

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Jumlah pasien yang membutuhkan perawatan di ruang *Intensive Care Unit* (ICU) diperkirakan akan meningkat seiring dengan meningkatnya usia harapan hidup, teknologi kesehatan yang semakin baik dan sumber daya yang semakin banyak.¹ Garland dkk¹ (2013) mendapatkan pada tahun 2007 sekitar 0,72% pria dan 0,47% wanita menjalani perawatan ICU setiap tahunnya. Perubahan pada berbagai sistem dan fungsi organ sangat erat kaitannya dengan tingkat keparahan penyakit dan luaran klinis yang akan terjadi, terutama pada pasien di ruang ICU. Pasien ICU, seringkali berada dalam situasi kritis yang ditandai dengan tingkat kematian yang tinggi, sehingga memerlukan penilaian tingkat keparahan penyakit dan prognosis yang cepat dan tepat.²

Sistem skor penyakit kritis merupakan penilaian derajat keparahan penyakit berdasar atas data-data spesifik yang diambil ketika perawatan. Sistem skor penyakit kritis juga dapat memprediksi angka mortalitas dalam rumah sakit. Sistem skor ini telah berkembang dalam tiga puluh tahun terakhir di ICU. Skor *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II merupakan salah satu skor penilaian penyakit kritis yang banyak dipakai di ICU yang berdasar pada nilai-nilai objektif fisiologis dari variabel-variabel yang diukur selama perawatan. Skor ini merupakan model yang baik dalam menentukan prediksi mortalitas dalam rumah sakit. Skor APACHE II memberikan gambaran keadaan pasien sebelum masuk ICU dan juga memberikan gambaran luaran pasien dan lama perawatan.³

Triiodotironin (T3) adalah salah satu hormon tiroid yang disekresikan dalam jumlah sangat sedikit ($< 1\%$), ketika sudah masuk ke dalam sirkulasi, hormon tersebut

sebagian besar akan terikat dengan protein pembawa *Thyroxine-binding Globulin* (TBG) atau beredar dalam bentuk bebas (FT3). Hanya sebagian kecil T3 yang beredar dalam bentuk bebas yakni 0,3% dari T3 yang memiliki efek metabolik dan dapat berdifusi ke jaringan perifer.⁴

Secara fisiologis, penurunan FT3 pada pasien kritis dipengaruhi oleh penekanan konversi perifer tetraiodotironin (T4) menjadi T3 akibat inhibisi deiodinase tipe 1, peningkatan reverse T3 (rT3), serta pengaruh sitokin proinflamasi (mis. IL-6, TNF- α) dan kortisol. Disfungsi hepar dan ginjal, malnutrisi, serta penggunaan obat tertentu (glukokortikoid, amiodaron, dopamin) memperkuat penurunan FT3. Sejumlah studi observasional menunjukkan kadar FT3 rendah berkorelasi dengan mortalitas ICU, kebutuhan ventilasi mekanik yang lebih lama, dan lama rawat yang lebih panjang. Dengan demikian, FT3 berpotensi sebagai biomarker prognostik tambahan pada pasien kritis. Penelitian oleh Kumar KVSH dkk membuktikan bahwa gangguan hormon tiroid berhubungan erat dengan kematian pasien ICU, terutama hormon FT3, dan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit yang dinilai menggunakan skor APACHE II.⁵

Hubungan APACHE II dan FT3 mencerminkan dua dimensi keparahan penyakit: APACHE II mengukur disfungsi organ akut secara klinis-laboratoris, sementara FT3 menunjukkan respons metabolik dan stres endokrin. Peningkatan skor APACHE II berasosiasi dengan penurunan FT3 yang lebih signifikan melalui inflamasi dan disfungsi organ. Jika korelasi antara FT3 rendah, APACHE II, dan kematian terbukti, FT3 berpotensi menjadi prediktor independen atau pelengkap APACHE II untuk luaran pasien kritis.⁶ Di Indonesia, data lokal mengenai ketiga parameter ini masih terbatas. Variasi profil pasien, sumber daya, dan praktik klinis dapat mempengaruhi skor prediksi yang dikembangkan di negara lain.²

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

Bagaimana hubungan antara skor APACHE II dengan kadar FT3 dan risiko kematian pada pasien yang dirawat di ICU?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui frekuensi terjadinya kadar FT3 rendah pada pasien yang dirawat di ICU.
2. Untuk melihat hubungan antara tingkat keparahan penyakit dan kadar FT3 yang rendah.
3. Untuk melihat hubungan antara kadar FT3 rendah dan mortalitas pada pasien yang dirawat di ICU.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Kadar FT3 sebagai prediktor alternatif untuk menilai mortalitas/*outcome* pasien.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Kritis

