

TESIS

HUBUNGAN KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1* PADA RESPONS TERAPI KANKER PARU JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL

RELATIONSHIP OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR -1 LEVELS IN NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA RESPONSE THERAPY



Penulis :

Fuadah Handayani
C 185 211 009

Pembimbing :

Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P (K), Sp.PD,K-P
dr. Bulkis Natsir. Sp.P (K)



**PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN
RESPIRASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSTAS HASANUDDIN
2025**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1*
DENGAN RESPONS TERAPI KANKER PARU JENIS KARSINOMA
BUKAN SEL KECIL**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

Fuadah Handayani
C 185 211 009

Kepada

**PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
DEPARTMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSTAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2025**

**RELATIONSHIP OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR -1 LEVELS IN
NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA RESPONSE THERAPY**

Thesis

As one of the requirements for achieving Specialist degree

Pulmonology and Respiratory Medicine Specialist Program

Prepared and submitted by:

Fuadah Handayani
C 185 211 009

To

**Pulmonology and Respiratory Medicine Specialist Program
Department of Pulmonology and Respiratory Medicine
Faculty of Medicine Hasanuddin University
Makassar
2025**

TESIS

**HUBUNGAN KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1* PADA
RESPONS TERAPI KANKER PARU JENIS KARSINOMA BUKAN
SEL KECIL**

FUADAH HANDAYANI

C185211009

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

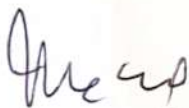
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 4 Agustus 2025

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



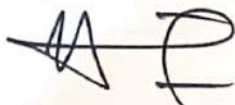
Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, KP, Sp.P (K)
NIP. 197506132008121002

Pembimbing Pendamping



dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K)
NIP. 198501262010012017

Ketua Program Studi Pulmonologi
dan Kedokteran Respirasi



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), M.HPE
NIP. 197206172000122001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "**Hubungan Antara Kadar *Insulin-Like Growth Factor-1* dengan Respons Terapi Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil**" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P (K), Sp.PD,K-P** sebagai pembimbing utama dan **dr. Bulkis Natsir, Sp.P (K)** sebagai pembimbing pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. 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 dikemudian 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, Agustus 2025



dr. Fuadah Handayani
NIM C185211009

PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap I pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P (K), Sp.PD, K-P.** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan penelitian ini.
2. **dr. Bulkis Natsir, Sp.P (K)** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan penelitian ini.
3. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kepada **dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR, Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P (K), dan Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp.P (K).** sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemu memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

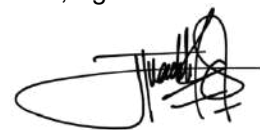
Perkenankan saya menyampaikan penghargaan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A** selaku Rektor UNHAS sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Pendidikan di Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc,** selaku Rektor UNHAS saat ini.
2. **Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS saat ini
3. dan **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. **dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

5. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISR, MHPE.**, sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P (K)** sebagai Sekretaris Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
7. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri Sp.PD, (K-P), Sp.P(K), Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K), Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P, Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K), FAPSR, dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K), dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed, Sp.P dan dr. Sitti Munawwarah, Sp.P** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS.
8. Rasa hormat dan ucapan terima kasih setinggi-tingginya kepada kedua orang tua Ir. Aliyullah Tajo, M.T. dan Syamsiar S.T., suami tercinta Sahir Bayaan, S.T., M.Si., dan putra dan putri tersayang Sitti Qanita Shidqiyah Bayaan, Sitti Qaireen Shabihah Bayaan, dan Shakeel Fuzail Bayaan serta saudara/saudariku yang senantiasa tidak henti-hentinya mendukung serta mendoakan.
9. Teman-teman seangkatan Manusia Hebat periode Juli 2021, yang selalu memberikan semangat selama pendidikan termasuk selama proses penyelesaian tesis ini.
10. Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
11. Kepada kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Aamin YRA.

