

TESIS

HUBUNGAN DERAJAT SEPSIS DENGAN PROFIL FUNGSI TIROID

*ASSOCIATION BETWEEN SEVERITY OF SEPSIS AND THYROID FUNCTION
PROFILE*

Disusun dan diajukan oleh

VINDY NUGRAHA SIAMPA

C015191001



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

TESIS

HUBUNGAN DERAJAT SEPSIS DENGAN PROFIL FUNGSI TIROID

*ASSOCIATION BETWEEN SEVERITY OF SEPSIS AND THYROID FUNCTION
PROFILE*

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:
**VINDY NUGRAHA SIAMPA
C015191001**

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN DERAJAT SEPSIS DENGAN PROFIL FUNGSI TIROID

ASSOCIATION BETWEEN SEVERITY OF SEPSIS AND THYROID FUNCTION PROFILE

Disusun dan diajukan oleh :

VINDY NUGRAHA SIAMPA

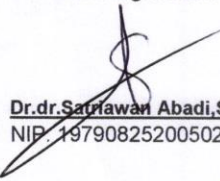
Nomor Pokok : C015191001

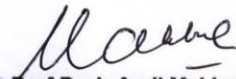
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 23 Agustus 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

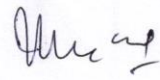
Pembimbing pendamping

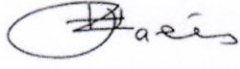

Dr. dr. Saifawan Abadi, Sp.PD, K-IC
NIP. 197908252005021003


Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD
NIP. 196406231991031004

Ketua Program Studi ~~Spesialis~~

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(R), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Vindy Nugraha Siampa

NIM : C015191001

Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan Derajat Sepsis Dengan Profil Fungsi Tiroid” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Agustus 2023



Yang menyatakan,

dr. Vindy Nugraha Siampa

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin serta Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu kami dalam melaksanakan pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. AM Takdir Musbah Sp.An, KMN-FIPM** Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen

Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan pembimbing tesis saya. Terimakasih atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat - nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua untuk saya selama ini.

5. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Periode 2009-2017, Ketua Unit Penjamin Mutu Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan penguji tesis saya, yang selalu membimbing, mengarahkan dalam proses penyusunan tesis. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas dan penasehat akademik saya yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **Dr. dr. Satriawan Abadi, Sp.PD, K-IC** selaku pembimbing tesis dan guru saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan terutama saat proses penyusunan tesis saya.

9. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
10. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD, K-PTI.**
11. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
12. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima terima kasih bantuannya selama ini.
14. Kepada teman-teman angkatan saya, **JuliD 2019**. Terima kasih karena telah menjadi saudara dan keluarga yang selalu mendukung saya. *Kalian luar biasa!!*
15. Kepada teman-teman **PPDS angkatan Juli 2022 dan Januari 2023** atas segala bantuannya baik dalam penelitian saya maupun saat persiapan ujian nasional.
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
17. Kepada **keluarga besar KAISAR FC**, terimakasih untuk kebersamaan didalam

dan diluar lapangan.

Pada saat yang berbahagia ini, saya ingin mengucapkan terimakasih kepada Istri saya tercinta **Meishella Imanuela** dan anak saya **Vanessa Melona Nugraha**, kalian adalah cinta dan kekuatan yang membuat papi dapat bertahan sampai saat ini. Tidak lupa juga kepada kedua orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai **Daud Siampa – Geribumi Dase** dan mertua saya **Alm. Yohanis Sumule – Elisabeth Padangallo** untuk semua cinta, kasih sayang, doa dan pengorbanan hingga saat ini, dan terakhir kepada saudara saya, **Daryo, Andrew, Zipra, dan Agatha** serta keluarga besar yang dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua.
Amin.

Makassar, Agustus 2023

Vindy Nugraha Siampa

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang Penelitian	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat penelitian	4
BAB II TINJUAN PUSTAKA	5
2. 1. Sepsis	5
2.1.1. Definisi Sepsis	5
2.1.2. Etiologi Sepsis	5
2.1.3. Patogenesis dan Patofisiologi	7

2.1.3.1.	Faktor Virulensi Patogen	7
2.1.3.2.	Respon Host	8
2.1.3.3.	Respon Inflamasi	10
2.1.3.4.	Abnormalitas Koagulasi	11
2.1.3.5.	Disfungsi Organ	12
2.1.4.	Kriteria Diagnosis Sepsis	13
2.1.5.	Tatalaksana Sepsis	15
2.1.6.	Prognosis	16
2. 2.	Hormon Tiroid	17
2.2.1.	Anatomi Kelenjar Tiroid	17
2.2.2.	Fisiologi dan Regulasi Hormon Tiroid	18
2.2.3.	Fungsi Fisiologi Hormon Tiroid	21
2.2.4.	Hormon Tiroid Pada Penyakit Kritis	21
2.2.4.1.	<i>Euthyroid Sick Syndrome</i>	21
2.2.4.2.	Patofisiologi <i>Euthyroid Sick Syndrome</i>	22
2.2.4.3.	Evaluasi dan Manajemen <i>Euthyroid Sick Syndrome</i>	24
BAB III	KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN	26
3.1.	Kerangka Teori	26
3.2.	Kerangka Konsep	27
3.3.	Variabel Penelitian	27
3.4.	Hipotesis Penelitian	27
BAB IV	METODE PENELITIAN	28
4.1.	Rancangan Penelitian	28

4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	28
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian	28
4.4. Jumlah Sampel Penelitian	29
4.5. Metode Pengambilan Sampel	29
4.6. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	30
4.7. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	30
4.8. Analisis Data	33
4.9. Alur Penelitian	33
BAB V HASIL PENELITIAN	34
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	34
5.2. Distribusi Frekuensi Pada Variabel Penelitian	35
5.3. Hubungan antara derajat sepsis dengan kadar fungsi tiroid	37
5.4. Korelasi antara Nilai Skor SOFA dengan Kadar Fungsi Tiroid....	38
5.5. Hubungan Kadar Fungsi Tiroid dengan Mortalitas pada Pasien Sepsis	39
BAB VI PEMBAHASAN	41
6.1. Analisis Hubungan Derajat Sepsis dengan Kadar Fungsi Tiroid ..	42
6.2. Analisis Korelasi antara Nilai Skor SOFA dengan Kadar Fungsi Tiroid	43
6.3. Analisis Hubungan Kadar Fungsi Tiroid dengan Mortalitas pada Pasien Sepsis	44
BAB VII PENUTUP	46
7.1. Ringkasan	46

7.2. Kesimpulan	46
7.3. Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	48

DAFTAR SINGKATAN

DAMPS	: Damage-associated Molecular Patterns
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
D1	: Deiodinase tipe 1
ESS	: Euthyroid Sick Syndrome
FT3	: Free Triiodothyronine
FT4	: Free Tiroksin
IFN- γ	: Interferon gamma
IL	: Interleukin
iNOS	: inducible Nitric Oxide Synthase
HPT	: Hypothalamic–Pituitary–Thyroid
LBP	: Lipopolisakarida-binding protein
LPS	: lipopolisakarida
LTA	: Lipoteichoic Acid
MDP	: Muramyl Dipeptides
MODS	: Multiorgan Dysfunction Syndrome
NTIS	: Non-thyroidal Illness Syndrome
PAMPs	: Pathogen-associated Molecular Patterns
PRR	: Pattern Recognition Receptors
rT3	: reverse-T3
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SIRS	: Sindrom Respons Inflamasi Sistemik
SSC	: The Surviving Sepsis Campaign
TRH	: Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
T4	: Tiroksin
T3	: Triiodothyronine
TLR	: Toll-like Receptors
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	: Induksi sistem imun bawaan oleh patogen	9
Gambar 2	: Mekanisme kegagalan organ yang diinduksi sepsis	13
Gambar 3	: Bagan kriteria klinis dalam mengidentifikasi pasien dengan sepsis dan syok septik	15
Gambar 4	: Anatomi dan gambaran mikroskopik dari kelenjar tiroid ...	18
Gambar 5	: Regulasi Sekresi Hormon tiroid	19
Gambar 6	: Skema sumbu tiroid dalam kondisi sehat, penyakit kritis akut dan penyakit kritis berkepanjangan	23
Gambar 7	: Scatter diagram yang menunjukkan korelasi antara Nilai SOFA dengan kadar fungsi tiroid	39

DAFTAR TABEL

Tabel 1	: Etiologi sepsis pada tingkat epidemiologi global	6
Tabel 2	: Skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)	14
Tabel 3	: <i>Hour-1 Surviving Sepsis Campaign Bundle</i>	16
Tabel 4	: Efek fisiologis hormon tiroid terhadap fungsi tubuh spesifik...	20
Tabel 5	: Karakteristik subjek penelitian	34
Tabel 6	: Distribusi Frekuensi pada Variabel Penelitian	35
Tabel 7	: Nilai Median Profil Fungsi Tiroid dari Subjek Penelitian	36
Tabel 8	: Profil fungsi tiroid berdasarkan fokus infeksi pada sepsis	37
Tabel 9	: Hubungan derajat sepsis dengan kadar fungsi tiroid	38
Tabel 10	: Hubungan Mortalitas dengan Kadar Fungsi Tiroid pada Pasien Sepsis	40

ABSTRAK

Vindy: **Hubungan Antara Derajat Sepsis dan Profil Fungsi Tiroid** (Dibimbing oleh Satriawan Abadi and Andi Makbul Aman)

Latar belakang : Kondisi penyakit kritis seperti sepsis sering disertai dengan perubahan kadar hormon dimana dapat ditemukan penurunan dari aktivitas aksis tiroid. Kondisi tersebut bertujuan untuk menyediakan substrat metabolik untuk organ vital seperti otak dan sistem kekebalan tubuh. Adanya perubahan yang signifikan dari aksis tiroid pada kondisi kritis seperti sepsis dikenal sebagai *Low-T3 Syndrome* yang mana dikaitkan dengan peningkatan angka mortalitas.