2.1.1. Definisi Penyakit Kritis

Penyakit kritis merupakan suatu kondisi pasien yang berbeda dengan diagnosis pasien tersebut. Belum ada kesepakatan terkait definisi penyakit kritis hingga saat ini. Definisi yang sering digunakan untuk menggambarkan penyakit kritis adalah kondisi dimana terdapat disfungsi organ/sistem organ akut yang membutuhkan penanganan dan monitoring yang ketat. Organ/sistem organ yang dimaksud adalah sistem kardiovaskuler, respirasi, neurologi, hematologi, ginjal, dan hati.⁷ Kayambankadzanja dkk mendefinisikan pasien kritis adalah pasien dengan kondisi kesehatan dengan disfungsi organ/sistem organ vital, berisiko tinggi mengalami kematian jika tidak diberikan perawatan intensif, dan mempunyai potensi untuk reversibel.⁸ Penyakit kritis menurut Chandrashekar dkk adalah setiap kondisi penyakit yang memerlukan bantuan akibat adanya kegagalan sistem organ vital yang tanpanya kelangsungan hidup tidak mungkin terjadi.⁹ Sedangkan menurut Painter dkk, pasien kritis adalah seseorang yang mempunyai penyakit atau cedera yang mengganggu satu atau lebih sistem organ vital sehingga ada kemungkinan besar terjadinya kemunduran kondisi pasien yang akan segera terjadi atau mengancam jiwa.¹⁰

Beberapa sistem *scoring* telah dikembangkan untuk menilai tingkat keparahan penyakit pada pasien penyakit kritis terutama di ruangan ICU. Sistem ini cukup akurat dalam memprediksi kelangsungan hidup individu namun lebih bermanfaat dalam memantau kualitas perawatan dan untuk melakukan studi

penelitian. Salah satu sistem yang paling sering digunakan adalah skoring *Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) yang diperkenalkan pada tahun 1985. Sistem skoring ini menilai 12 variabel fisiologis dengan nilai 0 – 71. Sistem skoring APACHE mengalami perkembangan pada tahun 1991 menjadi APACHE III dan tahun 2006 menjadi APACHE IV. Namun sistem skoring tersebut sangat kompleks dan menilai lebih banyak variabel fisiologis sehingga jarang digunakan. Sistem skoring lain yang biasa digunakan adalah *2nd Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II), *Mortality Prediction Model* (MPM). Ketiga sistem skoring ini dihitung berdasarkan data pada hari pertama perawatan di ICU. Sedangkan sistem skoring yang dihitung setiap hari atau 3 hari pertama perawatan ICU adalah *Organ Dysfunction and Infection System* (ODIN), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), *Multiple Organs Dysfunction Score* (MODS), *Logistic Organ Dysfunctions* (LODS) dan *Three-days Recalibrating ICU Outcomes* (TRIOS).¹¹

2.1.2. Sistem Skoring pada Pasien Kritis

Sistem skoring dalam perawatan pasien kritis adalah sangat penting untuk menilai tingkat keparahan penyakit, memprediksi kematian, dan memberikan panduan dalam mengambil keputusan klinis di ICU. Dua sistem skoring yang paling sering digunakan secara internasional adalah APACHE II dan SOFA. Sistem skoring APACHE II mengevaluasi parameter fisiologis, usia, dan kondisi kesehatan kronis, sementara SOFA berfokus pada kegagalan organ yang terutama berguna dalam kondisi pasien kritis terutama sepsis.¹²

Badiya dkk¹³, dalam penelitiannya membandingkan sistem skoring APACHE II dan APACHE IV dalam memprediksi risiko kematian pada pasien kritis di ICU. Penelitian tersebut menemukan bahwa baik APACHE II maupun APACHE IV

efektif dalam menentukan outcome pada pasien kritis di ICU dengan skor APACHE II 19,5 dan skor APACHE IV 59,2. Sedangkan penelitian oleh Ibrahim dkk,¹⁴ menemukan baik skor APACHE II, APACHE IV, dan SOFA pada pasien kritis usia lanjut yang dirawat di ICU efektif dalam menentukan outcome pasien. Penelitian ini juga menyimpulkan meskipun APACHE IV lebih baik dalam memprediksi outcome pada populasi tertentu, akan tetapi APACHE II tetap banyak digunakan karena lebih sederhana dalam penggunaannya. Berikut adalah sistem skoring APACHE II (Tabel 1). Interpretasi hasil APACHE II menunjukkan semakin tinggi poin maka persentase angka kematian semakin tinggi. Skor tinggi dianggap sudah terjadi kegagalan organ atau gangguan fisiologis yang signifikan dengan risiko mortalitas yang meningkat dan membutuhkan perawatan intensif seperti ventilasi mekanis, penggunaan vasopressor, atau terapi pengganti fungsi organ.^{13,14}

