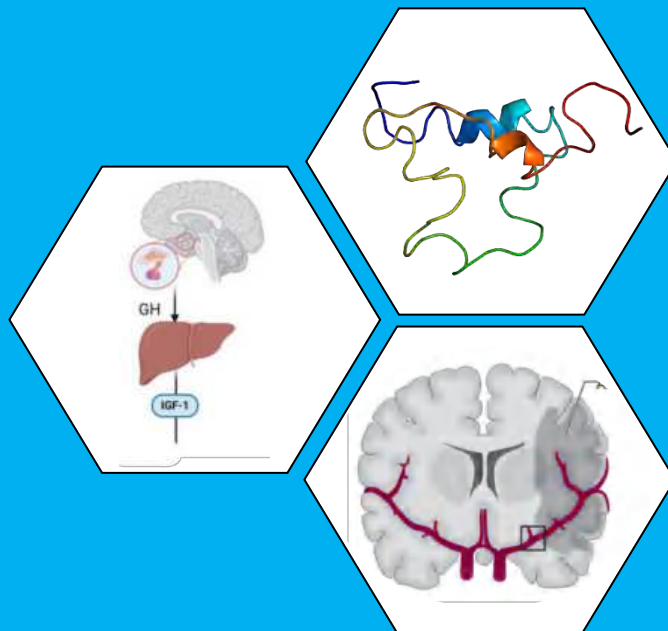


ANALISIS HUBUNGAN KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1* (IGF-1) SERUM TERHADAP SEVERITAS PASIEN STROKE ISKEMIK

CORRELATION ANALYSIS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) LEVEL ON SEVERITY IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS



**IRWANSYAH FITRI LATIF
C155202013**



**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2024**

Optimized using
trial version
www.balesio.com

ANALISIS HUBUNGAN KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1*
(IGF-1) SERUM TERHADAP SEVERITAS PASIEN STROKE ISKEMIK

Irwansyah Fitri Latif
C155202013



PEMBIMBING:

Prof. Dr.dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS
Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K)
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM

PENGUJI:

Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S(K), DFM
dr. Mochammad Erwin Rachman, M.Kes., Sp.S(K)

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2024**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

HALAMAN PENGAJUAN**ANALISIS HUBUNGAN KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1* (IGF-1)
SERUM TERHADAP SEVERITAS PASIEN STROKE ISKEMIK**

Tesis

Sebagai salah satu syarat mencapai gelar spesialis

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan oleh:

Irwansyah Fitri Latif
C155202013

Kepada

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2024**



HALAMAN PENGESAHAN TESIS

ANALISIS HUBUNGAN KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1* (IGF-1) SERUM TERHADAP SEVERITAS PASIEN STROKE ISKEMIK

Disusun dan diajukan oleh :

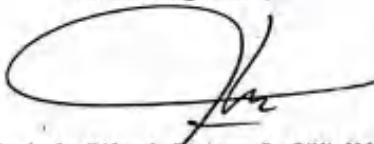
IRWANSYAH FITRI LATIF
NIM : C155202013

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 08 Januari 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi
Departemen Neurologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

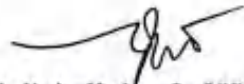
Mengesahkan:

Pembimbing Utama,



Prof. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS
NIP. 19640502 199103 2 001

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K)
NIP. 19621231 198903 2 048

Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



i.D. Sp. S(K), DFM
11 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "**ANALISIS HUBUNGAN KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1* (IGF-1) SERUM TERHADAP SEVERITAS PASIEN STROKE ISKEMIK**" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof. Dr.dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K) dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 08 Januari 2025



Irwansyah Fitri Latif

C155202013



UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama penulis memanjatkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunianya sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis meyakini bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, kesabaran, bantuan, bimbingan dan kerjasama dari berbagai pihak.

Dengan selesainya tesis ini, penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, diskusi dan arahan dari Prof. Dr.dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K) sebagai Pembimbing Pendamping I, dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai Pembimbing Pendamping II, Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S(K), DFM sebagai Penguji I, dan dr. Mochammad Erwin Rachman, M.Kes., Sp.S(K) sebagai Penguji II.

Dengan segala hormat, penulis ingin menyampaikan penghargaan dan rasa terima kasih yang setinggi-tingginya kepada Dr. dr. Ashari Bahar, M.Kes., Sp.N(K), FINS, FINA, serta dr. Wijoyo Halim, Sp.N. yang telah menjadi mentor yang dengan tulus memberikan bimbingan, ilmu, dan dedikasi yang tak ternilai selama proses penyusunan karya ilmiah ini. Selanjutnya penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Syafri.S.AMAK, dr.Muhammad Faruk Sp,B dan adinda Imam Hermansyah atas bantuan teknis selama penyusunan karya ilmiah ini.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh staf pengajar dan tenaga pendidik dari Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas hasanuddin yang memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi.

