

**PERBEDAAN KADAR INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1**

**(IGF-1) PADA WHARTON JELLY TALI PUSAT DAN**

**PLASENTA PADA BAYI BARU LAHIR DI**

**RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

**Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister  
Kesehatan Program Studi Kedokteran Keluarga**

**TESIS**



**Disusun oleh :**

**dr. Rinaldi Yudhistira Suprpto**

**NIM : S501202048**

**PROGRAM PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

**SURAKARTA**

**2017**

HALAMAN PENGESAHAN

TESIS

**PERBEDAAN KADAR INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1  
(IGF-1) PADA WHARTON JELLY TALI PUSAT DAN  
PLASENTA PADA BAYI BARU LAHIR DI  
RSUD DR.MOEWARDI SURAKARTA**

Disusun oleh :

dr. Rinaldi Yudhistira Suprpto

NIM : S 501202048


Dewan Pembimbing

Jabatan	Nama	Tanda tangan	Tanggal
Pembimbing I	<u>DR. dr. Abdurrahman Laqif, SpOG (K)</u> NIP. 196801211999031004		.....
Pembimbing II	<u>DR. dr. Sri Sulistyowati, SpOG (K)</u> NIP. 196208221989122001		.....

Telah dinyatakan memenuhi syarat pada tanggal Januari 2017

Mengetahui

Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga  
Program Pasca Sarjana UNS

  
Prof. DR. dr. A.A. Subiyanto. MS  
NIP. 194811071973101003

LEMBAR PENGESAHAN

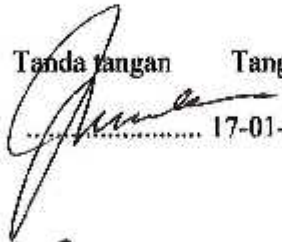
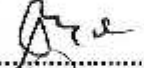


**PERBEDAAN KADAR INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1(IGF-1)  
PADA WHARTON JELLY TALI PUSAT DAN PLASENTA PADA BAYI  
BARU LAHIR DI RSUD DR.MOEWARDI SURAKARTA**

Disusun oleh :

Dr. Rinaldi Yudhistira Suprpto

NIM : S 501202048

Tim Penguji

Jabatan	Nama	Tanda tangan	Tanggal
Ketua	<u>Prof. DR. Y. Prijambodo, dr. M.S, Sp. MK(K)</u> NIP. 194309181976091001		..... 17-01-2017
Anggota Penguji	<u>Prof. DR. Muchsin Doewes, dr. SU, AIFO, MARS</u> NIP. 194805311976031001		..... 17-01-2017
	<u>DR. dr. Abdurrahman Laqif, SpOG(K)</u> NIP. 196801211999031004		..... 17-01-2017
	<u>DR. dr. Sri Sulistyowati, SpOG(K)</u> NIP. 196208221989122001		..... 17-01-2017

Telah dipertahankan di depan penguji dan dinyatakan telah memenuhi syarat pada tanggal 17 Januari 2017

Mengetahui



Direktur Program Pascasarjana UNS

Ketua Program Studi Magister Kedokteran  
Keluarga Program Pascasarjana UNS

Prof. DR. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd

Prof. DR. dr. A.A. Subiyanto, MS

NIP. 19600727198702100101

NIP. 194811071973101003

## PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

Tesis saya yang berjudul : 'PERBEDAAN KADAR INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 PADA WHARTON JELLY TALI PUSAT DENGAN PLASENTA PADA BAYI BARU LAHIR di RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA' ini adalah karya penelitian saya sendiri dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber acuan serta daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan perundang undangan (Permendiknas Nomer 17 tahun 2010)

Publikasi sebagian atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, Januari 2017



Rinaldi Yudhistira Suprpto

NIM : S501202048

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum wr.wb

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan kesehatan sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini yang disusun untuk memenuhi persyaratan dalam mengikuti Program Studi Dokter Spesialis I di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dengan judul **“PERBEDAAN KADAR INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) PADA WHARTON JELLY TALI PUSAT DENGAN PLASENTA PADA BAYI BARU LAHIR di RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA”**

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada **Dr. Abdurahman Laqif, dr., SpOG(K)** sebagai pembimbing I yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, dan saran dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada **Dr. Sri Sulistyowati, dr., SpOG(K)** sebagai pembimbing II yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, dan saran dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada **Prof. DR. Y. Prijambodo, dr. M.S, Sp. MK(K)** dan **Prof. DR. Muchsin Doewes, dr. SU, AIFO, MARS** sebagai tim penguji yang telah berkenan memberikan waktu dan tenaga dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dengan selesainya tesis ini, perkenankanlah pada kesempatan ini saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya dan rasa hormat yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.Si**, sebagai Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.