Makassar, Agustus 2025



Penulis

ABSTRAK

Fuadah Handayani **Hubungan antara Kadar *Insulin-Like Growth Factor-1* dengan Respons Terapi Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil**
(dibimbing oleh Harun Iskandar, Bulkis Natsir)

LATAR BELAKANG : Kanker paru mencakup semua penyakit keganasan di paru yang berasal dari parenkim paru. Data laporan Statistik Kanker Global tahun 2022 memperkirakan terdapat 2,4 juta kasus baru kanker paru yang terdiagnosis secara global. Kanker paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di dunia dengan angka kematian sebanyak 18,7%. Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) mewakili sekitar 85% dari semua kasus kanker paru. Kadar *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) yang meningkat telah dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan resistensi terhadap terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara kadar IGF-1 serum dengan respons terapi pada pasien KPKBSK.

METODE : Penelitian observasional analitik dengan metode *cross sectional* dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, pada bulan September 2024 hingga Februari 2025 melibatkan pasien dengan diagnosis KPKBSK dan telah dikonfirmasi secara histopatologis serta memberikan persetujuan tertulis untuk berpartisipasi. Pasien dengan keganasan lain dikeluarkan dari penelitian ini. Kadar IGF-1 serum diukur menggunakan metode ELISA, dan respons terapi dievaluasi berdasarkan kriteria RECIST. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji *Chi-square* dan kurva ROC melalui perangkat lunak SPSS.

HASIL :Sebanyak 80 pasien yang diteliti, mayoritas berusia antara 45–60 tahun, dengan 90% memiliki riwayat pajanan asap rokok, dan adenokarsinoma merupakan jenis histologi terbanyak (46,3%). Kadar IGF-1 yang tinggi berhubungan secara signifikan dengan progresivitas penyakit (OR = 3,84; $p = 0,02$), dengan 35% pasien menunjukkan progresi. Analisis ROC menunjukkan nilai ambang IGF-1 sebesar 3115,22 dengan sensitivitas 84% dan spesifisitas 83%. Kadar IGF-1 yang tinggi juga secara signifikan berkaitan dengan kejadian metastasis jauh (OR = 3,86; $p = 0,028$).

KESIMPULAN : Kadar IGF-1 serum yang tinggi dapat berperan sebagai biomarker prediktif terhadap respons terapi dan metastasis pada pasien KPKBSK.

KATA KUNCI : Kanker Paru, Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil, IGF-1, Respons Terapi, Serum.

ABSTRACT

Fuadah Handayani **Relationship of Insulin-Like Growth Factor -1 Levels in Non Small Cell Lung Carcinoma Response Therapy** (supervised by oleh Harun Iskandar, Bulkis Natsir)

BACKGROUND : Lung cancer encompasses all malignant diseases of the lung originating from the lung parenchyma. According to the Global Cancer Observatory report in 2022, an estimated 2.4 million new cases of lung cancer were diagnosed worldwide. Lung cancer remains the leading cause of cancer-related death globally, accounting for 18.7% of all cancer deaths. Non-small cell lung cancer (NSCLC) represents approximately 85% of all lung cancer cases. Elevated levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) have been associated with poor prognosis and resistance to therapy. This study aimed to evaluate the relationship between serum IGF-1 levels and treatment response in patients with NSCLC.

METHODS: A cross-sectional observational study was conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, from September 2024 to February 2025, involving newly diagnosed, histopathologically confirmed NSCLC patients who provided informed consent. Patients with other malignancies were excluded. Serum IGF-1 was measured using ELISA, and treatment response was evaluated using RECIST criteria. Statistical analysis with Chi-square tests and ROC curves was performed using SPSS.

RESULTS: Among 80 patients, mostly aged 45–60 years, 90% had a history of cigarette smoke exposure, and adenocarcinoma was the most common histology (46.3%). High IGF-1 levels were significantly associated with disease progression (OR = 3.84, $p = 0.02$), with 35% of patients showing progression. ROC analysis identified an IGF-1 cut-off value of 3115.22, yielding 84% sensitivity and 83% specificity. Elevated IGF-1 was also significantly linked to distant metastasis (OR = 3.86, $p = 0.028$).

CONCLUSION : These findings suggest that high serum IGF-1 levels may serve as a predictive biomarker for response therapy and metastasis in NSCLC.