Ucapan terima kasih juga penulis ucapkan kepada keluarga besar Residen Neurologi FK-Unhas (Senior, Teman Angkatan dan Junior) yang telah membantu dan bekerjasama dengan baik selama penulis menempuh tahapan pendidikan. Tak lupa juga penulis ucapkan terima kasih kepada keluarga besar yang telah mendukung, memberi semangat dan motivasi yang tak ternilai selama penulis menjalani pendidikan.

Akhir kata, dengan segala kerendahan hati penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini dan kelancaran selama menjalani pendidikan.

Penulis

Irwansyah Fitri Latif



ABSTRAK

Latar belakang. Pemahaman kita mengenai patofisiologi stroke dan strategi pengobatannya telah sangat terbantu oleh penerapan biomarker di dalam bidang ini. *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1), sebuah neuroprotektan, adalah salah satu biomarker yang berpotensi untuk memprediksi hasil stroke. Penerapan biomarker dalam penelitian stroke telah secara signifikan meningkatkan pengetahuan kita tentang patogenesis stroke dan strategi terapeutik. Dengan sifat neuroprotektifnya, IGF-1 merupakan biomarker potensial untuk prediksi prognostik stroke.

Tujuan. Untuk mengetahui hubungan kadar IGF-1 serum dengan severitas pasien stroke iskemik.

Metode. Penelitian observasional analitik potong lintang ini melibatkan 61 pasien stroke iskemik akut dan 21 kontrol normal. Penelitian dilakukan selama bulan Oktober-November 2024 di beberapa rumah sakit di Makassar, Indonesia. Pengukuran kadar IGF-1 serum dan tingkat keparahan stroke dinilai berdasarkan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) dilakukan pada saat pasien masuk rumah sakit.

Hasil. Sebagian besar pasien stroke iskemik adalah laki-laki (54,8%) dengan median usia 56 (34-80) tahun. Sebagian besar sampel stroke iskemik akut mengalami stroke sedang hingga berat (NIHSS ≥ 5 : 51,6%). Kadar IGF-1 pada kelompok stroke secara signifikan lebih rendah daripada populasi normal pada usia yang sama ($p=0,019$). Tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar IGF-1 serum dan tingkat keparahan stroke pada saat masuk rumah sakit.

Kesimpulan. Kadar IGF-1 lebih rendah pada pasien stroke iskemik dibandingkan dengan populasi normal, dan tidak terdapat hubungan antara kadar IGF-1 serum dengan tingkat keparahan stroke saat masuk rumah sakit.

Kata kunci: Stroke iskemik akut, Severitas, IGF-1, NIHSS



ABSTRACT

Background. Our knowledge of the pathophysiology of stroke and its treatment strategies has greatly benefited from the application of biomarkers in the area. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), a neuroprotectant, is one likely biomarker for predicting the outcome of stroke. The application of biomarkers in stroke research has significantly improved our knowledge of stroke pathogenesis and therapeutic strategies. With its neuroprotective properties, IGF-1 is a potential biomarker for stroke prognostic prediction.

Objective. To determine the relationship of serum IGF-1 levels with the severity of ischemic stroke patients.

Methods. This cross-sectional study involved 61 acute ischemic stroke patients and 21 normal controls. The study was conducted during October-November 2024 at several hospitals in Makassar, Indonesia. Measurement of serum IGF-1 levels and stroke severity based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were performed at the time of admission.

Results. Most of the ischemic stroke patients were male (54.8%) with a median age of 56 (34-80) years. Most of the acute ischemic stroke samples had moderate to severe stroke (NIHSS ≥ 5 : 51.6%). IGF-1 levels in stroke group were significantly lower than the normal population of the same age ($p=0.019$). There was no significant relationship between serum IGF-1 levels and stroke severity at the time of admission.

Conclusion. IGF-1 levels are lower in ischemic stroke patients compared to the normal population, and there is no relationship between serum IGF-1 levels and stroke severity at the time of admission.

Keywords: Acute ischaemic stroke, Severity, IGF-1, NIHSS



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGANTAR.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN TESIS	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Hipotesis Penelitian.....	3
1.4. Tujuan Penelitian.....	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	4
1.6. Teori dan Desain Konseptual	4
BAB II METODOLOGI PENELITIAN	12
2.1. Desain Penelitian	12
2.2. Waktu dan Tempat Penelitian	12
2.3. Subjek Penelitian.....	12
2.4. Cara Kerja.....	13
2.5. Variabel Penelitian	15
2.6. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	15
2.7. Alur Penelitian	17
2.8. Analisis Data Penelitian.....	17
2.9. Etika dan Kelayakan Etik	18
BAB III PEMBAHASAN PENELITIAN	19
3.1. Sampel Penelitian.....	19
3.2. Hubungan antara IGF-1 dengan Severitas Stroke Iskemik	20



3.3. Hubungan Kadar IGF-1 dengan NIHSS	21
BAB IV PEMBAHASAN.....	22
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	25
DAFTAR PUSTAKA.....	26
LAMPIRAN.....	29



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Ilustrasi tiga penyebab utama iskemik otak	5
Gambar 2. Patogenesis stroke iskemik	6
Gambar 3. Regulasi efek yang dimediasi IGF-1 di seluruh tubuh	8
Gambar 4. Kerangka teori.....	10
Gambar 5. Kerangka konsep	11
Gambar 6. Alur penelitian	17
Gambar 7. Rerata kadar IGF-1 antar kelompok	20