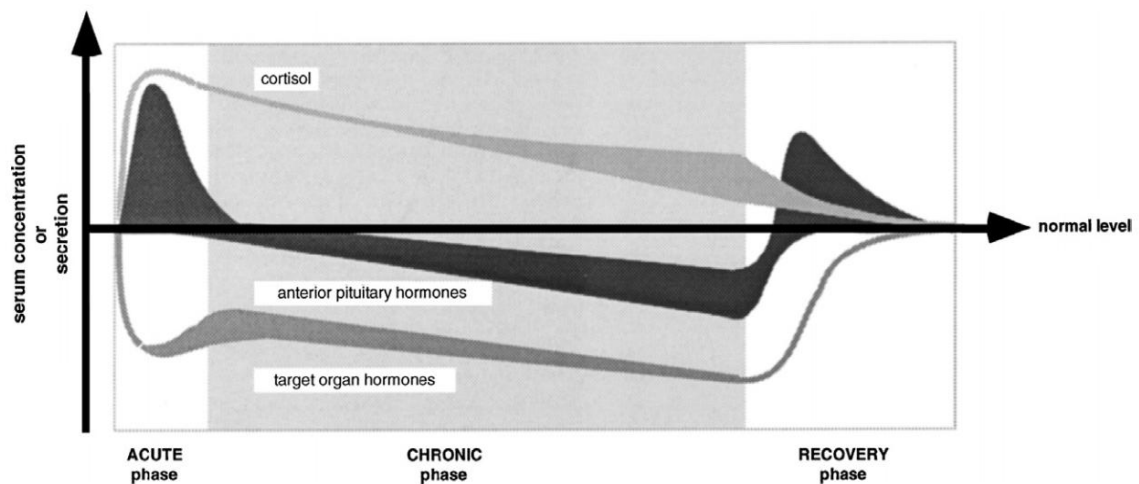
2.1.3. Perubahan Hormon Hipotalamus-Pituitari pada Penyakit Kritis

Selain ditandai oleh adanya disfungsi organ/sistem organ, penyakit kritis juga mempunyai karakteristik adanya disregulasi aksis hipotalamus-pituitari-perifer yang sangat penting untuk respons adaptif tubuh terhadap stres. Perubahan ini mengikuti pola bifasik, dengan perubahan hormon yang berbeda pada fase akut dan fase kronik pada penyakit kritis. Pada fase akut, tubuh memprioritaskan proses katabolik untuk menyediakan energi esensial, sedangkan pada fase kronik, ada penekanan sumbu hipotalamus-pituitari, yang dapat menghambat pemulihan dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas (Gambar 1).¹⁵

Tabel 1. Sistem skoring Acute physiologic and chronic health evaluation (APACHE II).¹¹

A: Acute physiological score (12 variables)									
Physiologic variable	High abnormal range				Normal range	Low abnormal range			
	+4	+3	+2	+1		0	+1	+2	+3
Temperature rectal (°C)	≥41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.0
Mean arterial pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart rate-ventricular response	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiratory rate per minute-non-ventilated or ventilated	≥50	35-490		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygen: A-a DO ₂ or PaO ₂ (Torr)									
FiO ₂ ≥0.5 record A-a DO ₂	≥500	350-499	200-349		≤200	PO ₂ 61-70		PO ₂ 55-60	PO ₂ <55
FiO ₂ <0.5 record only PaO ₂					PO ₂ >70				
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum HCO ₃ (mmol/L)-only if no ABGs	≥52	41-51.9		32-40.9	23-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Serum sodium (mmol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum potassium (mmol/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		≤2.5
Serum creatinine (μmol/L)	≥350	200-340	150-190		60-140		<60		
Hematocrit (%)	≥60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤20
White blood cell count (×1,000/mm ³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow coma score=15 minus actual GCS									
B: Age points			C: Chronic health points				Apache II score		
Age (years)	Points	History	Points for elective surgery		Points for emergency surgery		Sum of A+B+C		
≤44	0	Liver: Biopsy-proven cirrhosis and documented portal hypertension or prior episodes of hepatic failure	2		5		A: APS		
45-54	2	Cardiovascular: NYHA Class IV	2		5		B: Age points score		
55-64	3	Respiratory: e.g., severe COPD, hypercapnia, home O ₂ , pulmonary hypertension	2		5				
65-74	5	Immunocompromised	2		5		C: Chronic health point score		
≥75	6	Renal: Chronic dialysis	2		5				
Total score									

APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation; A-a DO₂: Alveolar-arterial oxygen tension difference; PaO₂ (Torr) arterial oxygen tension; FiO₂ (%): Fractional concentration of inspired oxygen; HCO₃: Bicarbonate; ABG: Arterial blood gas; NYHA: New York heart association; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease. To compute predicted death rates for groups of acutely ill patients, the individual risk of hospital death is calculated with the following equation; the individual risks are then summed up and the value is divided by the total number of patients. $R/I-R = -3.517 + (APACHE\ II\ score \times 0.146) + (0.603, \text{ only if post-emergency surgery}) + (\text{diagnostic category weight as shown below})$, where R is the estimated risk of hospital death



Gambar 1. Skema sederhana perubahan neuroendokrin selama fase akut, kronis, dan pemulihan penyakit kritis.¹⁵

a. Perubahan hormon pada fase akut

Pada fase akut, terjadi peningkatan kadar kortisol karena adaptasi perifer, meskipun kadar *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) rendah, yang membantu menjaga pasokan energi dengan meningkatkan katabolisme. Selain itu sekresi *growth hormone* meningkat tetapi pelepasan faktor pertumbuhan seperti *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) tetap rendah. Sementara axis tiroid dan gonad ditekan yang menyebabkan kadar hormon tiroid dan gonadotropin rendah. Hal ini dianggap respon adaptif untuk menghemat energi.¹⁶