Tujuan: Mengetahui hubungan derajat sepsis dengan profil fungsi tiroid sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis.

Subjek dan Metode : Penelitian observasional yang melibatkan 62 subjek sepsis dan syok sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusdo. Serum diukur dengan menggunakan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan alat ukur *Thermo Scientific Multiskan FC microplate spectrophotometer*. Analisa statistik menggunakan *uji Mann Whitney*, *uji Kruskall Wallis* dan *uji korelasi spearman's*. Hasil uji statistik signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Hasil : Didapatkan median dari kadar fT3 yang lebih rendah pada kelompok syok sepsis 13,94 pg/ml (7,71-19,93) dibandingkan dengan kelompok sepsis 20,15 pg/ml (11,08-37,15) dimana didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,001$). Didapatkan korelasi yang signifikan antara nilai skor SOFA dengan kadar fT3 ($R: -0,270$, $p = 0,032$). Kelompok non-survivor memiliki median kadar fT3 yang lebih rendah 16,56 pg/ml (7,71-30,03) dibandingkan dengan kelompok survivor 17,50 pg/ml (10,32-37,15) dimana didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,036$).

Kesimpulan : Berdasarkan derajat sepsis, makin berat kondisi sepsis maka didapatkan kadar fungsi tiroid yang lebih rendah dimana penurunan kadar fungsi tiroid dapat menjadi salah satu indikator prognosis untuk memprediksi mortalitas pada pasien sepsis.

Kata Kunci : *Low-T3 Syndrome*, tiroid, syok sepsis, sepsis

ABSTRACT

Vindy: *Association Between Severity of Sepsis and Thyroid Function Profile (Supervised by Satriawan Abadi and Andi Makbul Aman)*

Background : *Critical illness conditions such as sepsis are often accompanied by altered hormone levels, which may result in decreased thyroid axis activity. This condition aims to provide metabolic substrates for vital organs such as the brain and immune system. Significant alteration of the thyroid axis in critical illnesses such as sepsis known as Low-T3 Syndrome which is associated with increased mortality.*

Objective: *To determine the association between severity of sepsis and thyroid function profile as a predictor of mortality in sepsis patients.*

Subjects and Methods: *An observational study involving 62 subjects with sepsis and septic shock at Dr Wahidin Sudirohusodo Hospital. Serum was measured using Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Statistical analysis used Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, and Spearman's correlation tests. Statistical test results are significant if the p-value <0.05.*

Results: *The median fT3 level was lower in the septic shock group 13.94 pg/ml (7.71-19.93) compared to the sepsis group 20.15 pg/ml (11.08-37.15) where there was a significant difference significant ($p < 0.001$). There was a significant correlation between The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score and fT3 levels ($R: -0.270, p = 0.032$). The non-survivor group had a lower median fT3 level 16.56 pg/ml (7.71-30.03) compared to the survivor group 17.50 pg/ml (10.32-37.15) where there was a significant difference ($p < 0.036$).*

Conclusion: *Based on the severity of sepsis, the more severe the sepsis condition, the lower thyroid function levels are obtained where decreased thyroid function levels can be a prognosis indicator to predict mortality in sepsis patients.*

Keywords: *Low-T3 Syndrome, thyroid, septic shock, sepsis*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Sepsis merupakan salah satu masalah kesehatan yang utama di masyarakat. Kondisi tersebut menjadi salah satu alasan tersering untuk perawatan di ICU dan penyebab utama kematian dengan biaya perawatan yang mahal. Sejumlah penelitian melaporkan bahwa kejadian sepsis meningkat dari waktu ke waktu. Sepsis dilaporkan pada sekitar 1,7 juta pasien dewasa di Amerika Serikat setiap tahun dan berpotensi menyebabkan lebih dari 250.000 kematian pertahun. Beberapa penelitian lainnya melaporkan bahwa tingkat mortalitas dari sepsis mencapai 30-50% pada pasien yang dirawat di rumah sakit.¹

Data mengenai prevalensi sepsis di Indonesia masih sangat terbatas. Studi yang dilakukan oleh *Tambojang dkk* di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado melaporkan angka mortalitas pasien sepsis yang cukup tinggi yaitu sekitar 65,7%. Beban ekonomi nasional untuk penyakit sepsis di Indonesia pada 100.000 pasien diperkirakan mencapai USD 130 juta. Dari 41,7% pasien yang bertahan dan 58,3% yang meninggal akibat sepsis, rata-rata biaya rumah sakit yang dikeluarkan per-pasien dengan sepsis yang masih hidup dan meninggal masing-masing adalah USD 1.011 dan USD 1.406. Pasien sepsis dengan infeksi multifokal dan infeksi saluran pernafasan bawah diperkirakan sebagai beban ekonomi tertinggi.^{2,3}

Kondisi penyakit kritis termasuk sepsis sering disertai dengan perubahan kadar atau fungsi hormon. Terdapat aktivasi dari fungsi hipofisis anterior dan

inaktivasi jalur anabolik perifer pada respon neuroendokrin terhadap kondisi penyakit kritis. Reaksi ini membantu menyediakan substrat metabolik untuk mendukung mekanisme pertahanan host. Terdapat mekanisme pertahanan alami untuk menghadapi penyakit dimana sebagian besar mekanisme ini disertai dengan kelaparan sementara tanpa harus bergantung pada dukungan eksternal. Akibatnya, respon awal terhadap penyakit menghasilkan peningkatan ketersediaan glukosa, asam amino dan asam lemak bebas yang diarahkan untuk organ vital seperti otak dan sistem kekebalan tubuh. Respon metabolik akut ini sebagian ditimbulkan oleh perubahan endokrin seperti aktivasi dari aksis hipotalamus-hipofisis-adrenokortikal, hipersekresi hormon pertumbuhan serta penurunan aktivitas aksis tiroid. Namun mekanisme pertahanan ini juga dapat merugikan terutama jika perubahannya menjadi lebih berat dan bertahan untuk jangka waktu yang lama.^{4,5}

Hormon tiroid seperti *tiroksin* (T₄) dan *triiodothyronine* (T₃) memainkan peran kunci dalam differensiasi, pertumbuhan dan metabolisme sel di semua jaringan. Secara fisiologis, konsentrasi hormon tiroid dalam darah diatur oleh hipotalamus dan hipofisis anterior dan dikendalikan dalam mekanisme umpan balik negatif oleh hormon tiroid yang bersirkulasi dalam darah. Pada pasien dengan penyakit kritis, terdapat gangguan yang signifikan pada aksis *Hypothalamic–Pituitary–Thyroid* (HPT).⁶

Perubahan hormon tiroid pada kondisi kritis seperti sepsis dikaitkan dengan mortalitas yang tinggi. Kondisi tersebut dimanifestasikan dengan penurunan serum total T₃ (TT₃), *free T₃* (FT₃), total T₄ (TT₄), serta *free T₄* (FT₄) dan TSH yang normal atau rendah. Kadar TT₄ dan FT₄ serum dapat menurun secara signifikan seiring

dengan berlanjutnya sepsis. Perubahan tersebut dikenal sebagai *Non-thyroidal Illness Syndrome* (NTIS) atau *Low T3 Syndrome* atau *Euthyroid Sick Syndrome* (ESS). Sindrom ini merupakan mekanisme adaptif terhadap kondisi stres dan bermanfaat untuk perjalanan klinis karena dapat mengurangi dan mengalihkan konsumsi energi, menunda proses anabolisme dan mengaktifkan respon imun.^{5,7}

Beberapa penelitian oleh *Cornu dkk*⁷, *Pall dkk*⁸, *Mishra dkk*⁹, dan *Sekhar dkk*¹⁰, melaporkan bahwa pada pasien dengan sepsis memiliki insiden tinggi terjadinya perubahan aksis tiroid dimana kadar FT3 dan T3 yang rendah merupakan kelainan yang paling umum didapatkan serta memiliki korelasi positif dengan angka peningkatan mortalitas.