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian	19
Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian	19
Tabel 3. Hubungan kadar IGF-1 dengan severitas stroke iskemik	20
Tabel 4. Hubungan kadar IGF-1 dengan NIHSS.....	21



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar skor NIHSS	29
Lampiran 2. Data analisa statistik	32
Lampiran 3. Rekomendasi izin etik penelitian	45



BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Secara global, pada tahun 2019 sekitar 12,23 juta orang mengalami insiden stroke. Diperkirakan satu dari empat orang usia >25 tahun mengalami stroke dalam masa hidupnya. Stroke iskemik merupakan bentuk yang paling umum karena menyumbang 62% dari semua kejadian stroke. Saat ini, sekitar 77 juta orang di seluruh dunia hidup dengan riwayat stroke. Angka mortalitas stroke secara global mencapai 3.3 juta orang tiap tahunnya. Berdasarkan data tersebut, stroke menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian terbanyak di dunia (Feigin, 2022; GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021).

Di Indonesia, berdasarkan laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi stroke berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk usia ≥ 15 tahun sebesar 10.9% atau diperkirakan sebanyak 2.1 juta orang. Provinsi Kalimantan Timur (14,7%) dan DI Yogyakarta (14,6%) merupakan provinsi dengan prevalensi tertinggi stroke di Indonesia. Berdasarkan kelompok umur, kejadian penyakit stroke terjadi lebih banyak pada kelompok umur 55-64 tahun (33,393) dan proporsi penderita stroke paling sedikit adalah pada kelompok umur 15-24 tahun. Laki-laki dan perempuan memiliki proporsi kejadian stroke yang hampir sama. Sebagian besar penduduk yang terkena stroke memiliki pendidikan tamat SD (29,5%). Hal ini sama dengan karakteristik penyakit tidak menular lainnya. Sebagian besar penderita stroke juga tinggal di daerah perkotaan (63.9%), sedangkan yang tinggal di pedesaan sebesar 36,1% (Pusdatin, 2019).

Stroke merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada populasi umum, sering kali menyebabkan kecacatan yang parah dan biaya perawatan kesehatan yang tinggi. Luaran setelah stroke iskemik bergantung pada interaksi kompleks dari berbagai faktor yang berkontribusi terhadap hasil luaran yang memuaskan ataupun buruk. Saat ini, upaya untuk mengurangi waktu antara timbulnya iskemik dengan reperfusi aliran darah (dengan intervensi farmakologis dan/atau bedah) adalah kunci untuk menghasilkan luaran yang baik pada pasien stroke (Hayes, 2021; Harris, 2018).

Mekanisme stroke iskemik dapat dibagi lagi menjadi tiga mekanisme yang berbeda: trombotik, emboli, dan penurunan perfusi atau aliran darah di area otak (Velez, 2020). Pada kondisi terjadinya hipoperfusi serebrovaskular akibat ketiga mekanisme tersebut, suplai darah terhenti yang menyebabkan penurunan energi (ATP), nutrisi, dan suplai oksigen ke daerah otak yang terkena. Akibatnya, terjadi



ketidakseimbangan ion kalsium, natrium, dan kalium, adhesi, aktivasi AMPK, dan penghambatan aktivasi mTOR. Ini menghasilkan akumulasi kalsium dan kemudian toksisitas, peradangan saraf, stres oksidatif, apoptosis, dan g-masing terjadi secara terpisah dan saling mendukung satu sama lain, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel (Slaudeen, 2024).

Setelah terjadi stroke iskemik, neuron akan kekurangan oksigen dan energi sehingga memberikan efek yang merugikan. Hal ini akan menyebabkan terjadinya proses yang mengarahkan pada terjadinya kematian sel, yaitu : 1) proses eksitotoksitas, 2) stres oksidatif dan nitratif, 3) inflamasi dan 4) apoptosis. Semua proses ini dapat merusak neuron, glia, dan sel endotel, dan semuanya saling berhubungan yang mana akan berakhir pada destruksi neuronal (Kurniawan M, et al., 2017)

Etiopatogenesis stroke sangat kompleks dan multifaktorial, dan ada potensi yang signifikan untuk meningkatkan perawatan akut dan pemulihan jangka panjang dari pasien-pasien ini. Bidang penelitian yang patut diperhatikan ialah mengenai bagaimana stroke iskemik dipengaruhi oleh atau memengaruhi parameter endokrinologis (Aberg, 2011). Biomarker yang dapat diukur dengan cepat untuk memprediksi perkembangan penyakit, hasil dan kematian sangat penting untuk perawatan yang optimal dan alokasi sumber daya perawatan kesehatan. Identifikasi yang cepat dari pasien stroke yang berisiko tinggi untuk intervensi hasil yang merugikan dapat ditargetkan kepada mereka yang paling mungkin mendapatkan manfaat (Tang, 2014).