KEYWORDS : Lung cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, IGF-1, Response Therapy, Serum.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
PRAKATA.....	vi
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.4. Hipotesis Penelitian	3
1.5. Manfaat Penelitian	3
BAB II METODE PENELITIAN	4
2.1. Populasi Studi	4
2.2. Metode Penelitian	4
2.3. Pengumpulan Data.....	4
2.4. Kerangka Teori.....	5
2.5. Kerangka Konsep.....	6
2.6. Analisis Statistik	6
2.7. Izin Etik Penelitian	7
2.8. Alur Penelitian	7
2.9. Definisi Operasional	8
BAB III HASIL PENELITIAN	10
3.1. Karakteristik Subjek Penelitian	10
3.2. Hubungan Karakteristik Pasien KPKBSK dengan Jenis Histopatologi.....	12
3.3. Hubungan Karakteristik Pasien KPKBSK dengan RECIST Pasien KPKBSK	13
3.4. Hubungan Kadar IGF-1 dengan Jenis Histopatologi KPKBSK.....	15
3.5. Hubungan Kadar IGF-1 dengan Respons Terapi pada Pasien KPKBSK	15
3.6. Hubungan Kadar IGF-1 pada Kejadian Metastasis	17
BAB IV PEMBAHASAN	18
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	18
4.2. Hubungan Karakteristik Pasien KPKBSK dengan Jenis Histopatologi	19
4.3. Hubungan Karakteristik Pasien KPKBSK dengan RECIST Pasien KPKBSK	20
4.4. Hubungan Kadar IGF-1 dengan Jenis Histopatologi KPKBSK.....	21

4.5	Hubungan Kadar IGF-1 dengan Respons Terapi pada Pasien KPKBSK	21
4.6	Hubungan Kadar IGF-1 pada Kejadian Metastasis	22
BAB V KESIMPULAN		
	Kesimpulan	24
DAFTAR PUSTAKA		25

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka teori	5
Gambar 2. Kerangka kerangka konsep.....	6
Gambar 3. Alur penelitian dan pengumpulan data	7
Gambar 4. Kurva ROC Kadar IGF-1	16

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Karakteristik Subjek Penelitian	11
Tabel 2.	Hubungan antara Karakteristik dengan Histopatologi Pasien KPKBSK.....	12
Tabel 3.	Hubungan antara Karakteristik KPKBSK dengan RECIST Pasien KPKBSK	14
Tabel 4.	Hubungan Kadar IGF-1 Berdasarkan Jenis Histopatologi Pasien KPKBSK	15
Tabel 5.	Hubungan kadar IGF-1 dengan Respons Terapi pada Pasien KPKBSK	15
Tabel 6.	<i>Area Under the Curve Kadar IGF-I</i> subjek pasien KPKBSK.....	16
Tabel 7 .	Kordinat Kurva dan Youden Index (YI) dari Nilai Titik Potong IGF-1 Serum	17
Tabel 8.	Analisis Kadar IGF-1 dengan Kejadian Metastasis pada Pasien KPKBSK	17

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker paru mencakup semua penyakit keganasan di paru yang berasal dari paru (primer). Kanker paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari parenkim paru atau epitel bronkus. Data laporan Statistik Kanker Global tahun 2022 memperkirakan terdapat 2,4 juta kasus baru kanker paru yang terdiagnosis secara global. Kanker paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di dunia dengan angka kematian sebanyak 18,7%. Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) mewakili sekitar 85% dari semua kasus kanker paru dan kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) berjumlah sekitar 15%. Jumlah kasus baru kanker paru di Indonesia menempati urutan ketiga sebanyak 8,8 %.¹⁻³