Oleh karena itu, penelitian ini menjadi penting agar dapat menggambarkan profil fungsi tiroid pada pasien sepsis tanpa riwayat penyakit tiroid sebelumnya dan menganalisa hubungan antara perubahan kadar fungsi tiroid dengan beratnya sepsis. Selain itu, penelitian yang mengukur profil fungsi tiroid pada pasien sepsis khususnya di Indonesia masih relatif jarang dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka diajukan rumusan masalah yaitu bagaimana hubungan derajat sepsis dengan profil fungsi tiroid.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum :

Untuk mengetahui hubungan derajat sepsis dengan profil fungsi tiroid.

Tujuan khusus :

1. Mengukur kadar fungsi tiroid pada pasien sepsis.

2. Menganalisa hubungan antara derajat sepsis dengan kadar fungsi tiroid.
3. Menganalisa korelasi antara nilai skor SOFA dengan kadar fungsi tiroid pada pasien sepsis.
4. Menganalisa hubungan antara kadar fungsi tiroid dengan mortalitas pada pasien sepsis.

1.4 Manfaat Penelitian

Dengan mengetahui hubungan antara derajat sepsis dan mortalitas dengan profil fungsi tiroid serta faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar fungsi tiroid pada pasien sepsis, maka diharapkan dapat menjadi parameter prognostik dengan berbagai karakteristik dari sepsis yang diteliti.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi Sepsis

Konsensus pada tahun 1991 mendefinisikan sepsis sebagai suatu sindrom respon inflamasi sistemik dari host terhadap infeksi. Sepsis dengan komplikasi disfungsi organ disebut “sepsis berat” yang dapat berkembang menjadi “syok sepsis”. Pada tahun 2016, *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) dan *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) mengadakan *International Sepsis Consensus Conference* ke-3 yang mendefinisikan sepsis sebagai suatu keadaan disfungsi organ yang bersifat mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon host terhadap infeksi. Syok sepsis didefinisikan sebagai sepsis yang menyebabkan hipotensi yang menetap meskipun telah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat sehingga memerlukan vasopressor. Pasien yang mendapatkan agen vasopresor mungkin tidak lagi mengalami hipotensi tetapi kemungkinan tetap menunjukkan kelainan hipoperfusi atau disfungsi organ, oleh karena itu tetap dianggap mengalami syok sepsis.^{11,12}

2.1.2 Etiologi Sepsis

Sepsis merupakan komplikasi yang berat dari infeksi bakteri, jamur, atau virus dan etiologinya sulit dibedakan secara klinis pada awal penyakit. Studi epidemiologi besar eropa pada tahun 2002 melaporkan bahwa mikroorganisme penyebab yang paling sering pada sepsis adalah bakteri. Studi lainnya melaporkan

bahwa bakteri gram-negatif diidentifikasi pada dua pertiga dan gram-positif pada separuh pasien sepsis yang terbukti dengan kultur (Tabel 1).¹³

Tabel 1. Etiologi Sepsis pada Tingkat Epidemiologi Global¹³

Patogen	Prevalensi	Outcome	Mikroorganisme tersering
Bakteri Gram-positif	Seluruh dunia: 47–50% Amerika Utara: 50–55% Amerika Selatan/Tengah: 38–45% Eropa: 49–55% Asia: 32–34% Afrika: 44–50% Oceania: 51–54%	Mortalitas di ICU: 26–30% Mortalitas di RS: 36–38%	<i>Staphylococcus aureus</i>
Bakteri Gram-negatif	Seluruh dunia: 62–67% Amerika Utara: 50–56% Amerika Selatan/Tengah: 71–75% Eropa: 60–66% Asia: 70–74% Afrika: 56–57% Oceania: 60–63%	Mortalitas di ICU: 26–27% Mortalitas di RS: 35–37%	<i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Escherichia coli</i>
Jamur	Seluruh dunia: 17–19% Amerika Utara: 5–23% Amerika Selatan/Tengah: 10–14% Eropa: 15–21% Asia: 12–18% Afrika: 11–13% Oceania: 10–15%	Mortalitas di ICU: 29–32% Mortalitas di RS: 39–42%, 60%	<i>Candida albicans</i>
Virus	Seluruh dunia <5–15%	Mortalitas di RS: 17%	<i>Influenza, virus dengue</i>

Prevalensi sepsis yang disebabkan oleh virus sangat rendah (<5%). Angka kejadian sepsis dengan kultur-negatif yang umumnya tinggi (sampai 30%) maka kemungkinan sepsis akibat virus mungkin mewakili kelompok pasien tersebut

sehingga kurang terdiagnosis. Virus yang paling umum menyebabkan sepsis adalah serotipe influenza dan virus dengue di daerah tropis. Bakteri dominan penyebab sepsis adalah *Staphylococcus aureus* (Gram-positif), *Pseudomonas spesies* dan *Escherichia coli* (Gram-negatif). Patogen jamur utama pada sepsis adalah *Candida albicans* sedangkan prevalensi infeksi parasit yang diperkirakan sangat jarang (<1%).^{13,14}

2.1.3 Patogenesis dan Patofisiologi

Pada kondisi sepsis, berbagai jenis sel imun akan teraktivasi dan memproduksi berbagai jenis mediator inflamasi. Proses inflamasi sangat kompleks karena melibatkan banyak sel dan mediator yang dapat mempengaruhi satu sama lain. Respon tubuh terhadap suatu patogen melibatkan bermacam-macam komponen sistem imun dan berbagai macam sitokin baik yang bersifat pro- dan anti-inflamasi. Banyak faktor yang sangat berperan dalam menentukan perjalanan sepsis.¹⁴

2.1.3.1 Faktor Virulensi Patogen

Patogen memiliki faktor virulensi yang bervariasi sehingga memungkinkan patogen untuk bertahan dalam tubuh host dan menyebabkan penyakit. Faktor virulensi menyebabkan patogen mampu menghambat fagositosis, memfasilitasi adesi ke sel atau jaringan host, meningkatkan survival intrasel setelah difagosit, dan merusak jaringan melalui produksi toksin dan enzim ekstrasel.¹⁵

Kapsul pada bakteri menghambat fagositosis terutama dengan cara menutupi struktur permukaan sel sehingga tidak dikenali oleh reseptor sel fagosit. Bakteri berkapsul dihubungkan dengan infeksi yang sangat invasif dan lebih virulen

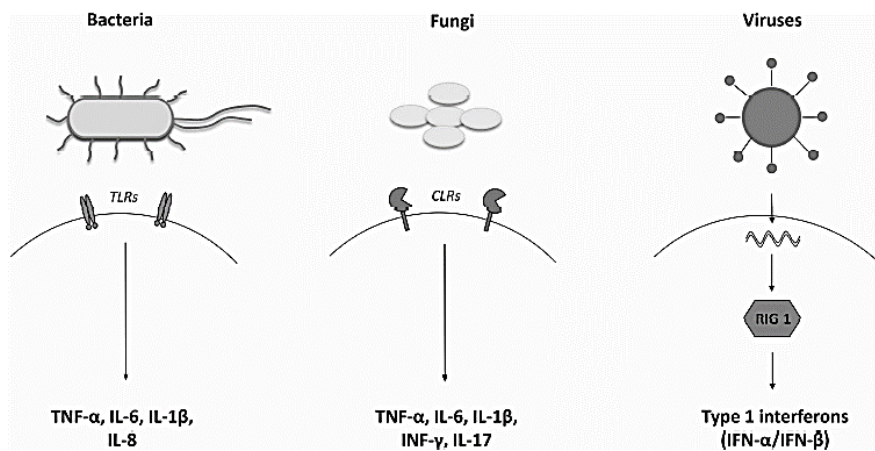
dibanding bakteri tidak berkapsul. Struktur lain berupa *protein A* menghambat ikatan antibodi host terhadap permukaan patogen sehingga menghambat opsonisasi dan fagositosis. Beberapa patogen menghindari fagositosis dengan cara melepaskan produk poten di jaringan yang dapat membunuh sel fagosit. Beberapa patogen berkemampuan untuk bertahan dan memperbanyak diri dalam sel fagosit setelah difagosit dengan cara mencegah fusi fagosom dan lisosom (fagolisosom), bertahan terhadap efek dari isi lisosom, atau keluar dari fagosom ke dalam sitoplasma.¹⁵

Kemampuan patogen untuk menghasilkan toksin (eksotoksin atau endotoksin) merupakan faktor utama lain yang berperan terhadap virulensi dan invasi patogen. Eksotoksin diproduksi terutama oleh bakteri gram positif dan disekresi ke lingkungan ekstrasel bakteri sehingga dapat berinteraksi dengan sel host dan mengganggu metabolisme sel. Endotoksin diproduksi oleh bakteri gram positif dan negatif. Bakteri gram negatif memproduksi lipopolisakarida (LPS) yang menyusun membran luar bakteri dan terdiri atas 3 regio, yaitu polisakarida spesifik-O, polisakarida inti, dan lipid A. Aktivitas toksin dari endotoksin terdapat pada lipid A. Paparan terhadap endotoksin dapat menyebabkan efek sistemik dan gangguan sistem imun.¹⁵

2.1.3.2 Respon Host

Mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh akan dikenali oleh sistem imun bawaan dan akan menimbulkan reaksi inflamasi. Langkah awal ini merupakan inisiasi respons host terhadap patogen yang tidak memerlukan paparan mikroorganisme sebelumnya. Sistem imun bawaan utamanya dibentuk oleh leukosit, yaitu sel monosit/makrofag, neutrofil, eosinofil, basofil, dan sel NK.