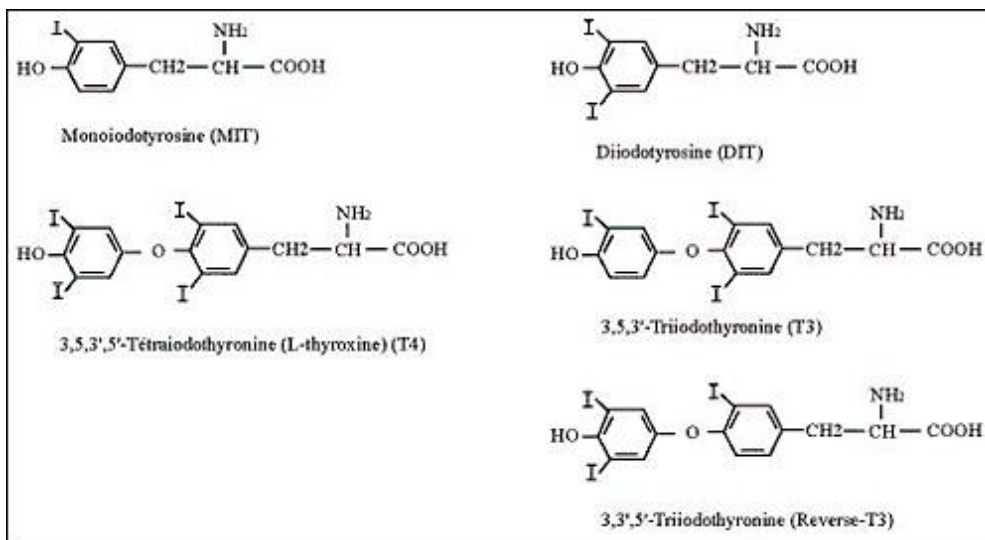
b. Perubahan hormon pada fase kronik

Pada fase kronik, terjadi penekanan pada hipotalamus yang menyebabkan berkurangnya stimulasi kelenjar hipofisis dan rendahnya kadar hormon perifer seperti T3, testosteron, dan IGF-1. Penyakit kritis yang berkepanjangan dapat menyebabkan terjadinya insufisiensi adrenal sentral karena gangguan proses perubahan *proopiomelanocortin* (POMC) menjadi ACTH. Pada fase ini juga ditandai dengan kadar hormon tiroid yang bersirkulasi rendah tanpa adanya kenaikan kompensasi *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH).^{15,17}

2.2 Hormon Tiroid

2.2.1 Struktur Hormon Tiroid

Hormon tiroid adalah turunan penting dari asam amino tirosin, dibedakan oleh keterikatan kovalen mereka pada atom iodium pada cincin aromatik. Posisi dan jumlah atom iodium yang terkait dengan asam amino menentukan nomenklaturnya. Tetraiodothyronine atau tiroksin (T4) yang memiliki empat atom iodium yang terintegrasi secara kovalen ke dalam strukturnya, menjadikannya pengatur utama metabolisme dan produksi energi di dalam organisme. Sebaliknya, triiodothyronine (T3) dicirikan oleh tiga atom iodium, juga memainkan peran penting dalam berbagai fungsi fisiologis.¹⁸



Gambar 2. Struktur hormon tiroid dan prekursoranya.¹⁹

Hormon tiroid menunjukkan solubilitas rendah dalam air. Akibatnya, lebih dari 99% T3 dan T4 yang ada dalam aliran darah berikatan dengan protein pembawa. Protein pembawa utama untuk hormon tiroid adalah *thyroxine-binding globulin*, glikoprotein yang diproduksi di hati. Selain itu, transthyretin dan albumin juga berfungsi sebagai protein pembawa hormon tiroid. Protein ini memainkan peran