Pilihan terapi pada KPKBSK telah berkembang pesat dalam beberapa dekade terakhir. Pilihan terapi dengan teknik pembedahan minimal invasif atau invasif, kemoterapi, terapi target, imunoterapi, dan terapi radiasi sebagai komponen utama dalam manajemen kanker paru. Kemoterapi bekerja dengan menghancurkan sel kanker dengan menghambat pertumbuhan, pembelahan, dan proliferasi sel tumor. Terapi target berfokus pada gen tumor, protein, atau lingkungan jaringan yang mendorong perkembangan dan kelangsungan hidup tumor. Imunoterapi dapat meningkatkan, menargetkan, atau memulihkan fungsi sistem kekebalan tubuh. Radioterapi dapat memecah *deoxyribo nucleic acid* (DNA) dalam sel kanker sehingga membunuh sel kanker dan menghambat perkembangan tumor atau menghilangkan tumor di bagian tubuh tertentu. Radioterapi dapat digunakan sebagai bagian dari perawatan paliatif untuk meningkatkan kualitas hidup.^{4,5}

Kanker paru ditandai dengan perilaku invasif dan metastasis. Kanker paru memerlukan interaksi sel kanker paru dengan faktor pertumbuhan. Tumorigenesis dapat disebabkan oleh proliferasi, apoptosis sel yang tidak terkendali atau disfungsi siklus sel. *Insulin-like growth factor* (IGF) merupakan salah satu keluarga faktor pertumbuhan yang diamati terlibat erat dalam penyesuaian pertumbuhan dan transformasi sel. Studi oleh Huang L *et al* dan Zhigang Wang *et al* menunjukkan aktivasi reseptor IGF dapat memulai jalur transduksi sinyal sel, mendorong mitosis, proliferasi, diferensiasi sel, serta menghambat apoptosis sel.^{4,5}

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) adalah peptida protein multifungsi yang memiliki peran penting dalam pertumbuhan sel, proliferasi, diferensiasi, dan transformasi dalam berbagai keganasan, termasuk kanker paru. Studi in vitro oleh Faruk Tas *et al* menunjukkan IGF-1 meningkatkan pertumbuhan sel paru dan potensi invasif yang menunjukkan peran jalur IGF-1 dalam etiologi kanker paru. Hal ini berperan penting dalam kejadian dan perkembangan tumor. Bukti penelitian oleh Zhigang Wang *et al* menunjukkan bahwa IGF memiliki sifat mitogenik dan antiapoptotik, terlibat dalam perkembangan kanker paru.^{4,5}

Penelitian oleh Fu S *et al* menemukan serum IGF-1 dan IGF1R yang beredar secara signifikan lebih tinggi pada pasien KPKBSK dengan ukuran tumor

lebih besar. Ekspresi faktor tersebut berkorelasi dengan perkembangan tumor dan prognosis pada pasien KPKBSK. Analisis imunologis dan molekuler menunjukkan bahwa IGF-1 diproduksi dalam parenkim paru manusia dan sel kanker paru. Pensinyalan autokrin sel kanker paru menghasilkan molekul IGF-1 yang mempengaruhi metastasis otak.⁶

Penelitian oleh Kotsantis *et al* menyimpulkan bahwa peningkatan kadar IGF-1 dalam serum dan aktivitas jalur sinyal IGF-1 melalui reseptor IGF-1R dapat mempengaruhi efektivitas terapi kanker termasuk kemoterapi dan terapi target. Pasien dengan kadar IGF-1 yang tinggi sebelum memulai kemoterapi memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan dengan pasien dengan kadar IGF-1 lebih rendah. Peningkatan kadar IGF-1 berhubungan dengan resistensi terhadap apoptosis yang diinduksi oleh agen kemoterapi. Kadar IGF-1 tinggi juga mempengaruhi terapi target yaitu dengan resistensi terhadap *tirosin kinase inhibitor* (TKI). Peningkatan kadar IGF-1 mengaktifkan jalur sinyal alternatif seperti jalur PI3K/AKT dan MAPK dan aktivasi IGF-1R memicu interaksi dengan reseptor lain seperti *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Denduluri *et al* menemukan penghambatan jalur IGF-1R dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker paru terhadap kemoterapi seperti cisplatin.^{7,8}