Respon imun adaptif melibatkan sejumlah besar sel efektor dan molekul antibodi yang berfungsi untuk eliminasi patogen dan sel memori yang melindungi host dari infeksi berulang. Respon imun adaptif melawan bakteri intrasel melalui sel limfosit T dan aktivasi sel fagosit dan bakteri ekstrasel melalui sel limfosit B dengan melibatkan antibodi terhadap dinding sel dan toksin bakteri.¹⁶⁻¹⁸



Gambar 1. Induksi sistem imun bawaan oleh patogen¹³

Sepsis merupakan kondisi inflamasi akut yang dimediasi oleh aktivasi sistem imun bawaan yang dipicu oleh infeksi. Molekul yang berasal dari patogen, disebut juga *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), dapat mengikat *pattern recognition receptors* (PRR) yang mengaktifkan sel imun bawaan untuk melindungi host. Aktivasi PRR pada sel imun bawaan memicu kaskade pensinyalan intraseluler yang mengaktifasi faktor transkripsi untuk memulai berbagai proses seluler, termasuk produksi sitokin. Terdapat subkelompok berbeda dari PRR yang ada pada sel imun dan non-imun yang mengenali kelas mikroba berbeda yang mengarah pada aktivasi imun. Subkelompok tersebut dapat menjadi reseptor terikat membran seperti *Toll-like receptors* (TLR), *C-lectin receptors* (CLR), yang memainkan peran kunci dalam pertahanan kekebalan terhadap infeksi bakteri dan

jamur atau reseptor terikat sitoplasma seperti *retinoic acid-inducible gene-like receptors* (RLR) yang memainkan peran utama dalam infeksi virus (Gambar 1). Selama infeksi, sel yang rusak dan terinfeksi melepaskan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang dapat mengaktifkan PRR secara paralel, proses ini lebih menonjol pada infeksi virus yang tercermin dari kemampuannya menyebarkan infeksi dengan menginvasi sel host.^{13,18}

2.1.3.3 Respon Inflamasi

Terdapat tiga fase respon inflamasi pada sepsis: 1) pelepasan toksin bakteri; 2) pelepasan mediator sebagai respon terhadap infeksi; dan 3) efek dari mediator spesifik yang berlebihan. Pada fase 1, bakteri mampu menyebabkan sepsis melalui endotoksin dan eksotoksin. Bakteri gram negatif memiliki LPS sebagai endotoksin. *Lipopolisakarida-binding protein* (LBP) yang bersirkulasi mengikat lipid A dan membawa LPS ke CD14 pada monosit, makrofag, dan neutrofil. Interaksi antara kompleks LBP-LPS dan reseptor CD14 memungkinkan LPS berikatan dengan TLR4 dan merangsang produksi mediator inflamasi. Bakteri gram positif memiliki *Lipoteichoic Acid* (LTA) dan *Muramyl Dipeptides* (MDP) sebagai endotoksin dan superantigen sebagai eksotoksin yang mampu mencetuskan aktivasi sel T berlebihan. Jika LPS membutuhkan LBP untuk berikatan dengan TLR4, sebaliknya LTA dapat langsung berikatan dengan TLR2.¹⁵

Pada fase 2, interaksi antara PRR dan PAMPs mengaktifasi NF- κ B yang memicu sintesis dan pelepasan berbagai sitokin proinflamasi. Sitokin TNF- α dan IL-1 mengaktifkan endotel dan menyebabkan endotel meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti *selektin-E*, *ICAM-1*, dan *VCAM-1* sebagai ligan untuk

integrin dari leukosit. Selain itu, TNF- α dan IL-1 meningkatkan sekresi kemokin seperti CXCL-1 yang akan terikat pada reseptornya di neutrofil dan CCL2 di monosit, sehingga meningkatkan afinitas intergrin leukosit terhadap ligannya, dan meningkatkan migrasi leukosit. Superantigen mengaktifkan limfosit T merangsang produksi IL-2 dan IFN- γ . yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi limfosit T-naive menjadi limfosit T-efektor yang mengaktifasi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan meningkatkan migrasi leukosit. Selain itu, IL-2 dan IFN- γ memicu makrofag untuk melepaskan TNF- α dan IL-1.¹⁵

Pada fase 3, sitokin proinflamasi mengaktifkan sel endotel dengan meningkatkan ekspresi reseptor adhesi dan menyebabkan kerusakan sel endotel dengan menginduksi adhesi neutrofil, monosit, makrofag, dan trombosit ke sel endotel. Sel-sel efektor ini melepaskan mediator seperti protease, oksidan, prostaglandin, dan leukotrien, yang akan merusak endotel sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas, vasodilatasi, dan gangguan koagulasi. Peningkatan aktivitas iNOS meningkatkan sintesis Nitritoksida (NO), yaitu suatu vasodilator poten dan merupakan mediator kunci pada syok septis.¹⁵

2.1.3.4 Abnormalitas Koagulasi

Sepsis menyebabkan keadaan hiperkoagulabilitas yang ditandai dengan pembentukan trombus mikrovaskular, deposisi fibrin dan kerusakan endotel. Kondisi tersebut terjadi melalui beberapa mekanisme yang saling terkait dengan melibatkan pelepasan sitokin proinflamasi seperti menginduksi ekspresi dari *tissue factor* (TF), penurunan kadar antitrombin, penghambatan faktor antikoagulan, dan gangguan fibrinolisis. Sitokin proinflamasi menginduksi ekspresi TF pada

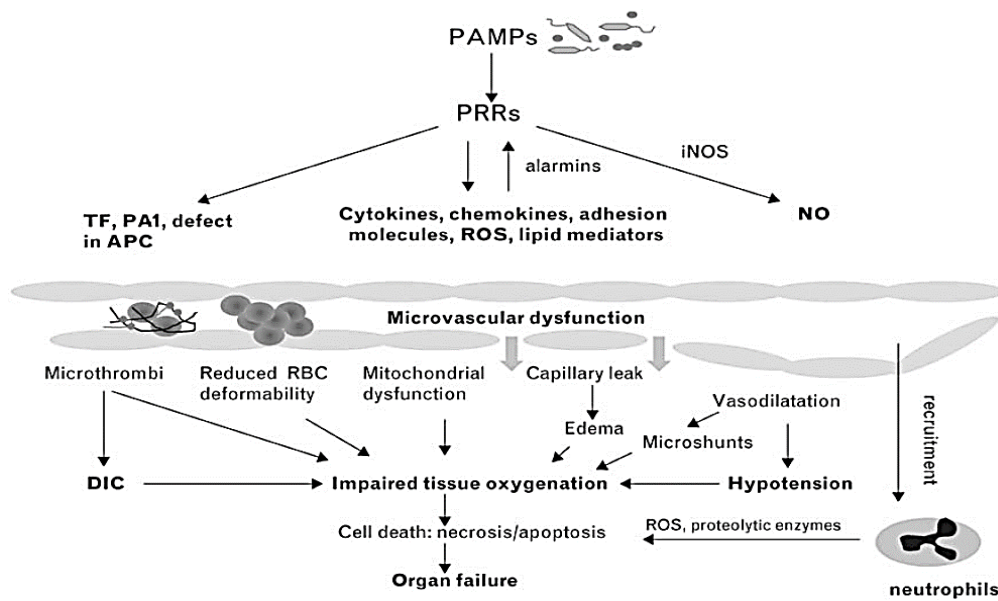
permukaan sel endotel dan monosit sehingga mengaktivasi koagulasi jalur ekstrinsik. Fibrin yang terbentuk bersama dengan trombosit akan membentuk trombus mikrovaskular. Transisi dari keadaan hiperkoagulabilitas menjadi *disseminated intravascular coagulation* (DIC) ditandai dengan fibrinolisis yang disertai peningkatan *fibrin degradation products* di sirkulasi, trombositopenia, dan penurunan faktor-faktor pembekuan akibat konsumsi berlebihan yang tidak dapat diimbangi oleh kecepatan produksinya.¹⁵