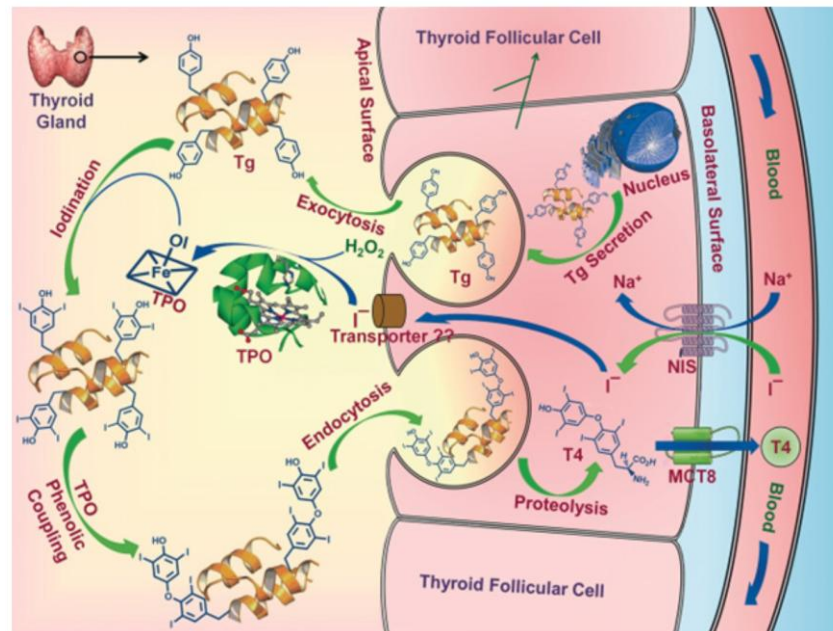
penting dalam mempertahankan reservoir hormon tiroid dimana hormon tiroid aktif dan bebas dapat dilepaskan untuk kemudian bekerja pada sel target.¹⁹

2.2.2. Biosintesis dan Sekresi Hormon Tiroid

Biosintesis dan sekresi hormon tiroid adalah proses kompleks yang melibatkan beberapa langkah dan mekanisme pengaturan. Hormon tiroid, terutama tiroksin (T4) dan triiodothyronine (T3) disintesis dalam sel folikel kelenjar tiroid dan memainkan peran penting dalam mengatur metabolisme, pertumbuhan, dan perkembangan. Sintesis hormon ini membutuhkan iodium (I^-), yang secara aktif diangkut ke dalam sel tiroid, dan melibatkan beberapa protein dan enzim kunci. Homeostasis hormon-hormon ini diatur secara ketat oleh aksis hipotalamus-pituitari-tiroid.¹⁹

Iodium (I^-) adalah komponen penting dari hormon tiroid, merupakan 65% dari berat T4. Iodium (I^-) secara aktif diangkut ke dalam sel folikel tiroid oleh symporter natrium/iodida (NIS). Di dalam folikel tiroid, I^- dioksidasi oleh *thyroid peroksidase* (TPO) dan dimasukkan ke dalam *thyroglobulin* (Tg) untuk membentuk *monoiodotyrosine* (MIT) dan *diiodotyrosine* (DIT). Kopling dua molekul DIT menghasilkan T4, sedangkan kopling satu MIT dan satu DIT membentuk T3.¹⁹

Sintesis dan sekresi hormon tiroid diatur oleh *thyroid stimulating hormone* (TSH) dari kelenjar pituitari. Mekanisme umpan balik yang melibatkan sumbu hipotalamus-pituitari-tiroid mempertahankan kadar hormon dalam kadar yang normal. Peningkatan T4 dan T3 akan memberikan umpan balik negatif ke pituitary sehingga menghambat sintesis dan sekresi TSH. Selain itu dapat juga terjadi mekanisme umpan balik intratiroidal, seperti efek Wolff-Chaikoff untuk mencegah sintesis hormon yang berlebihan sebagai respons terhadap kadar iodium yang tinggi.²⁰



Gambar 3. Biosintesis tiroksin (T4) dan triiodothyronine (T3) pada sel folikuler tiroid.¹⁸

2.2.3. Metabolisme Hormon Tiroid

Kelenjar tiroid memproduksi lebih banyak T4 daripada T3 dengan rasio 17:1. Namun, kadar hormon tiroid dalam sirkulasi tidak hanya bergantung pada jumlah produksi melainkan juga konversi hormon T4 menjadi T3 dalam jaringan extra-tiroid. Konversi hormon ini dilakukan oleh tiga enzim iodotironin deiodinase, yakni D1, D2, dan D3. Enzim iodotironin deiodinase merupakan protein membrane yang memiliki domain di dalam sitosol sel. Ketiga enzim ini dikode oleh gen yang berbeda, memiliki persebaran yang berbeda di jaringan, afinitas terhadap substrat yang berbeda, dan peran fisiologik berbeda. D1 dan D2 mengaktifkan T4 dengan memindahkan atom iodin dari cincin terluar sehingga membentuk T3. D1 terutama diekspresikan di hati dan ginjal yang berkontribusi pada produksi T3 plasma dan pembersihan rT3, sedangkan D2 ditemukan di sistem saraf pusat, hipofisis, jaringan adiposa coklat, dan otot. D3 menginaktivasi T3 dan T4 dengan memindahkan atom iodin dari cincin dalam sehingga membentuk T2 dan rT3. D3 terutama diekspresikan

dalam jaringan janin dan otak orang dewasa, dan dapat diekspresikan kembali dalam kondisi patologis tertentu.^{21,22}