Hubungan antara kadar IGF-1 dalam serum dengan respons terhadap terapi pada pasien KPKBSK masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanisme yang mendasari dan potensi implikasinya dalam pengembangan strategi terapi yang lebih efektif. Dengan demikian penelitian mengenai hubungan kadar IGF-1 terhadap respons terapi pada kanker paru jenis bukan sel kecil penting untuk dilakukan. Pemahaman yang lebih mendalam tentang peran IGF-1 dalam patogenesis dan progresi KPKBSK dapat membantu dalam pengembangan pendekatan terapi yang lebih efektif dan personalisasi perawatan bagi pasien.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu apakah terdapat hubungan kadar IGF-1 dengan respons terapi pasien KPKBSK.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar IGF-1 terhadap respons terapi pasien KPKBSK.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien KPKBSK
2. Mengetahui hubungan antara karakteristik dengan jenis histopatologi KPKBSK
3. Mengetahui hubungan antara karakteristik KPKBSK dengan RECIST
4. Mengetahui hubungan kadar IGF-1 dengan histopatologi dengan KPKBSK
5. Mengetahui hubungan kadar IGF-1 dengan respons terapi KPKBSK
6. Mengetahui hubungan kadar IGF-1 dengan kejadian metastasis KPKBSK

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah peningkatan kadar IGF-1 berpengaruh pada respons terapi yang buruk pada pasien KPKBSK.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pendidikan

Hasil penelitian ini mengenai pemeriksaan kadar IGF-1 sebagai biomarker respons terapi pada KPKBSK diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam dunia pendidikan.

1.5.2. Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan rujukan ilmiah bagi penelitian selanjutnya tentang pengaruh kadar IGF-1 dengan respons terapi pasien KPKBSK.

1.5.3. Pelayanan/ Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat, pasien KPKBSK, dan praktisi Kesehatan. Penurunan angka morbiditas dan mortalitas pasien KPKBSK sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dimasa yang akan datang.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1. Populasi Studi

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil yang terdiagnosis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian ini dilakukan selama jangka waktu penelitian mulai bulan September 2024 - Februari 2025. Pasien yang dimasukkan dalam penelitian memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut : Pasien KPKBSK yang berobat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, telah mendapatkan kemoterapi minimal 3 siklus, dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu pasien KPKBSK yang memiliki riwayat kanker lain dan belum mendapatkan kemoterapi.

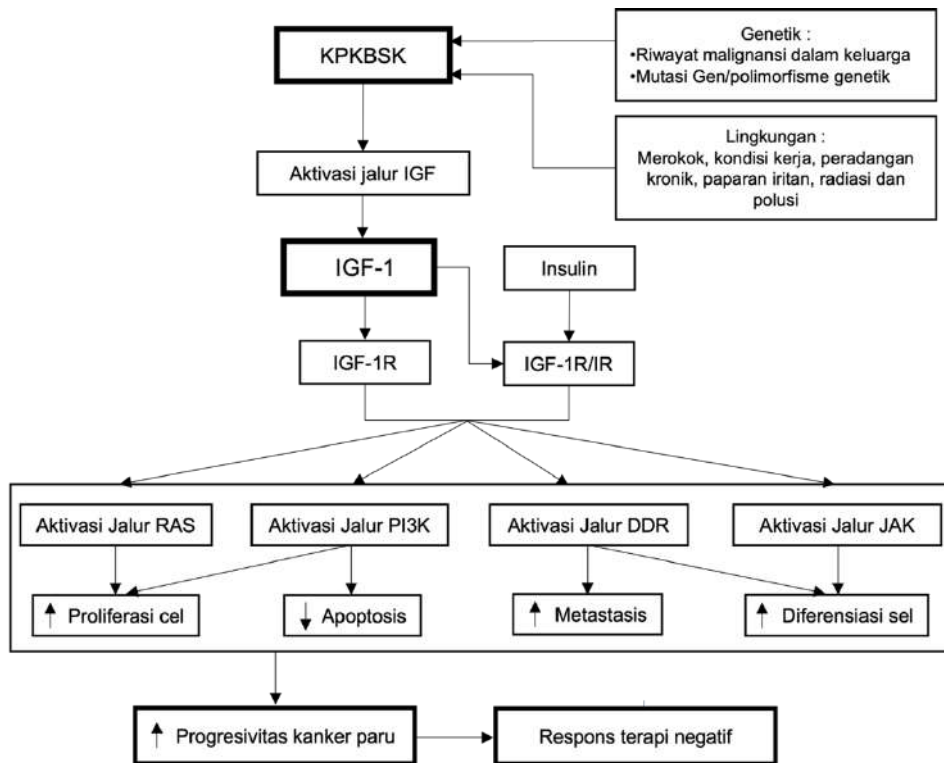
2.2. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang (*cross-sectional*). Observasi dilakukan dengan pengambilan sampel pada pasien KPKBSK yang dirawat jalan dan rawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Sampel yang diambil adalah darah vena pasien, kemudian diperiksa untuk menilai kadar IGF-1. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling* hingga mencukupi jumlah sampel minimum yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