2.1.3.5 Disfungsi Organ

Terjadinya deposisi fibrin mikrovaskular pada DIC sering dihubungkan dengan perkembangan disfungsi multi organ yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi sehingga terjadi gangguan oksigenasi di jaringan. Faktor yang berkontribusi adalah vasodilatasi, hipotensi, berkurangnya deformabilitas eritrosit, dan trombosis mikrovaskular, yang akhirnya menyebabkan berkurangnya hantaran oksigen. Berkurangnya oksigenasi jaringan makin diperberat oleh hilangnya integritas endotel. Rusaknya mitokondria oleh stres oksidatif juga mengganggu penggunaan oksigen selular. Selain itu, mitokondria yang cedera melepaskan DAMPs ke lingkungan ekstrasel, yang dapat mengaktivasi respon imun jaringan dan menyebabkan kerusakan lebih lanjut.¹⁵

Sistem imun bawaan mampu menghasilkan respons imun yang seimbang untuk menghilangkan patogen dan kembali ke kondisi homeostasis, namun patogen dapat memicu respons imun yang maladaptif bagi host. Respons inflamasi awal yang berlebihan menyebabkan disfungsi multiorgan dan pada fase selanjutnya dapat terjadi respons antiinflamasi yang tidak seimbang yang dikenal sebagai

imunoparalisis. Kondisi tersebut menyertai disfungsi sistem imun bawaan dan adaptif yang secara klinis diilustrasikan dengan fase kronis dari supresi sistem imun dimana pasien rentan terhadap infeksi sekunder dan oportunistik.¹³



Gambar 2. Mekanisme kegagalan organ yang diinduksi sepsis¹⁹

2.1.4 Kriteria Diagnosis Sepsis

Disfungsi organ pada sepsis diidentifikasi sebagai perubahan akut sebagai konsekuensi dari infeksi yang dirumuskan dengan menggunakan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Skor SOFA dapat mengevaluasi fungsi kardiovaskular, respirasi, koagulasi, hepatic, sistem saraf pusat, dan ginjal. Skor SOFA dapat menilai disfungsi organ apabila terdapat peningkatan nilai skor ≥ 2 . Semakin tinggi skor SOFA maka semakin tinggi morbiditas dan mortalitas sepsis.^{20,21}

Terdapat skoring yang cepat dan sederhana untuk skrining awal dalam mengidentifikasi pasien dengan dugaan sepsis terutama di unit gawat darurat disebut *quick SOFA* (qSOFA). Skor qSOFA menggabungkan perubahan status

mental (GCS<15), tekanan darah sistolik (≤ 100 mmHg), dan laju pernapasan (≥ 22 kali/menit). Skor qSOFA dinyatakan positif apabila terdapat 2 dari 3 kriteria. Skor qSOFA ≥ 2 dapat digunakan untuk menyelidiki lebih lanjut disfungsi organ, memulai atau meningkatkan terapi yang sesuai, dan sebagai pertimbangan rujukan ke perawatan kritis, meningkatkan frekuensi pemantauan atau kemungkinan infeksi pada pasien yang sebelumnya tidak dikenali sebagai terinfeksi.¹²

Tabel 2. Skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)¹²

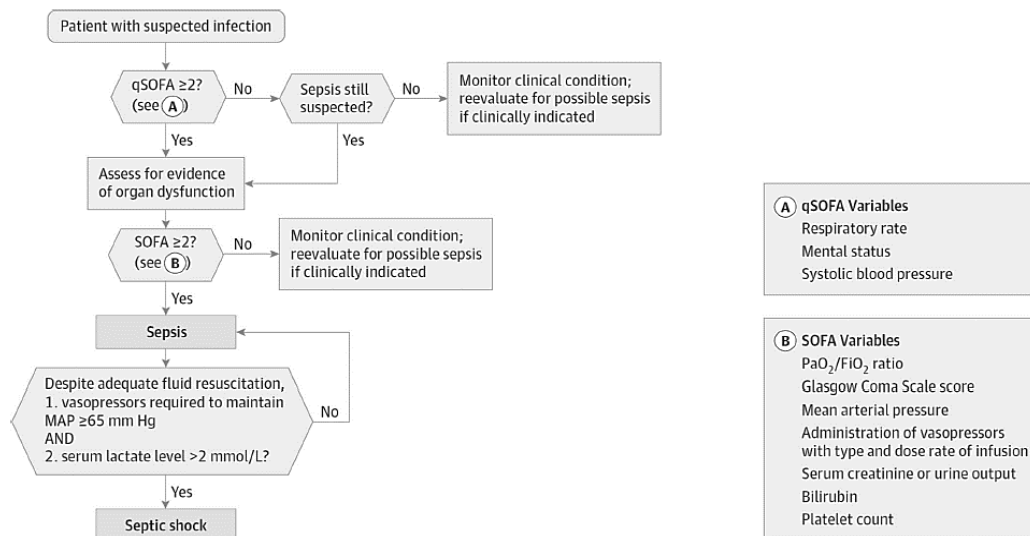
Sistem	0	1	2	3	4
Respirasi					
PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) dengan bantuan alat respirasi	<100 (13,3) dengan bantuan alat respirasi
Koagulasi					
Trombosit, $\times 10^3/\mu\text{L}$	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Hati					
Bilirubin, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	<1,2 (<20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	$\geq 12,0$ (≥ 204)
Kardiovaskular					
	MAP ≥ 70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin ≤ 5 atau dobutamin (semua dosis) ^b	Dopamin 5,1-15 atau epinefrin $\leq 0,1$ atau norepinefrin $\leq 0,1$ ^b	Dopamin >15 atau epinefrin >0,1 atau norepinefrin >0,1 ^b
Sistem saraf pusat					
Skor Glasgow Coma Scale ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Ginjal					
Kreatinin, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	>5,0 (440)
Urine output, mL/hari				<500	<200

Keterangan: FIO₂ = *fraction of inspired oxygen*, MAP = *mean arterial pressure*, PaO₂ = *partial pressure of oxygen*

^bdosis katekolamin diberikan dalam $\mu\text{g/kg/menit}$ selama sekurang-kurangnya 1 jam

^cSkor Glasgow Coma Scale berkisar 3-15; skor yang tinggi menggambarkan fungsi neurologis yang lebih baik.

Rekomendasi konsensus sepsis ke-3 juga memberikan kriteria klinis untuk mengidentifikasi pasien sepsis dan syok sepsis yang dapat diukur dengan mudah dan dapat dicatat secara objektif. Syok septik dapat diidentifikasi dengan adanya klinis sepsis dengan hipotensi menetap. Kondisi hipotensi membutuhkan tambahan vasopressor untuk mempertahankan kadar MAP ≥ 65 mmHg dan laktat serum >2 mmol/L walaupun telah dilakukan resusitasi (Gambar 3).²⁰



Gambar 3. Bagan kriteria klinis dalam mengidentifikasi pasien dengan sepsis dan syok septik ¹²

2.1.5 Tatalaksana Sepsis

Sepsis Bundle menjadi pusat implementasi *The Surviving Sepsis Campaign* (SSC) sejak publikasi pertama pada tahun 2004. Berdasarkan publikasi dari "*Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*", maka dikembangkan revisi terbaru yaitu "*hour-1 bundle*" dengan maksud untuk segera memulai resusitasi dalam 1 jam pertama sejak terdiagnosa. Lebih dari 1 jam mungkin diperlukan untuk menyelesaikan resusitasi, tetapi inisiasi resusitasi dan pengobatan harus segera dimulai. Komponen dasar dari tatalaksana sepsis dan syok sepsis adalah resusitasi cairan, vasopressor, pemberian antibiotik awal, kontrol sumber infeksi, diagnosis (kultur dan pemeriksaan radiologi), tatalaksana suportif, dan pencegahan infeksi. ^{12,22}

Pemberian cairan merupakan terapi awal resusitasi pasien sepsis atau syok sepsis. Ketika status hemodinamik membaik dengan pemberian cairan, pemberian

cairan lebih lanjut dapat dipertimbangkan. Namun pemberian cairan harus dihentikan apabila respon terhadap pemberian cairan tidak memberikan efek lebih lanjut. Selain itu, penggunaan vasopressor yang direkomendasikan adalah norepinefrin untuk mencapai target MAP \geq 65 mmHg.²¹

Tabel 3. *Hour-1 Surviving Sepsis Campaign Bundle*²²

Bundel elemen
<ul style="list-style-type: none">• Periksa kadar laktat. Lakukan pemeriksaan ulang jika kadar laktat awal >2 mmol/L• Pemeriksaan kultur darah sebelum pemberian antibiotik• Berikan antibiotik dengan spektrum luas• Berikan cairan kristaloid 30ml/kg dengan cepat pada kondisi hipotensi atau kadar laktat ≥ 4 mmol/L• Berikan vasopressor jika pasien hipotensi selama atau setelah resusitasi cairan untuk mempertahankan MAP ≥ 65 mmHg

