid selain dipengaruhi oleh tingkat keparahan penyakit juga dipengaruhi oleh durasi waktu seperti pada penyakit kritis kronis pada pasien yang dirawat di ICU selama beberapa hari memiliki kadar  $T_3$  dan  $T_4$  yang lebih rendah, kadar TSH rendah hingga normal dan hampir tidak ada pulsilitas dalam pola sekresi TSH nokturnal. Ekspresi hipotalamus terhadap *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) juga rendah ditemukan pada pasien yang meninggal karena penyakit kritis kronis dibandingkan dengan pasien yang meninggal karena penyakit kritis akut.<sup>3,29</sup>

Pemeriksaan kadar  $T_4$  dan  $T_3$  total untuk mengukur jumlah  $T_4$  dan  $T_3$  dalam sirkulasi, sekitar 99,98%  $T_4$  dan 99,70%  $T_3$  yang bersirkulasi terikat pada protein, seperti *thyroxine binding globulin* (TBG), *thyroxine binding prealbumin* (TBPA) atau *transthyretin*, dan albumin. Kadar  $T_4$  dan  $T_3$  total dapat berubah secara signifikan disebabkan gangguan pengikatan protein. Pengukuran  $fT_4$  dan  $fT_3$  untuk menentukan jumlah hormon yang tidak terikat, hormon tiroid bioaktif dalam sirkulasi. Saat ini tes  $fT_4$  dianggap cukup baik, tetapi akurasi tes  $fT_3$  yang tersedia

secara komersial masih bermasalah karena itu tes  $T_3$  total lebih disukai daripada tes  $fT_3$  oleh sebagian besar ahli.<sup>28</sup>

*Reverse*  $T_3$  tidak digunakan secara rutin untuk fungsi tiroid namun dapat digunakan untuk penilaian fungsi tiroid pada penyakit non-tiroid.  $rT_3$  adalah bentuk hormon tiroid yang tidak aktif secara metabolik namun secara struktur sangat mirip dengan  $T_3$  yang dihasilkan dari  $T_4$  melalui enzim 3' 5'-deiodinase. Produksi  $T_3$  dan  $rT_3$  berbanding terbalik, semakin rendah kadar  $T_3$ , semakin tinggi  $rT_3$ .  $rT_3$  memiliki afinitas lebih rendah 100 kali lipat untuk reseptor  $T_3$ . Pada NTIs kadar  $T_3$  akan menurun secara signifikan dan  $rT_3$  meningkat karena penurunan aktivitas D1. Sebaliknya, pada hipotiroidisme aktivitas D1 akan ditingkatkan, mendorong lebih banyak konversi  $T_4$  menjadi  $T_3$  dan lebih sedikit konversi menjadi  $rT_3$  sehingga  $rT_3$  biasanya rendah pada hipotiroidisme. Pengukuran  $rT_3$ , meskipun tidak diindikasikan untuk evaluasi kondisi tiroid lainnya, terkadang dapat membantu dalam membedakan perubahan hormon tiroid karena NTIs dan hipotiroidisme sentral. Kadar TSH,  $fT_4$ , dan  $T_3$  total dapat rendah pada kedua kondisi tetapi  $rT_3$  biasanya tinggi pada NTIs dan rendah pada hipotiroidisme sentral.<sup>28,30</sup>

Peningkatan  $rT_3$  dalam 48 jam setelah masuk ICU di suatu penelitian dikaitkan dengan mortalitas. Salah satu mekanisme yang dapat menjelaskan peningkatan  $rT_3$  terisolasi adalah penurunan klirens di hati yang muncul lebih awal yang mengarah pada penurunan kadar  $fT_3$ . Waktu paruh  $rT_3$  yang rendah sekitar 3 jam dibandingkan dengan  $T_3$  24 jam membuat  $rT_3$  menjadi penanda yang sensitif dan paling awal untuk perubahan akut dalam metabolisme hormon tiroid. Penelitian di Cina pada pasien di ICU dengan NTIs cenderung memiliki kesehatan yang buruk,

dan peningkatan  $rT_3$  dihubungkan dengan kondisi penyakit yang parah. Beberapa faktor dapat menjelaskan hubungan antara peningkatan  $rT_3$  dan prognosis yang buruk karena modifikasi fungsi tiroid disebabkan oleh kondisi yang heterogen.

14,17,31

Berdasarkan latar belakang diatas, maka penting dilakukan penelitian mengenai korelasi antara kadar IL-6 dengan kadar TSH,  $T_3$ ,  $T_4$  dan *reverse*  $T_3$  pada pasien sakit kritis.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat peningkatan kadar IL-6 pada pasien sakit kritis ?
2. Apakah terdapat penurunan kadar TSH,  $T_3$ ,  $T_4$  dan peningkatan kadar *reverse*  $T_3$  pada pasien sakit kritis ?
3. Apakah terdapat korelasi antara kadar IL-6 dengan kadar TSH,  $T_3$ ,  $T_4$  dan *reverse*  $T_3$  pada pasien sakit kritis ?
4. Berapakah angka kejadian NTIs pada pasien sakit kritis ?



## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui kadar hormon tiroid dan hubungannya dengan kadar IL-6 pada pasien sakit kritis.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rata-rata kadar IL-6 pada pasien sakit kritis.
2. Mengetahui rata-rata kadar TSH,  $T_3$ ,  $T_4$  dan *reverse*  $T_3$  pada pasien sakit kritis.

3. Mengetahui korelasi antara kadar IL-6 dengan kadar TSH pada pasien sakit kritis.
4. Mengetahui korelasi antara kadar IL-6 dengan kadar  $T_3$  pada pasien sakit kritis.
5. Mengetahui korelasi antara kadar IL-6 dengan kadar  $T_4$  pada pasien sakit kritis.
6. Mengetahui korelasi antara kadar IL-6 dengan kadar *reverse*  $T_3$  pada pasien sakit kritis.
7. Mengetahui angka kejadian NTIs pada pasien kritis.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

##### Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang peran IL-6 terhadap perubahan kadar hormon TSH,  $T_3$ ,  $T_4$  dan *reverse*  $T_3$  pada pasien sakit kritis.

##### Bidang Klinis

Penelitian ini diharapkan menjadi dasar anjuran pemeriksaan kadar hormon *reverse*  $T_3$  selain pemeriksaan kadar TSH,  $T_3$ ,  $T_4$  pada pasien sakit kritis.

##### Bidang Pelayanan Masyarakat

Pemanfaatan penelitian ini sebagai anjuran pemeriksaan pada pasien kritis dapat meningkatkan penatalaksanaan sakit dasar sehingga memberikan pelayanan lebih baik.