Penggunaan biomarker yang meluas di bidang stroke telah memberikan dampak yang besar dalam pemahaman kita mengenai patofisiologi stroke dan pendekatan pengobatan. Salah satu biomarker yang menjanjikan dalam memprediksi prognosis stroke ialah *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1) (Shaheen, 2018). IGF-1, juga dikenal sebagai Somatomedin C, merupakan hormon polipeptida rantai tunggal yang terdiri dari 70 asam amino yang terutama diproduksi dan disekresikan oleh hepatosit ke dalam aliran darah, di mana ia memberikan efek di seluruh sistem dan pelepasannya diatur secara ketat oleh sistem somatotropik (Hayes, 2021). Hormon ini memiliki homolog dengan proinsulin. IGF-1 memiliki peran penting dalam perkembangan, diferensiasi sel, plastisitas, dan kelangsungan hidup sistem saraf. IGF-1 memberikan efek neuroprotektif pada substansia alba dan grisea di bawah kondisi kerusakan yang berbeda. Hormon ini memainkan peran penting dalam neuro dan sinaptogenesis dan tampaknya memiliki efek inhibisi pada proses apoptosis (Shaheen, 2018)

Kadar endogen IGF-1 serum (s-IGF-I) dimodulasi oleh berbagai faktor pada manusia. Kadar s-IGF-I menurun dengan bertambahnya usia dan kurangnya olahraga dan pada subjek dengan sindrom metabolik. Terutama, usia, sindrom metabolik, dan tingkat olahraga yang rendah telah dikaitkan dengan risiko stroke iskemik serebral. Bahkan setelah mengoreksi perancu tersebut, tingkat s-IGF-I yang rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke, yang menyiratkan peran protektif



proses cedera otak iskemik (Aberg, 2011; Benarroch, 2012). IGF-1 bertindak terutama sebagai faktor trofik yang memiliki efek stimulasi pada sistem saraf yang sedang berkembang maupun sistem saraf yang matang. IGF-1 mendorong proliferasi, *survival*, dan diferensiasi prekursor sinaptogenesis dan plastisitas sinaptik; memberikan efek mengatur metabolisme. Banyak dari fungsi-fungsi ini melibatkan

PI3K/AKT dan RAS/ERK kanonik dalam kasus IGF1 dan insulin, dan jalur fosforilasi lainnya dalam kasus IGF2 (Benarroch, 2012; Fernandez, 2012).

Terdapat banyak bukti eksperimental bahwa insulin dan IGF memberikan efek Neuroprotektan. Baik insulin dan IGF1 mengaktifkan jalur prosurvival PI3K-AKT, yang melindungi dari apoptosis dengan menonaktifkan protein dari mesin apoptosis seperti anggota keluarga Bcl-2 Bad, glikogen sintase 3 kinase (GS3K), dan keluarga aktivator transkripsi Fork head box O. IGF1 juga meningkatkan pembersihan Ab dan memblokir aksi sitokin proinflamasi dan memiliki peran pelindung saraf pada model tikus transgenik penyakit Alzheimer. Dalam kultur sel mamalia, aktivasi jalur IGF1/AKT melindungi neuron dari toksisitas yang dimediasi poliglutamin; ini melibatkan fosforilasi huntingtin oleh AKT dan pembersihannya oleh autofagi (Benarroch, 2012; Bhalla, 2022).

IGF-1 meningkatkan aliran darah melalui vasodilatasi yang dimediasi oleh oksida nitrat dan meningkatkan survival dan fungsi sawar darah otak dan pembuluh serebrovaskular. Pemberian IGF-1 eksogen pada orang dewasa yang sehat terbukti mampu meningkatkan aliran darah yang dapat berdampak pada reperfusi dan aliran darah otak setelah stroke iskemik. IGF-1 juga mengurangi disfungsi endotel dengan mengubah stabilitas plak, menghambat apoptosis sel endotel, dan menginduksi pelepasan sitokin anti-inflamasi (Hayes, 2021).

Mengingat sifat neuroprotektif dari IGF-1, maka hormon ini menjadi perhatian khusus dalam hal biomarker darah prognostik pada stroke (Armbrust, 2017). Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa kadar insulin-like growth factor 1 (IGF-1) pada saat terjadinya serangan berkorelasi positif dengan hasil yang menguntungkan (Hayes, 2021). Dalam studi klinis, menunjukkan bahwa kadar IGF-1 serum yang tinggi setelah onset stroke iskemik dikaitkan dengan pemulihan neurologis dan hasil fungsional yang lebih baik (Tang, 2014). Diketahui bahwa kadar IGF-1 dalam serum berbanding terbalik dengan defisit neurologis setelah stroke. Pasien yang selamat dari stroke akut (<6 bulan setelah cedera) dengan luaran yang baik pada skala mRS juga menunjukkan tingkat serum IGF-1 yang lebih tinggi secara signifikan bila dibandingkan dengan individu dengan luaran stroke yang buruk (Hayes, 2021). Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai analisis hubungan kadar IGF-1 terhadap severitas pada pasien stroke iskemik.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan kadar IGF-1 serum dengan severitas pasien stroke iskemik?