2.3. Pengumpulan Data

Pengumpulan data identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setiap pasien diberikan penjelasan lengkap tentang tindakan medis yang akan dilakukan. Penderita yang setuju diminta mengisi dan menandatangani lembar persetujuan tindakan medis (*informed consent*). Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pengambilan sampel darah vena sebanyak 3 ml. Serum diperoleh setelah darah dibiarkan membeku selama 5 menit dalam suhu ruang dan disentrifugasi selama 5 menit dengan kecepatan 3000 rpm, kemudian dipisahkan antara serum dan komponen darah. Sampel tersebut lalu disimpan di dalam *freezer* -80°C

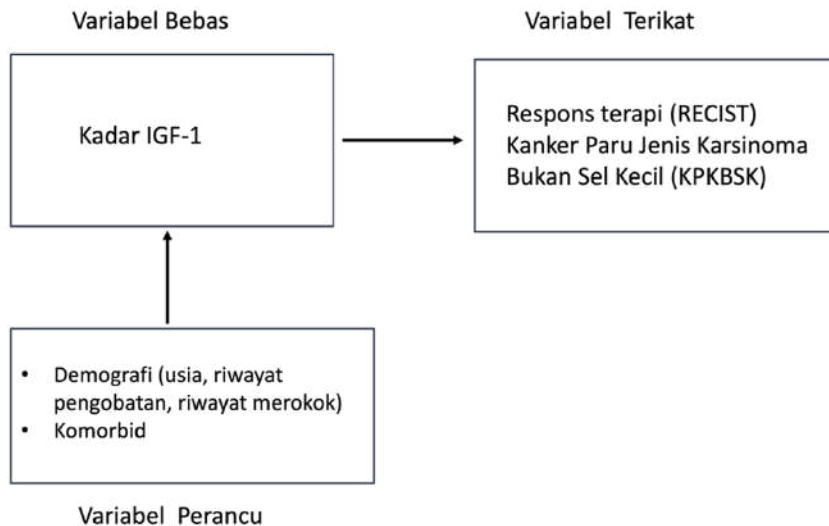
2.4. Kerangka Teori



- KPKBSK : Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil
 IGF-1 : *Insulin-like growth factor-1*
 IGF-1R : *Insulin-like growth factor-1 receptor*
 IGF-1R/IR : *Insulin-like growth factor-1 receptor/ Insulin receptor*
 PI3K : *Phosphoinositide 3-kinase*
 DDR : *Reseptor domain diskoidin*
 JAK : janus kinase