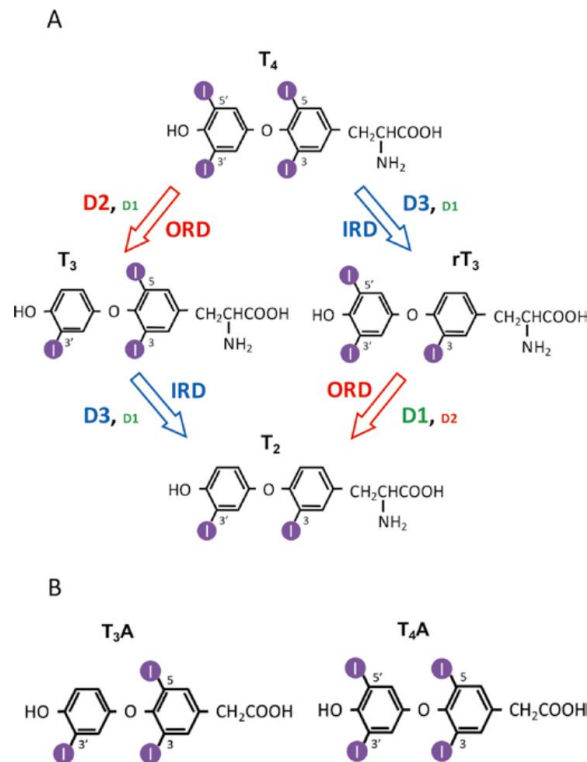


Fig.1. (A) Major pathways of thyroid hormone deiodination in vertebrates. Deiodinases (D1, D2 and D3) remove an iodine atom from the 5'-position of the outer ring or the 5-position of the inner ring of thyroid hormones. The former is called outer ring deiodination (ORD) and the latter is called inner ring deiodination (IRD). Removal of 5'-iodine or 5-iodine from T₄ leads to its activation to T₃ or inactivation to reverse T₃ (rT₃), respectively. The different font sizes of the deiodinase names correspond to their relative activity for the deiodination. T₂: 3,3'-diiodothyronine. (B) Specific substrates of an amphioxus deiodinase bDy: 3,3',5-triiodothyroacetic acid (T₃A) and 3,3',5,5'-tetraiodothyroacetic acid (T₄A). Note their structural resemblance to T₃ and T₄, respectively.

Gambar 4. Metabolisme T3 dan T4 oleh enzim iodotironin deiodinase.²¹

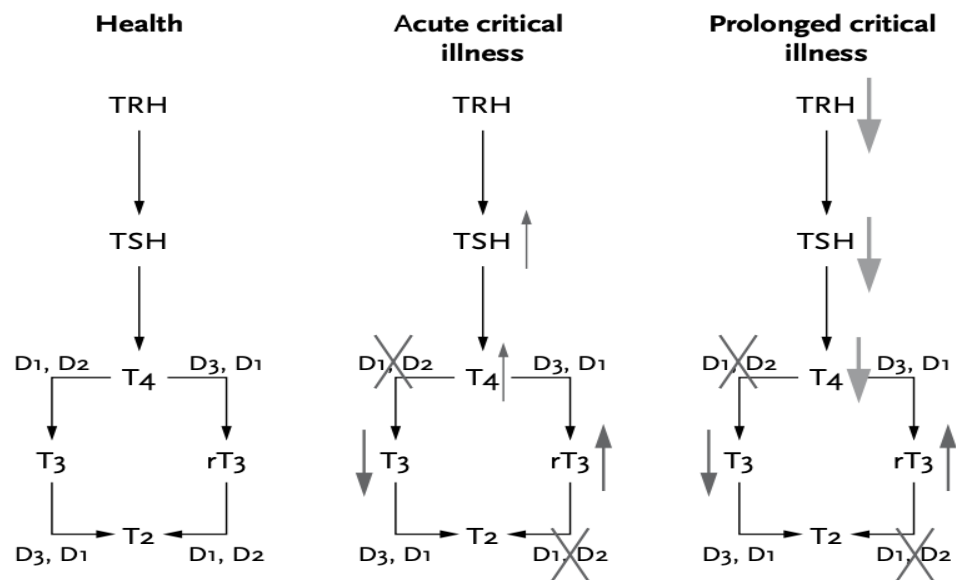
2.2.4. Mekanisme Kerja Hormon Tiroid

Hormon tiroid merupakan hormon lipofilik sehingga reseptornya terdapat di dalam sel tepatnya pada *DNA-binding protein* yang memiliki fungsi mengaktifkan berbagai faktor transkripsi. Awalnya, hormon tiroid masuk ke dalam sel melalui protein transpor pada membran sel. Setelah masuk ke dalam sel dan menuju ke nukleus, hormon ini akan berikatan dengan reseptornya untuk membentuk kompleks hormon-reseptor. Kompleks hormon reseptor ini akan berinteraksi dengan sebuah sekuens spesifik dari DNA dan interaksi ini

menyebabkan terjadinya modulasi dari ekspresi gen. Modulasi ini dapat berupa stimulasi ataupun inhibisi dari transkripsi gen-gen spesifik.²²