elitian

inggi kadar IGF-1 serum makin ringan severitas pada pasien nik akut.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Menganalisis hubungan kadar IGF-1 terhadap severitas pada pasien stroke iskemik.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar IGF-1 pada pasien stroke iskemik akut pada awal admisi.
2. Mengukur kadar IGF-1 pada individu sehat
3. Membandingkan kadar IGF-1 stroke iskemik akut dengan kelompok individu sehat
4. Mengukur severitas pasien stroke iskemik akut menggunakan NIHSS saat awal admisi
5. Menentukan korelasi kadar IGF-1 dengan severitas pasien stroke iskemik akut berdasarkan NIHSS

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan kontribusi pengetahuan di bidang neurologi mengenai kadar IGF-1 serum sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemik akut

1.5.2. Manfaat Aplikatif

Diharapkan dapat menjadi acuan dan diaplikasikan dalam praktek klinis dalam menentukan luaran stroke iskemik akut.

1.5.3. Manfaat Metodologi

Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait IGF-1 serum terhadap luaran klinis pada stroke iskemik akut.

1.6. Teori dan Desain Konseptual

1.6.1. Mekanisme Stroke Iskemik dan Kaskade Kematian Sel

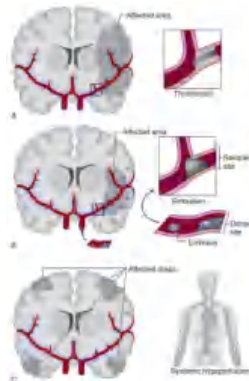
Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Stroke 2019 mendefinisikan stroke iskemik sebagai manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medulla spinalis, dan retina baik sebagian atau menyeluruh yang menetap selama ≥ 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah. Stroke yang disebabkan oleh infark (dibuktikan melalui pemeriksaan radiologi, patologi, atau bukti lain yang menunjukkan iskemik otak, medulla spinalis, atau retina) disebut stroke iskemik.

Mekanisme stroke iskemik dapat dibagi lagi menjadi tiga mekanisme yang emboli, dan penurunan perfusi atau aliran darah di area otak.



pada penyumbatan aliran darah akibat proses oklusi lokal pada lumen pembuluh darah oleh adanya kerusakan pada dinding pembuluh karena pembentukan klot yang bertumpuk. Emboli mengacu pada gumpalan darah yang terbentuk dari tempat lain dalam vaskular lalu mengoklusi aliran darah. Emboli umumnya berasal dari proksimal, paling sering dari vena darah mayor, seperti aorta, arteri karotis, arteri vertebralis,

dan vena sistemik. Sedangkan pada kondisi hipoperfusi sistemik, menyebabkan menurunnya aliran ke jaringan otak sehingga mengakibatkan kerusakan otak secara difus dan bilateral. Penyebab utama yaitu kegagalan pompa jantung, seperti pada infark miokardium atau aritmia dan hipotensi sistemik akibat perdarahan atau hipovolemia (Caplan, 2016; Velez, 2020).

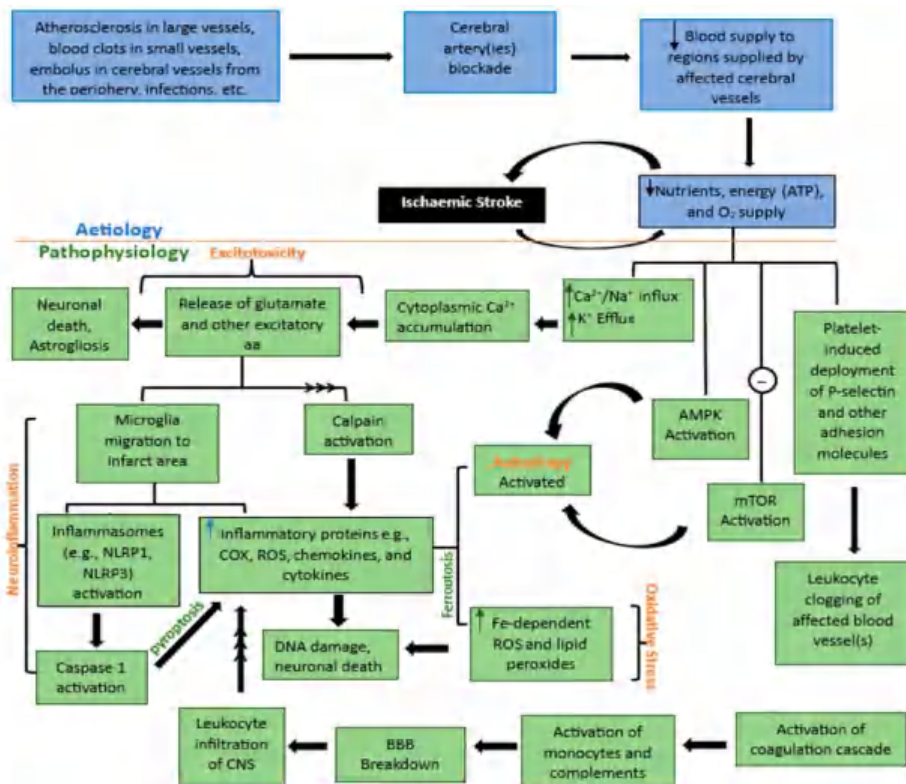


Gambar 1. Ilustrasi tiga penyebab utama iskemik otak (Caplan, 2016).