Karena infeksi menyebabkan sepsis, penanganan infeksi merupakan komponen penting dalam penanganan sepsis. Tingkat kematian akan meningkat dengan adanya penundaan pemberian antibiotik. Untuk meningkatkan keefektifitas penggunaan antibiotik, penggunaan antibiotik berspektrum luas sebaiknya disertai dengan kultur dan identifikasi sumber penularan kuman. Hal tersebut harus dilakukan sesegera mungkin.²³

2.1.6 Prognosis

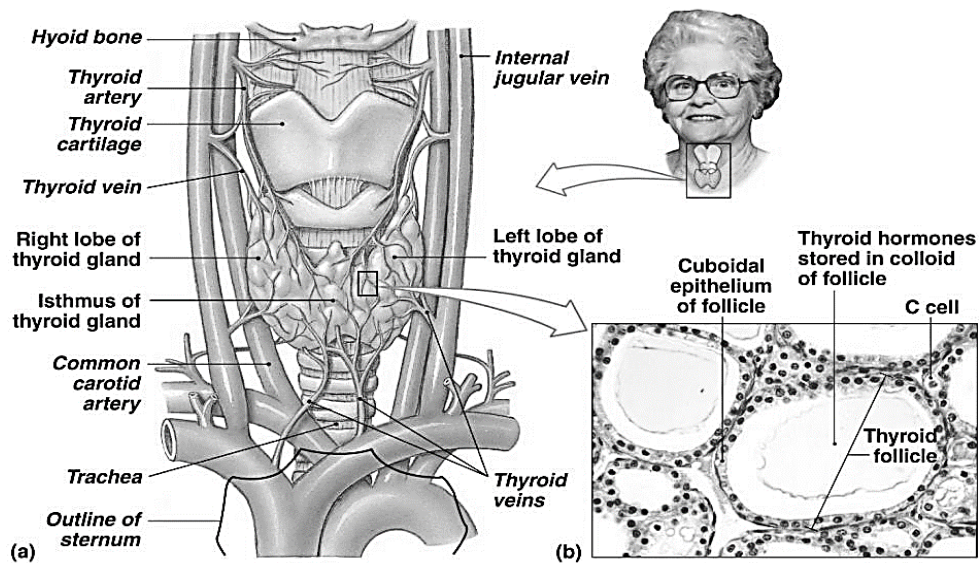
Reaksi tubuh terhadap sepsis sangat bervariasi dan prognosis sangat bergantung pada individu dan riwayat penyakit. Usia, komorbiditas, genetik, karakteristik infeksi, respon host dan jumlah kegagalan organ sangat

mempengaruhi prognosis dari sepsis. Terdapat hubungan langsung antara jumlah kegagalan organ dan mortalitas pada sepsis. Pasien tanpa kegagalan organ yang didefinisikan oleh skor SOFA ≤ 2 saat masuk ICU memiliki angka kematian sebesar 6% dibandingkan dengan 65% untuk mereka yang memiliki ≥ 4 kegagalan organ.¹⁹

2.2 Hormon Tiroid

2.2.1 Anatomi Kelenjar Tiroid

Kelenjar tiroid merupakan salah satu kelenjar endokrin yang terbesar di dalam tubuh. Kelenjar tiroid berada di bagian anterior leher yang berbentuk seperti kupu-kupu, di sebelah ventral dari bagian kaudal laring dan bagian kranial trakea, terletak berhadapan dengan vertebra servikal 5-7 sampai vertebra torakal 1. Kelenjar tiroid normal berukuran 12-20 gram, dengan vaskularisasi yang tinggi dan konsistensi lunak. Setiap lobus kelenjar tiroid mempunyai ukuran kira-kira 5cm, dibungkus oleh fascia propria yang disebut *true capsule* dan disebelah superfisialnya terdapat *fascia pretrachelis* yang membentuk *false capsule*. Kedua lobus bersama sama dengan isthmus membentuk huruf U dan ditutupi oleh *m. sternohyoideus* dan *m. sternothyroideus*. Setiap lobus mempunyai permukaan anterolateral, medial dan posterolateral. Vaskularisasi kelenjar tiroid diperoleh dari *a. thyroidea superior*, *a. thyroidea inferior* dan kadang-kadang ada *a. thyroidea ima* (3%). Kelenjar tiroid terdiri atas banyak folikel-folikel yang tertutup (diameter 100-300 mikrometer) yang dipenuhi dengan bahan sekretorik yang disebut koloid dan dibatasi oleh sel epitel kuboid yang mengeluarkan hormonnya ke bagian folikel. Unsur utama dari koloid adalah glikoprotein tiroglobulin, yang mengandung hormon tiroid di dalam molekulnya (Gambar 4).^{24,25}



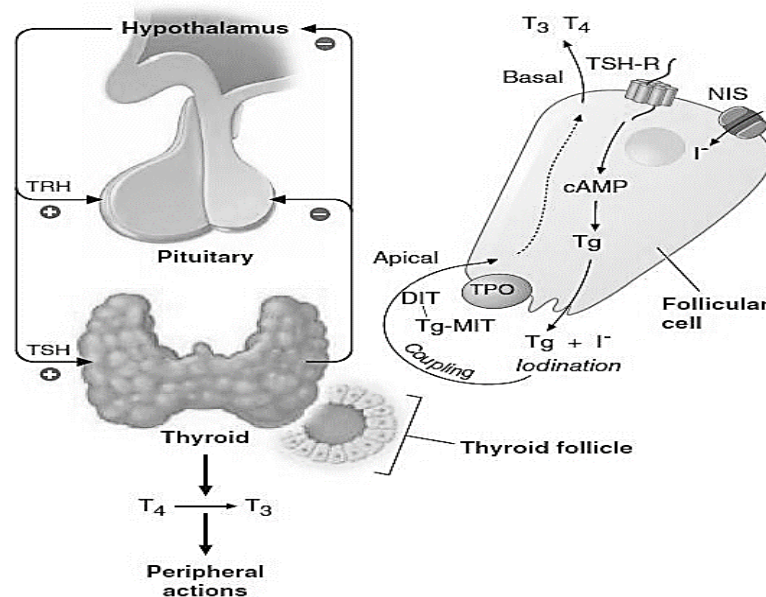
Gambar 4. (a) Anatomi dan (b) gambaran mikroskopik dari kelenjar tiroid ²⁵

2.2.2 Fisiologi dan Regulasi Hormon Tiroid

Kelenjar tiroid mensekresi dua macam hormon yang bermakna, yakni T_4 dan T_3 yang sangat mempengaruhi kecepatan metabolisme tubuh. Sekresi kelenjar tiroid terutama diatur oleh TSH yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. Terdapat mekanisme umpan balik spesifik yang bekerja melalui hipotalamus dan hipofisis anterior untuk mengatur kecepatan sekresi tiroid. Peningkatan TSH menyebabkan meningkatnya sintesis dan sekresi T_4 dan T_3 , dan selanjutnya peningkatan T_4 dan T_3 akan merangsang hipofisis anterior menurunkan sekresi TSH. Sekresi TSH oleh hipofisis anterior diatur oleh TRH yang disekresi oleh hipotalamus. Hormon tiroid menghambat sekresi TSH pada kelenjar hipofisis anterior dan sekresi TRH pada hipotalamus secara langsung (Gambar 5). ^{24,25}

Meskipun kelenjar tiroid normal memproduksi sekitar 80% T_4 dan 20% T_3 , hormon T_3 memiliki potensi sekitar empat kali lebih kuat dari hormon T_4 . Terdapat beberapa protein pembawa yang mengangkut hormon tiroid didalam sirkulasi.

Tiroksin binding globulin (TBG) membawa sekitar 70% dari T_3 dan T_4 (terutama T_4), *tiroksin binding preglobulin* membawa sekitar 5% dari T_3 dan 25% dari T_4 , dan albumin membawa hormon yang tersisa (terutama T_3). Bentuk aktif dari T_3 dan T_4 adalah bentuk bebas, yang hanya mewakili 0,3% dari T_3 dan 0,03% dari T_4 dalam keseimbangan dengan hormon terikat tidak aktif. Hanya T_3 dan T_4 bebas yang tersedia di jaringan perifer untuk fungsi hormon tiroid. Hormon T_4 dikonversi dalam jaringan oleh sel target menjadi T_3 yang mengikat inti protein reseptor protein di sitoplasma. Kompleks protein reseptor hormon ini kemudian mengikat elemen respon hormon yang sesuai pada DNA yang berpengaruh terhadap tingkat transkripsi mRNA yang mengarah ke peningkatan sintesis protein.²⁶



Gambar 5. Regulasi Sekresi Hormon tiroid²⁴

Hormon T_4 merupakan prekursor untuk T_3 yang lebih kuat. T_4 diubah menjadi T_3 oleh enzim deiodinase. Deiodinase tipe I (D1), terletak terutama di kelenjar tiroid, hati, dan ginjal, memiliki afinitas yang relatif rendah terhadap T_4 .