Gambar 1. Kerangka teori

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

2.6. Analisis Statistik

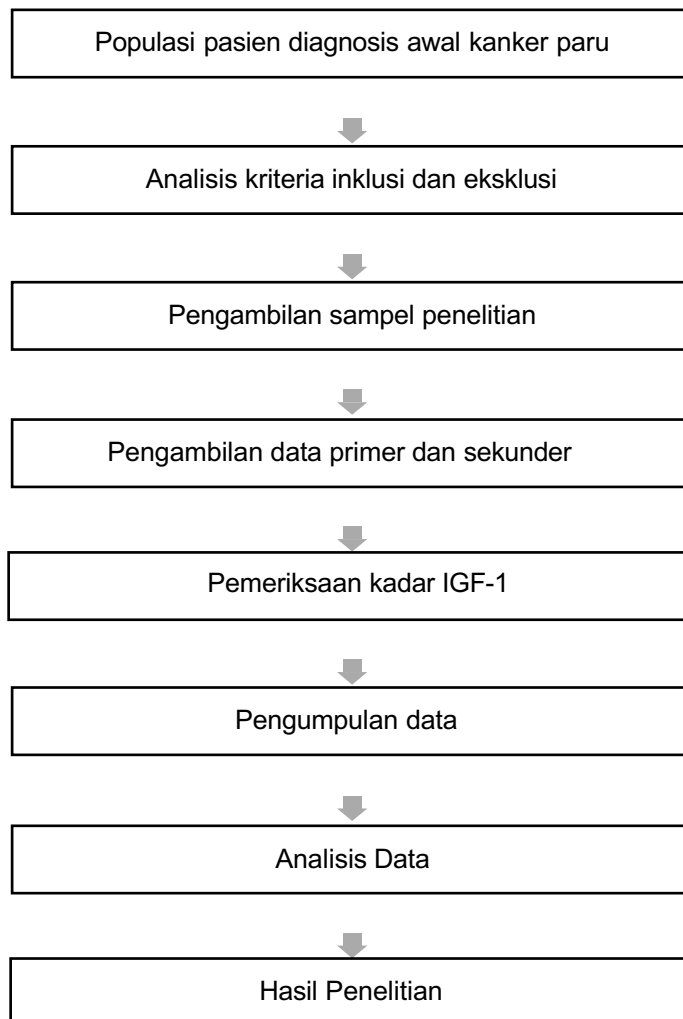
Metode Analisa data menggunakan program statistik. Data yang telah dikumpulkan dan diolah dengan menggunakan *software* SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versi 25 (Produksi IBM). Data dianalisis secara deskriptif dan analitik. Analisis data yang digunakan adalah: 1) Analisis Univariat : Analisis dilakukan dengan cara variabel yang ada dalam penelitian ini disusun secara deskriptif melalui tabel frekuensi untuk mengetahui karakteristik distribusi data. Tabel ini memuat karakteristik subyek penelitian dan distribusi frekuensi. 2) Analisis Bivariat : Analisis yang dilakukan terhadap dua variabel atau lebih yang berhubungan. 3) Analisis Multivariat : Analisis yang dilakukan terhadap lebih dua variabel yang berhubungan.

Analisis perbandingan menggunakan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik. Setelah itu, dilakukan analisis nilai ambang (*cut-off*) terhadap nilai biomarker IGF-1 menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic (ROC)* yang dikombinasikan dengan *Youden Index* untuk menemukan nilai *cut-off* yang optimal. dengan mempertimbangkan akurasi, sensitivitas, spesifisitas, dan *Area Under the Curve (AUC)* sebagai indikator kinerja klasifikasi.

2.7. Izin Etik Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk dapat melakukan penelusuran data rekam medis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Etika penelitian dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dengan nomor UH25020093 dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo setelah mendapatkan persetujuan dengan nomor DP.04.03/D.XIX.2/11793/2025.

2.8. Alur Penelitian



Gambar 3. Alur penelitian dan pengumpulan data

2.9. Definisi Operasional

Beberapa definisi operasional dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) yang terdiri dari beberapa sub tipe, yaitu adenokarsinoma, karsinoma sel skuamos, karsinoma sel besar, dan karsinoma adenoskuamous.

Kriteria Objektif :

Diagnosis KPKBSK ditegakkan dengan pemeriksaan sitologi/ histologi oleh bagian Patologi Anatomi RS Wahidin Sudirohusodo.

2. Respons terapi adalah evaluasi perjalanan penyakit secara gambaran ukuran tumor dinilai berdasarkan *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST).