Trombosis: (A) gambar sisipan menunjukkan trombus dalam arteri aterosklerosis yang menyebabkan infark otak. Embolisme: (B) trombus yang berasal dari sumber donor beremboli ke lokasi penerima (ditunjukkan pada sisipan) yang menyebabkan infark otak emboli, dan (C) hipoperfusi sistemik. Infark berada di daerah zona perbatasan.

Akibat dari trombosis dan emboli pada vaskular otak atau penurunan perfusi otak menyebabkan kerusakan jaringan yang sementara atau permanen. Luasnya kerusakan otak tergantung dari lokasi dan durasi dari perfusi buruk dan kemampuan pembuluh darah kolateral untuk memberikan perfusi pada jaringan otak yang terancam. Pada fase kronis, jaringan parut glial terbentuk dan makrofag secara bertahap memfagositosis debris jaringan nekrosis pada area infark, yang menyebabkan penurunan volume otak pada jaringan yang mengalami infark atau menyebabkan formasi kavitas (Caplan, 2016; Velez, 2020). Sebagian besar pemulihan pada kasus stroke disebabkan oleh neuroplastisitas (yaitu, kemampuan untuk memanfaatkan jalur alternatif untuk menggantikan jalur yang hilang akibat stroke). Plastisitas ini mungkin melibatkan pertumbuhan lokal, sinaptogenesis atau terbatas pada penguatan transmisi pada sinapsis yang ada (Benarroch, 2012; Dyer, 2016).





Gambar 2. Patogenesis Stroke Iskemik

aa= Amino acids, Fe = Iron, ATP = Adenosine triphosphate, Ca^{2+} = Calcium ions, Na^{+} = Sodium ions, potassium ion = K^{+} , COX = Cyclooxygenase enzyme, ROS = Reactive oxygen species, AMPK = Adenosine monophosphate-activated protein kinase, mTOR =mammalian target of rapamycin.

1.6.2. *Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)*

a. Gambaran umum

IGF-1, juga dikenal sebagai somatomedin C, adalah polipeptida 70 asam amino yang terutama diproduksi dan disekresikan oleh hepatosit ke dalam aliran darah, di mana ia memberikan efek di seluruh sistem organ (Gambar 2). Ekspresi dan pelepasannya diatur secara ketat oleh sistem somatotropik. Pelepasan hormon pertumbuhan dari kelenjar hipofisis anterior mengaktifkan pensinyalan reseptor hormon pertumbuhan pada hepatosit sehingga meningkatkan transkripsi dan translasi IGF-1 di bagian hilir. Hampir 75% IGF-1 dalam sirkulasi diproduksi dan dilepaskan oleh hepatosit yang responsif terhadap GH ini. Sirkulasi IGF-1 mampu

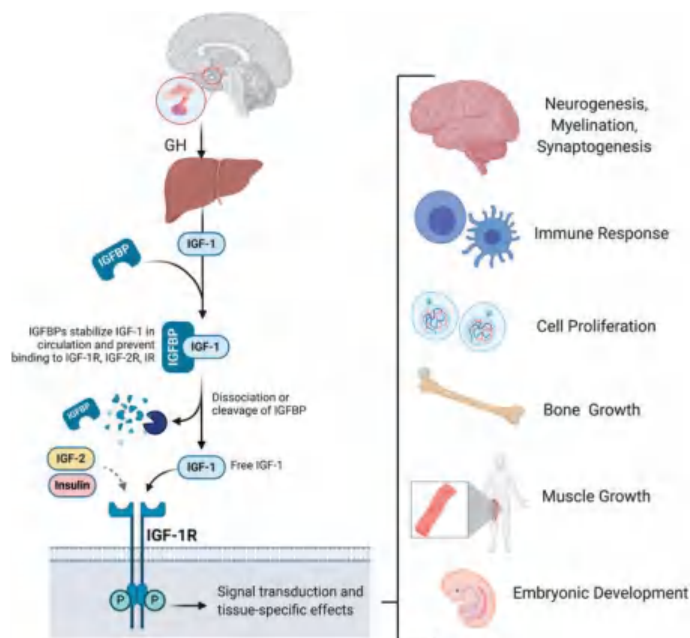


otak untuk mengatur sejumlah sel di dalam otak. IGF-1 yang bersirkulasi diikat oleh protein pengikat faktor pertumbuhan seperti IGFBP-3, yang memodulasi ketersediaan hayati, paruh, dan mencegah pengikatan non-spesifik pada reseptor as oleh Gambar 2) (Hayes, 2021; Allard, 2018).