Deiodinase tipe II (D2) memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk T₄ dan ditemukan terutama di kelenjar hipofisis, otak, lemak, dan kelenjar tiroid. Ekspresi D2 bertujuan untuk mengatur konsentrasi T₃ secara lokal. Deiodinase tipe III (D3) menyebabkan inaktivasi T₄ dan T₃ dan merupakan sumber terpenting dari reverse-T₃ (rT₃), seperti pada *Euthyroid Sick Syndrome*. Gangguan konversi T₄ ke T₃ dapat ditemukan pada beberapa kondisi seperti puasa, penyakit sistemik atau trauma akut, agen kontras oral, dan berbagai obat (mis; propiltiourasil, propranolol, amiodaron, glukokortikoid).²⁴

Tabel 4. Efek Fisiologis Hormon Tiroid terhadap Fungsi Tubuh Spesifik ²⁷

Sasaran	Pengaruh	Mekanisme
Jantung	Kronotropik	Meningkatkan jumlah dan afinitas reseptor B-Adrenergik
	Inotropik	Meningkatkan respon terhadap katekolamin Meningkatkan proporsi alfa-miosin rantai berat
Jaringan adiposa	Katabolik	Merangsang lipolisis
Otot	Katabolik	Meningkatkan pemecahan protein
Tulang	Perkembangan dan metabolik	Mempromosikan pertumbuhan normal dan tulang
		Mempercepat turnover tulang
Sistem saraf	Perkembangan	Mempromosikan perkembangan otak normal Meningkatkan kecepatan impuls saraf
Gastrointestinal	Metabolik	Meningkatkan laju penyerapan nutrisi
		Meningkatkan motilitas gastrointestinal
Lipoprotein	Metabolik	Merangsang pembentukan reseptor LDL
Lain-lain	Kalorigenik	Merangsang konsumsi oksigen oleh jaringan aktif yang aktif secara metabolik
		Meningkatkan laju metabolik basal

2.2.3 Fungsi Fisiologis Hormon Tiroid

Efek umum dari hormon tiroid adalah mengaktifkan transkripsi inti sejumlah besar gen dimana sejumlah besar enzim protein, protein struktural, protein transpor, dan zat lain disintesis. Hasil akhirnya adalah peningkatan dalam aktivitas fungsional di seluruh tubuh. Selain itu, hormon tiroid juga meningkatkan aktivitas metabolisme seluler hingga 60-100% pada hampir semua jaringan tubuh. Meskipun kecepatan sintesis protein meningkat, pada saat yang sama kecepatan katabolisme protein juga meningkat. Tingkat pertumbuhan pada usia muda juga sangat dipercepat. Proses mental dirangsang, dan aktivitas sebagian besar kelenjar endokrin lainnya meningkat (Tabel 4).²⁵

2.2.4 Hormon Tiroid Pada Penyakit Kritis

2.2.4.1 *Euthyroid Sick Syndrome*

Banyak keadaan penyakit non-tiroid akut dan kronis yang dapat mempengaruhi pengukuran fungsi tiroid. Fenomena ini biasa disebut "*euthyroid sick syndrome (ESS)*" atau "*nonthyroidal illness syndrome*" yang mengarah pada temuan tes fungsi tiroid abnormal pada penyakit non-tiroid tanpa riwayat penyakit tiroid sebelumnya. Kondisi tersebut menyebabkan gangguan pada aksis HPT dan menyebabkan penurunan kadar hormon tiroid. Temuan yang paling umum adalah konsentrasi T_3 serum yang rendah serta peningkatan rT_3 dan pada kondisi penyakit yang lebih berat dapat disertai penurunan T_4 . Konsentrasi TSH relatif normal sampai sedikit meningkat, tetapi tidak sampai derajat hipotiroidisme yang sebenarnya. Ketika beratnya penyakit semakin meningkat maka derajat keparahan ESS pun meningkat dan secara bertahap akan normal kembali ketika pasien pulih.

Terdapat beberapa keadaan umum yang terkait dengan ESS seperti sepsis, puasa/kelaparan, trauma, cedera termal dan infark miokard.^{28,29}

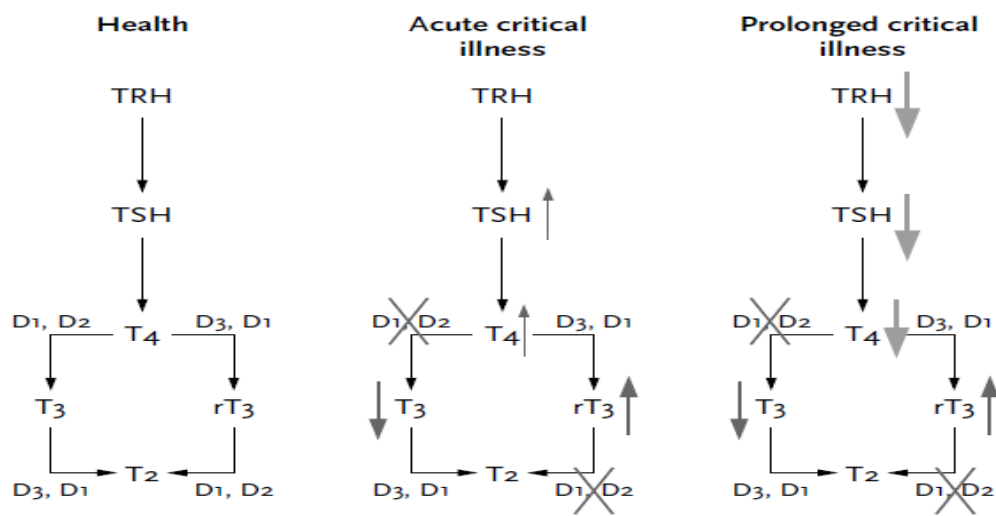
2.2.4.2 Patofisiologi *Euthyroid Sick Syndrome*

Patofisiologi dari ESS dikaitkan dengan penurunan aktivitas enzim deiodinase perifer yang menyebabkan gangguan konversi T₄ ke T₃ di jaringan selama penyakit non-tiroid. Terdapat peran sitokin seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6 dalam penurunan produksi hormon tiroid pada tingkat sel folikel tiroid. Terdapat hipotesis lain bahwa penghambatan pengikatan hormon tiroid ke berbagai protein pengikat tiroid dapat menyebabkan pengukuran kadar hormon bebas yang tidak akurat. Terlepas dari teori tersebut, umumnya diyakini bahwa pasien dengan kondisi ini sebenarnya eutiroid dan tidak memiliki disfungsi tiroid intrinsik.²⁹

Regulasi umpan balik sumbu HPT dan metabolisme hormon tiroid lokal

Kondisi penyakit yang berat dapat menginduksi perubahan besar dalam regulasi hormon tiroid, mengakibatkan penurunan regulasi aksis HPT baik di tingkat hipotalamus dan hipofisis terkait dengan penurunan konsentrasi hormon tiroid yang bersirkulasi. Temuan ini menunjukkan perubahan substansial pada regulasi umpan balik negatif pada sumbu HPT selama ESS. Selain itu, perubahan simultan dalam metabolisme hati dari hormon tiroid berkontribusi pada perubahan karakteristik konsentrasi plasma hormon tiroid: T₃ plasma rendah dan rT₃ plasma tinggi, TSH plasma normal atau rendah hingga normal, dan T₄ plasma rendah dalam kondisi penyakit yang lebih berat. ESS menginduksi perubahan spesifik pada enzim D1, D2, dan D3, pengangkut hormon tiroid, dan reseptor hormon tiroid. Sebagai contoh, induksi inflamasi akut pada hewan pengerat dengan injeksi perifer tunggal

dari endotoksin bakteri atau lipopolisakarida merangsang ekspresi mRNA D2 pada *tanycytes* yang melapisi ventrikel ketiga di hipotalamus. Upregulasi D2 ini diikuti oleh peningkatan konversi lokal T₄ menjadi T₃, yang kemudian menurunkan ekspresi mRNA TRH di nukleus paraventrikular. Dengan demikian, inflamasi menghambat neuron TRH hipofisiotropik mungkin melalui peningkatan aktivitas D2 yang menyebabkan penurunan regulasi aksis HPT selama ESS.^{30,31}



Gambar 6. Skema sumbu tiroid dalam kondisi sehat, penyakit kritis akut, dan penyakit kritis yang berkepanjangan³⁰