2.2.5. Regulasi umpan balik Hipotalamus-Hipofisis-Tiroid (HPT) pada Pasien Kritis

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. 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. Gangguan pada aksis HPT ini berhubungan dengan ekspresi mRNA TRH di nukleus paraventricular hipotalamus (PVN). Berkurangnya ekspresi mRNA TRH ini diduga disebabkan oleh penurunan kadar leptin dalam keadaan puasa. Disamping itu, peningkatan kadar sitokin proinflamasi, glukokortikoid endogen, dan glukagon yang umum ditemukan pada pasien kritis serta administrasi obat glukokortikoid dan dopaminergik dapat mensupresi sekresi TRH, respon kelenjar pituitari terhadap TRH, dan sekresi TSH. Pemberian *Tumor Necrotizing Factor* (TNF) α , *Interleukin* (IL)-6 dan *Interferon* (IFN) α pada manusia menyebabkan penurunan kadar TSH dan T3.^{23,24}



Gambar 5. Skema sumbu tiroid dalam kondisi sehat, penyakit kritis akut, dan penyakit kritis yang berkepanjangan²³

Kurang lebih 80% dari kadar T3 berasal dari konversi T4 oleh enzim deiodinase, berkurangnya kadar T4 total juga dapat disebabkan supresi pada aksis hipotalamus-pituitari-tiroid, gangguan dalam ambilan yodium, metabolisme perifer yang abnormal, atau berkurangnya kapasitas protein pembawa seperti *Thyroxine Binding Globulin* (TBG) atau karena obat seperti salisilat, fenitoin, furosemid dan karbamazepin.

Peningkatan metabolisme TBG oleh enzim elastase dan peningkatan kadar asam lemak yang tidak teresterifikasi yang akan bersaing dengan T4 untuk berikatan dengan TBG. Sehingga walaupun terjadi penurunan pada kadar T3 dan T4 total, namun kadar hormon bebas tetap dinilai normal atau sedikit rendah.²⁵

Berkurangnya fungsi tiroid juga dapat terjadi akibat efek sitokin IL-1 dan TNF- α dapat mengurangi ambilan iodida basal maupun yang dipengaruhi stimulasi TSH. Selain itu, IL-1, TNF- α , dan IFN- γ juga dapat menghambat sintesis

tiroglobulin sehingga mempengaruhi produksi hormon tiroid. Berkurangnya ekspresi tiroperoksidase juga dapat terjadi akibat adanya IL-1, IL-6, dan IFN- γ . IL-1, TNF- α , dan IFN- γ dapat pula menyebabkan berkurangnya sekresi T3.²⁶

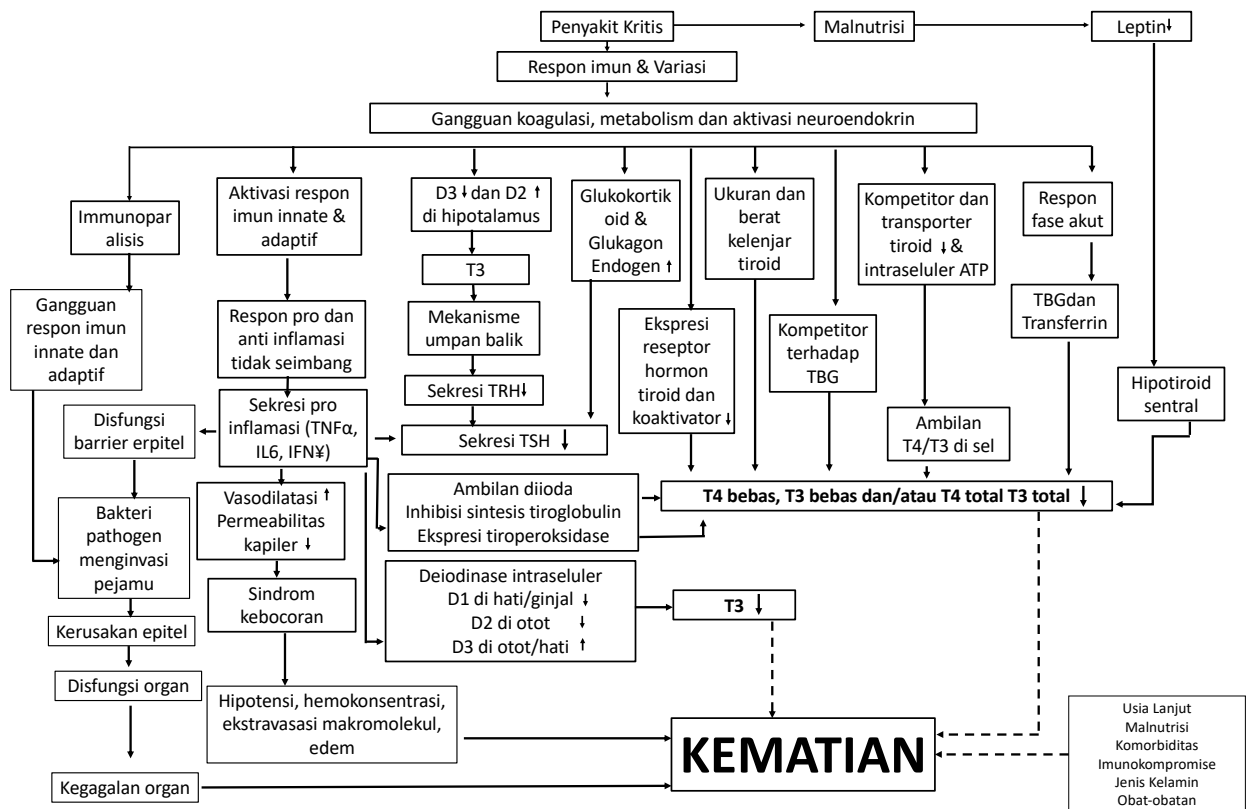
Selain kelainan pada kadar hormon tiroid, perubahan morfologis pada kelenjar tiroid juga ditemukan pada pasien penyakit kritis yang berat, hilangnya tiroid dan berkurangnya ukuran dan berat dari kelenjar.²⁶