Beberapa jaringan, termasuk gonad, otot, dan otak, juga mengekspresikan dan melepaskan IGF-1 secara lokal di mana ia bekerja secara parakrin dan autokrin. Di dalam otak, IGF-1 disintesis oleh neuron dan sel glial penunjang. Terlepas dari jaringan atau asalnya, IGF-1 utamanya bertindak sebagai agonis reseptor *insulin like growth factor-1* (IGF-1R), yang ditemukan di semua jenis sel utama di seluruh tubuh, termasuk berbagai sel di dalam otak. IGF-1R juga dapat diaktifkan oleh IGF-2 dan insulin, karena ligan-ligan ini secara struktural homolog dengan IGF-1. Demikian pula, IGF-1 menunjukkan afinitas yang lemah terhadap reseptor insulin (IR) serta afinitas terhadap reseptor hibrida IGF-1R / IR. Meskipun ada *crosstalk* antara reseptor dan ligan ini, efek fungsional yang dikaitkan dengan setiap sinyal bervariasi. IGF-2 terutama berfungsi selama masa gestasi dan pertumbuhan embrio di dalam otot dan pembuluh darah, dan tidak dikontrol secara ketat oleh sekresi hormon pertumbuhan. Sekresi dan efek insulin dimodulasi oleh hormon pertumbuhan sepanjang masa hidup, meskipun fungsi insulin sebagian besar terkait dengan metabolisme dan penginderaan nutrisi. IGF-1 memiliki banyak fungsi pleiotropik dan diekspresikan selama periode pasca-kelahiran dan di masa dewasa. Pentingnya IGF-1 dan aktivasi IGF-1R telah didokumentasikan dalam perkembangan embrio yang sesuai, mielinisasi, pembentukan sinapsis, pengembangan sistem saraf, neurogenesis, dan neurotransmisi (Gambar 2) (Hayes, 2021; Wrigley, 2017).

Serupa dengan faktor pertumbuhan lainnya, IGF-1 juga merupakan faktor anti apoptosis yang sangat kuat untuk sel eukariotik dan dikenal sebagai pelindung saraf dalam inflamasi. Secara keseluruhan, melalui berbagai tindakan pro-survival di otak, IGF-1 memiliki kapasitas untuk mengurangi kerusakan jaringan yang disebabkan oleh iskemia dan reperfusi (Hayes, 2021).





Gambar 3. Regulasi efek yang dimediasi IGF-1 di seluruh tubuh (Hayes, 2021)

(Kiri) Pensinyalan IGF-1 diatur secara ketat oleh kontrol hormon pertumbuhan terhadap produksi dan pelepasan IGF-1 hepatositik, pengikatan dan disosiasi IGFBP dalam sirkulasi, dan reseptor selektifnya, IGF-1R. (Kanan) Efek IGF-1 yang diketahui dalam jaringan di seluruh tubuh

b. Fungsi IGF-1 pada Jaringan Otak

IGF-1 bekerja selama semua fase utama perkembangan otak; IGF-1R diekspresikan di lempeng dasar ventral sebelum pembentukan otak, dan di neokorteks, hipokampus, otak kecil, hipotalamus, batang otak, dan sumsum tulang belakang selama tahap perkembangan selanjutnya. IGF-1 mendorong proliferasi sel prekursor saraf; bertindak sebagai sinyal prosurvival untuk perkembangan neuron; dan memfasilitasi langkah-langkah selanjutnya dari diferensiasi neuron, dan sinaptogenesis serta pembentukan jaringan di hipokampus, neokorteks, dan bola penciuman. Pensinyalan IGF-1 juga terlibat dalam pembentukan organ sensorik mata dan telinga serta mendorong pematangan astrosit dan oligodendrosit. IGF-1 juga memodulasi neurogenesis dan angiogenesis pada hipokampus dewasa. Insulin seperti IGF-1 mendorong sinaptogenesis dan astrogenesis. IGF-2, bersama dengan oligodendrogenesis (Benarroch, 2012; Dyer, 2016).