Hati merupakan salah satu organ metabolisme utama dari hormon tiroid. Meskipun enzim D1 yang diekspresikan di hati hanya menyumbang sekitar 20% dari T₃ yang bersirkulasi, keterlibatan enzim ini dalam patogenesis ESS telah dipelajari secara ekstensif. Penelitian menunjukkan penurunan ekspresi mRNA D1 hati dan aktivitas enzim selama kondisi sakit, menunjukkan peran D1 yang diekspresikan oleh hati dalam patogenesis dari perubahan plasma T₃ dan rT₃ yang diinduksi oleh penyakit. Pada kondisi penyakit kritis dimana terjadi hipoksia atau iskemia jaringan secara substansial menunjukkan peningkatan katabolisme hormon

tiroid melalui induksi D3. Induksi D3 selama ESS di jaringan yang biasanya tidak mengekspresikan atau hanya mengekspresikan sangat sedikit dari D3 kemungkinan besar berkontribusi pada kelainan regulasi hormon tiroid selama kondisi penyakit kritis seperti hipoksia atau iskemik jaringan.³¹

Beberapa studi klinis menunjukkan hubungan yang jelas antara perubahan metabolisme hormon tiroid dengan aktivasi berbagai sitokin proinflamasi. Sitokin dapat mempengaruhi ekspresi protein yang berhubungan dengan metabolisme hormon tiroid dan secara kausal terlibat dalam patogenesis ESS. Stimulasi oleh lipopolisakarida menghasilkan respon inflamasi yang kuat yang ditandai dengan produksi berbagai sitokin termasuk TNF- α , IL-1, dan IL-6 untuk menginduksi aktivasi jalur sinyal inflamasi, termasuk NF-kB dan protein-1 aktivator. Aktivasi NF-kB terbukti memainkan peran penting dalam regulasi D2 di hipotalamus selama inflamasi. D1 juga sensitif terhadap sitokin dimana ekspresi D1 dalam sel hati menurun pada stimulasi oleh IL-1 β dan respons ini dapat dihilangkan dengan penghambatan NF-kB dan protein-1 aktivator secara simultan. Sitokin yang diaktifkan sebagai akibat dari respons inflamasi secara kausal terkait dengan patogenesis ESS, menjadikan ESS bagian dari respons pada fase akut dari inflamasi.³¹

2.2.4.3 Evaluasi dan Manajemen *Euthyroid Sick Syndrome*

Sebuah penelitian oleh *Brent dkk.* pada subjek dengan penyakit kritis dengan kadar T₄ rendah yang diberikan suplementasi T₄ menghasilkan normalisasi kadar T₄ tetapi tidak pada T₃. Temuan ini menunjukkan bahwa T₄ eksogen lebih banyak dikonversi ke jalur rT₃ yang tidak aktif, dimana didapatkan peningkatan rT₃.

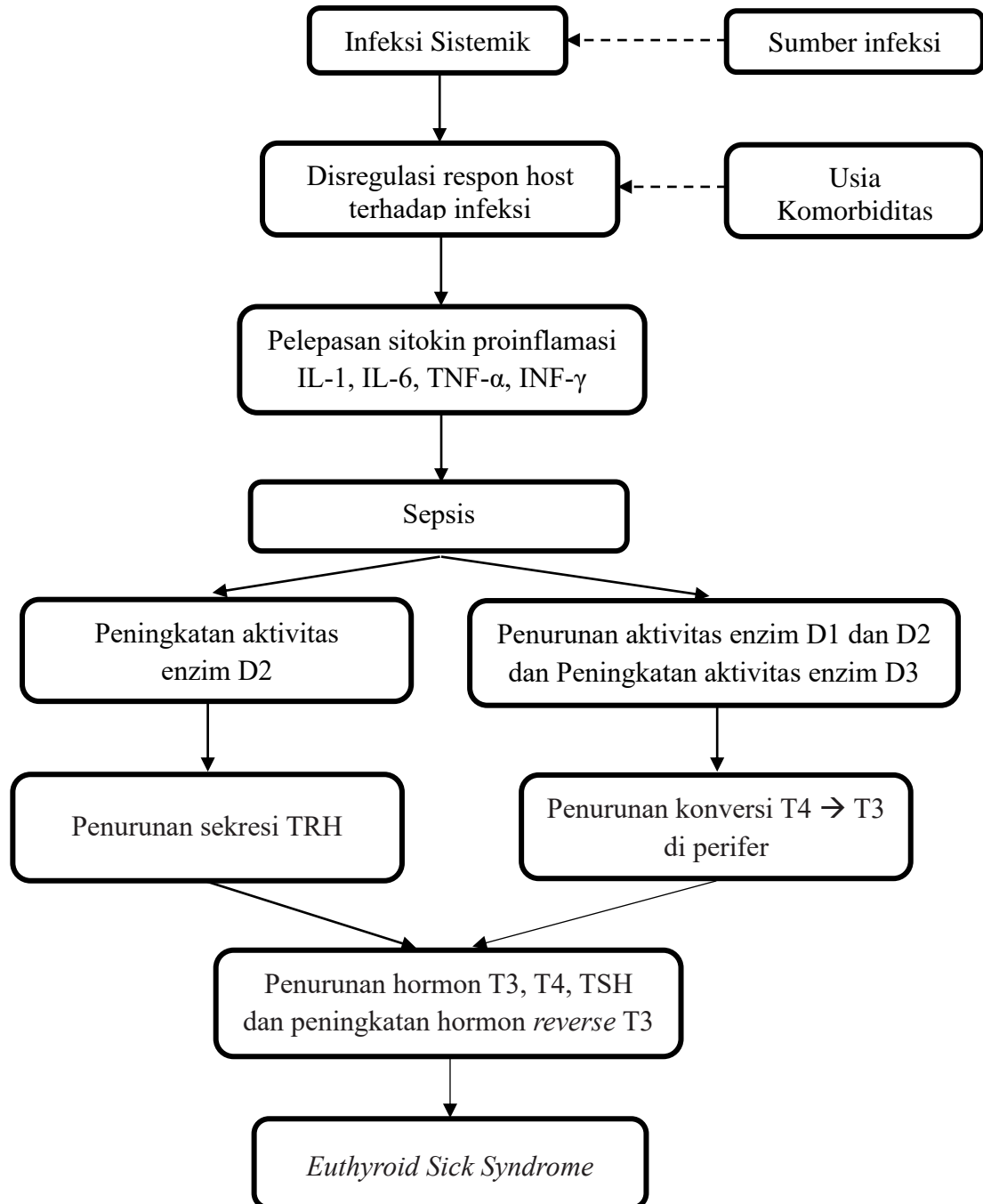
Selain itu, pemberian T₄ tidak meningkatkan kelangsungan hidup, mendukung hipotesis bahwa keadaan T₄ dan T₃ yang rendah merupakan mekanisme adaptif. Pada penelitian lain yang mencoba menggunakan suplementasi hormon aktif T₃ pada pasien sakit kritis dengan luka bakar yang luas juga tidak mengubah angka mortalitas.^{32,33}

Penurunan kadar TSH pada ESS berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit dan biasanya kembali normal selama fase pemulihan penyakit dimana didapatkan peningkatan kadar TSH, FT₄ dan FT₃ kembali ke kondisi normal meskipun mungkin tetap rendah pada penyakit yang berkepanjangan dan berat. Umumnya, fungsi tiroid abnormal pada pasien dengan sakit kritis tanpa disertai tanda-tanda klinis dari penyakit tiroid tidak perlu diobati. Pemeriksaan fungsi tiroid sebaiknya diulang setelah kondisi akut telah membaik. Secara klinis, pasien dengan kelainan laboratorium tersebut dianggap eutiroid karena TSH tidak meningkat. Mengingat rendahnya manfaat yang dibuktikan oleh penelitian yang ada dan kemungkinan penurunan kelangsungan hidup, oleh karena itu saat ini tidak ada konsensus atau pedoman berbasis bukti yang menganjurkan pengobatan hormon tiroid pada pasien yang sakit kritis dengan ESS.³¹

BAB III

KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori






*D1, D2, D3: enzim deiodinase tipe 1, tipe 2 dan tipe 3

3.2 Kerangka Konsep



Keterangan :

-  : Variabel bebas
-  : Variabel tergantung
-  : Variabel perancu

3.3 Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas

Variabel bebas yang diteliti adalah derajat dari sepsis.

2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung yang diteliti adalah profil fungsi tiroid.

3. Variabel Perancu

Variabel perancu yang diteliti adalah variabel yang dapat mempengaruhi hasil pengukuran variabel bebas dan tergantung. Dalam penelitian ini yang termasuk variabel perancu adalah usia dan komorbiditas.

3.4 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan antara derajat sepsis dengan kadar fungsi tiroid.
2. Terdapat korelasi antara nilai skor SOFA dengan kadar fungsi tiroid pada pasien sepsis
3. Terdapat hubungan antara kadar fungsi tiroid dengan mortalitas pada pasien sepsis.