Stres akut yang diakibatkan karena infark miokard atau pasien yang menjalani operasi abdomen dapat menyebabkan penurunan kadar T3, tercatat 2 jam setelah dimulai operasi. Serum T3 juga akan semakin menurun seiring perkembangan keparahan penyakit, perubahan ini ditunjukkan dalam korelasi yang dilaporkan antara penurunan serum T3 dan ukuran infark miokard, peningkatan serum kreatinin pada ginjal dan juga tingkat keparahan luka. Penurunan kadar hormon tiroid berkaitan dengan prognosis pasien yang dirawat di ICU, sensitivitas dan spesifisitas dalam memprediksi mortalitas masing-masing 75% untuk dan 80% untuk T4.²⁷

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori

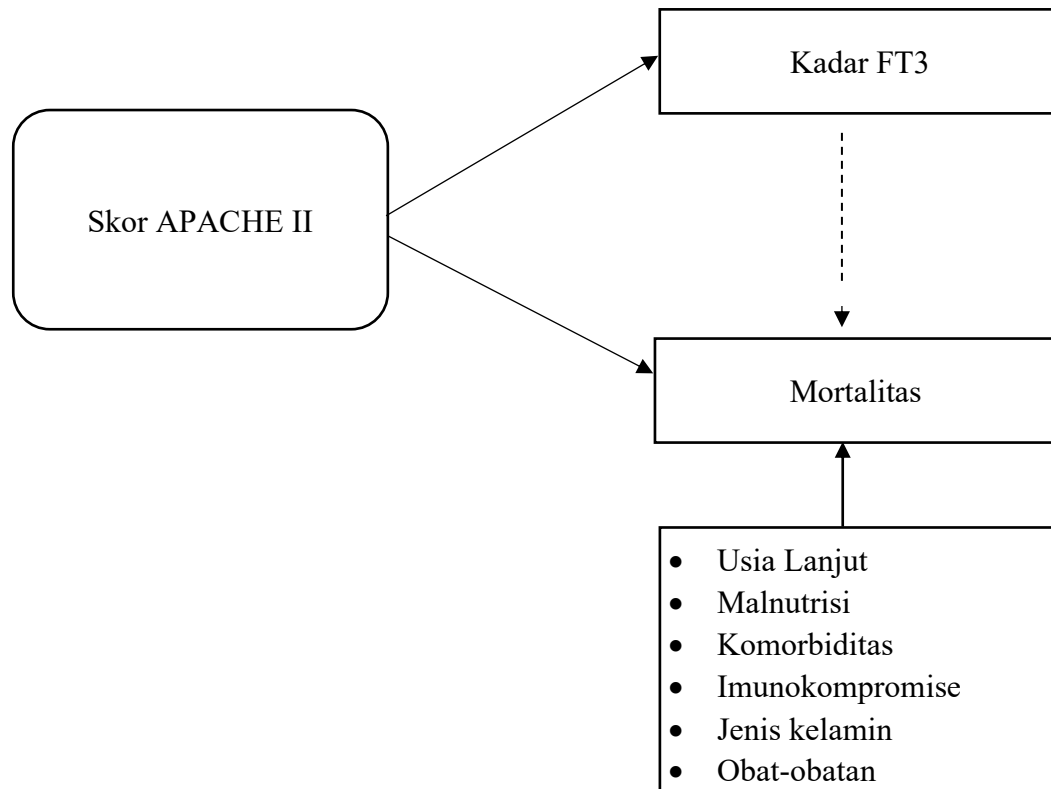


3.2 Kerangka Konsep

Variabel Independen : Skor APACHE II

Variabel Dependen : Kadar Triiodotironin Bebas dan Mortalitas

Variabel Random : Usia Lanjut, Malnutrisi, Komorbiditas, Imunokompromise, jenis kelamin, obat-obatan



3.3 Hipotesis Penelitian

1. Skor APACHE II yang tinggi berhubungan dengan mortalitas.
2. Kadar Triiodotironin bebas yang rendah berhubungan dengan mortalitas.
3. Skor APACHE II yang tinggi berhubungan dengan kadar triiodotironin bebas yang rendah.