1.6.3. Hubungan IGF Terhadap Severitas dan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut

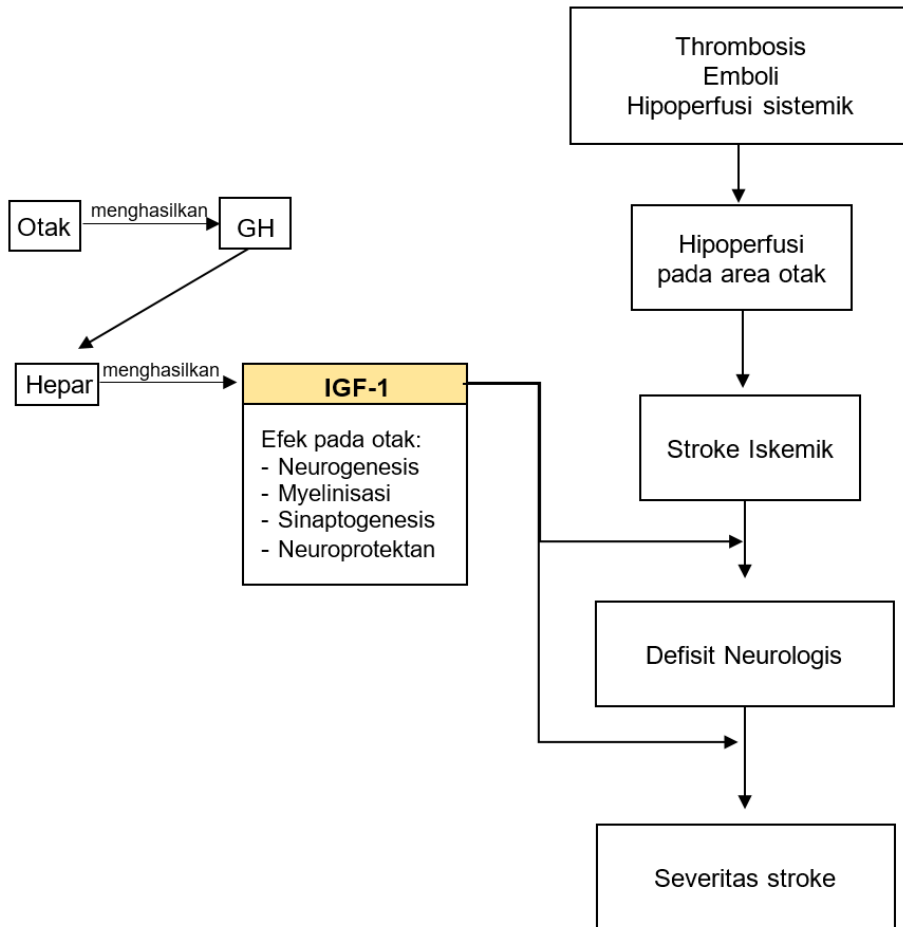
Ketika kadar IGF-1 yang bersirkulasi berada di dalam kuartil atau kuintil terendah, risiko stroke iskemik meningkat lebih dari 2,5 kali lipat. Asosiasi tampak paling kuat untuk individu diabetes dan obesitas, diantaranya peningkatan 1 SD dalam kadar IGF-1 (60 ng/mL) dikaitkan dengan risiko stroke iskemik yang hampir 60% lebih rendah pada penderita diabetes dan 50% lebih rendah risiko stroke iskemik untuk orang-orang dengan *waist to hip ratio* pada kuartil rasio teratas (Saber, 2017).

Selain berdampak pada risiko stroke, kadar IGF-1 dapat memengaruhi angka kematian, tingkat kerusakan, dan pemulihan pasien stroke. Angka kematian setelah stroke dipengaruhi oleh berbagai kondisi intrinsik dan ekstrinsik, seperti usia, etnis, komorbiditas, keterlambatan intervensi medis, dan panjang/luas kekurangan oksigen dalam jaringan. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa individu dengan kadar IGF-1 yang lebih tinggi pada saat masuk rumah sakit telah mengurangi mortalitas langsung, sementara pasien dengan kadar IGF-1 yang lebih rendah mengalami peningkatan mortalitas secara signifikan (Tang, 2014; Aberg, 2020). Temuan ini melampaui mortalitas langsung, karena tingkat kelangsungan hidup terus meningkat 90 hari setelah kejadian ketika kadar IGF-1 lebih tinggi dari 75 ng/mL. Titik waktu berikutnya tidak dinilai dalam penelitian ini, namun perbedaan kelangsungan hidup kumulatif pada 90 hari masih cukup jelas (De Smedt, 2011).

Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa pada penderita stroke iskemik kronis, kadar IGF-1 dalam sirkulasi 3 bulan setelah stroke tidak berhubungan dengan perubahan mortalitas 7 tahun kemudian, dan juga tidak berhubungan dengan peningkatan risiko stroke berulang (Aberg, 2020). Penurunan progresif dalam sirkulasi IGF-1 selama minggu pertama setelah stroke telah terbukti menjadi prediktor hasil yang menguntungkan, termasuk lama rawat inap yang lebih pendek dan kemandirian yang lebih besar pada bulan ke-1 (Mattlage, 2016).

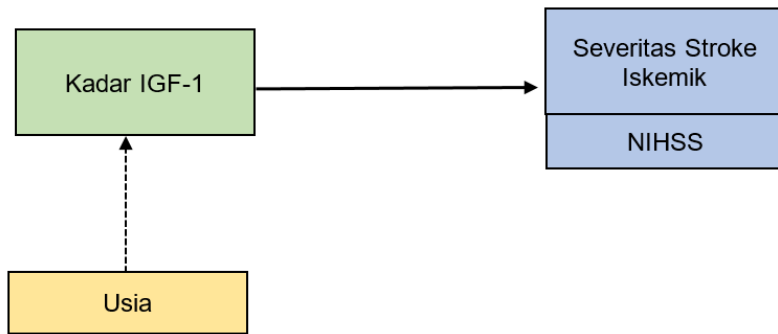


Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka teori dari dan kerangka konsep penelitian ini



Gambar 4. Kerangka Teori





Keterangan:

Variabel Independen
Variabel dependen
Variabel perancu

Gambar 5. Kerangka Konsep