Kriteria Objektif:

- Respons stabil :
 - Respons komplit jika pada evaluasi tumor hilang 100% dan kondisi ini menetap lebih 4 minggu.
 - Respons sebagian jika pada evaluasi ukuran tumor berkurang >50% tetapi <100%.
 - Respons menetap jika pada evaluasi ukuran tumor tidak berubah atau mengecil >25%, namun <50%.
 - Respons progresif jika terjadi penambahan ukuran tumor >25% atau muncul tumor/lesi baru di paru atau di tempat lain.
3. Kadar IGF-1 adalah kadar IGF-1 yang diukur dengan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) spektrofotometer dengan panjang gelombang 450nm untuk menghitung kadar IGF-1 dalam besaran pg/ml. Sampel diperoleh dari darah vena.
Kriteria objektif :
Nilai rujukan berdasarkan *cut-off analysis ROC-Curve*
 4. Usia merupakan rentang kehidupan yang diukur dengan tahun sejak lahir hingga saat penelitian. Usia diukur dengan mengurangi tahun pasien saat dijadikan sampel penelitian dengan tahun lahir pasien. Usia dalam penelitian ini memiliki konteks yang berkaitan dengan KPKBSK yaitu sebagai berikut:
 - a. Usia < 45 tahun dikelompokkan berdasarkan resiko rendah kanker paru.
 - b. Usia > 45 - <60 tahun dikelompokkan berdasarkan peningkatan risiko kanker paru yang pada umum ditemukan > 45 tahun.
 - c. Usia ≥ 60 tahun dikelompokkan berdasarkan progresifitas tinggi pasien kanker paru karena pada usia ini kemampuan tubuh dalam melawan perkembangan kanker menurun drastis sehingga mengarahkan pada respons yang lebih buruk.
 5. Jenis kelamin secara biologis berdasarkan data rekam medis.
 6. Suku adalah kelompok etnis subjek penelitian yang terdiri atas suku yang berasal dari Sulawesi Selatan sebagai lokasi penelitian, yaitu suku Bugis,

Makassar, Toraja, Mandar, dan suku lain.

7. Riwayat merokok adalah catatan atau informasi mengenai kebiasaan merokok seseorang termasuk durasi, frekuensi, dan jumlah rokok yang dikonsumsi selama periode waktu tertentu. Informasi yang diambil dari anamnesis.

Kriteria Objektif :

- a. Tidak merokok adalah individu yang tidak pernah mengonsumsi produk tembakau dalam bentuk apa pun, baik dalam bentuk rokok, cerutu, atau produk tembakau lain.
 - b. Perokok pasif adalah individu yang tidak merokok secara aktif tetapi menghirup asap rokok dari orang lain di sekitar.
 - c. Perokok aktif adalah individu yang secara langsung dan rutin mengonsumsi produk tembakau, seperti rokok, cerutu, atau pipa. Perokok aktif dikelompokkan dengan menggunakan kategori *Indeks Brinkman* (IB): jumlah batang rokok per hari yang dikalikan dengan lama merokok dalam tahun. Hasil interpretasi IB terbagi atas 3 kelompok, yaitu IB perokok ringan ≤ 200 , IB perokok sedang bila 201-600, dan IB perokok berat bila > 600 .
8. Komorbid adalah riwayat penyakit yang pernah diderita subjek penelitian yang didapatkan melalui anamnesis terdiri dari komorbid penyakit tuberkulosis, penyakit paru obstruksi kronik (PPOK), kardiovaskuler, ginjal dan diabetes mellitus.
 9. Pekerjaan adalah profesi subjek penelitian sesuai yang tertera pada data diri di Sistem Informasi Rumah Sakit (SIMRS) Dr. Wahidin Sudirohusodo yang dikelompokkan menjadi pegawai negeri sipil (PNS), wiraswasta, petani, ibu rumah tangga, pensiunan, dan lain-lain
 10. Metastasis adalah proses penyebaran sel kanker dari tempat asal (tumor primer) ke bagian tubuh lain melalui aliran darah, sistem limfatik, atau perluasan langsung. Metastasis dinilai berdasarkan hasil ekspertise radiologi seperti *computed tomography-scan* (CT-scan), *bone survey*, dan *magnetic resonance imaging* (MRI).