2. **Prof. Dr. Hartono dr.,M.Si.**, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. **Endang Agustinar,dr., M.Kes**, sebagai direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta
4. **Dr. Supriyadi Hari Respati, dr., SpOG(K)**, sebagai Kepala Bagian SMF Obgin Fakultas Kedokteran Sebelas Maret Surakarta.
5. **Dr. Sri Sulistyowati, dr., SpOG(K)**, sebagai KPS SMF Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
6. **Adrianes Bachnas, dr., SpOG(K)**, sebagai SPS SMF Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
7. Seluruh Staff PPDS I Bagian Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. **Prof. Dr. KRMT. Tedja D.O, dr., Sp.OG (K).**, **Dr. Supriyadi Hari R, dr., Sp.OG (K).**, **Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp.OG (K).**, **Dr. Soetrisno, dr., Sp.OG (K).**, **Dr. Abkar Raden, dr., Sp.OG (K).**, **Tribudi, dr., Sp.OG (K).**, **Rustam Sunaryo, dr., Sp.OG (K).**, **Wuryatno, dr., Sp.OG (K).**, **Glondong Suprpto, dr., Sp.OG (K).**, **A. Laqief, dr., Sp.OG (K).**, **Eriana Melinawati, dr., Sp.OG (K).**, **Heru Priyanto, dr., Sp.OG (K).**, **Hermawan U, dr., Sp.OG (K).**, **Teguh Prakosa, dr., Sp.OG (K).**, **Muh. Adrianes Bachnas, dr., Sp.OG (K).**, **Dr. Uki Retno B, dr. Sp.OG (K).**, **Darto, dr., Sp.OG (K).**, **Wisnu Prabowo, dr., Sp.OG.**, **Affi Angelia R, dr., Sp.OG.**, **Eric Edwin, dr., Sp.OG.**, **Asih Anggraeni, dr., SpOG.**, **Nutria WPA, dr. Sp.OG.**, **MKes.**
8. Semua rekan residen PPDS I Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, teman dan sahabat terbaik yang banyak membantu dan memberi dorongan pada proses penyelesaian tesis ini.
9. Ayahanda tercinta dr. H. Hari Suprpto, SpOG dan ibunda tercinta Hj. Rina Anggraini, atas semua support, kesabaran, cinta dan kasih

sayangnya yang tulus membesarkan saya, mengasuh dan membimbing saya dengan doa, dorongan dan semangat dalam penyelesaian tesis ini.

10. Istri tercinta dr. Arintha Pratamasari dan kedua anakku Ayla Cintara Yudhistira dan Freya Zaynara Yudhistira atas cinta, kasih, doa, semangat dan pengertiannya yang telah memberi warna indah dalam hidup saya.
11. Ayah dan ibu mertua tersayang, bapak H. Arief Moelyono, Ssi dan ibu Ligowati, BSc atas doa dan dorongan yang selalu diberikan untuk saya dalam menyelesaikan tesis ini.
12. Kakak tercinta Rikha Puspitasari, S.Psi, M.si dan adik tercinta dr. Marchadinda Inggriani atas dorongan dan semangatnya.
13. Semua pihak yang dan tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu saya dalam penyelesaian tesis ini.

Akhir kata semoga tesis ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan, dan semoga Allah SWT melimpahkan berkah dan karuniaNya kepada kita semua.

Wasalamualaikum Wr. Wb.

**Rinaldi Yudhistira Suprpto**

PERBEDAAN KADAR INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 (IGF-1) PADA  
WHARTON JELLY TALI PUSAT DENGAN PLASENTA PADA BAYI  
BARU LAHIR DI RSUD DR.MOEWARDI SURAKARTA

**Rinaldi Yudhistira, Abdurahman Laqif, Sri Sulistyowati**

Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

**ABSTRAK**

**Pendahuluan :** *Insulin-like Growth Factor 1* adalah hormon polipeptida 70 aa yang >60% homolog dengan IGF-2 dan 50% homolog dengan struktur proinsulin. *Wharton jelly* tali pusat dan plasenta adalah jaringan ekstra embrionik yang memiliki ekspresi *growth factor* tinggi, salah satunya IGF-1. *Wharton Jelly* mudah diisolasi, kultur, kriopreservasi, serta tingkat ekspansi yang tinggi. Plasenta menarik perhatian karena karakter biologinya, berperan sebagai barier imunologis antara sistem imun fetus dan ibu sehingga diharapkan memiliki imunogenisitas yang minimal.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik *cross sectional* bertujuan mengetahui perbedaan kadar IGF-1 di *wharton jelly* tali pusat dan plasenta pada bayi baru lahir. Terdiri dari 16 sampel dari bayi baru lahir sesuai kriteria, diambil 20 cc jaringan plasenta dan 20 cm tali pusat kemudian dilakukan ekstraksi agar dapat dihitung kadar IGF-1 dengan metode ELISA pada *wharthon jelly* dan plasenta. Analisis statistik menggunakan uji *Mann-Whitney* dengan SPSS versi 17.

**Hasil:** Dari 16 sampel yang berhasil didapatkan, diperoleh hasil rerata kadar IGF-1 pada *wharton jelly* tali pusat sebesar  $726,58 \pm 127,03$  g/ml dan pada plasenta sebesar  $652,52 \pm 170,34$  g/ml. Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan nilai  $p=0.035$  ( $p<0.05$ ), hal ini menunjukkan bahwa kadar IGF-1 antara *wharton jelly* dan plasenta adalah berbeda secara signifikan.

**Kesimpulan:** Kadar *Insulin-like Growth Factor 1* pada *wharton jelly* tali pusat lebih tinggi dibandingkan plasenta.

**Kata Kunci:** *Insulin-like Growth Factor 1*, *wharton jelly*, plasenta.



THE DIFFERENCE BETWEEN AMOUNT OF INSULIN-LIKE GROWTH  
FACTOR-1 IN UMBILICAL WHARTON JELLY AND PLACENTA IN  
NEWBORN AT DR. MOEWARDI GENERAL HOSPITAL SURAKARTA

**Rinaldi Yudhistira Suprpto, Abdurahman Laqif, Sri Sulistyowati**

Faculty of Medicine, Sebelas Maret University

**ABSTRACT**

**Introduction:** Insulin-like Growth Factor-1 is a polypeptide hormone 70 aa >60% homologous with IGF-2 and 50% with the structure of proinsulin. Wharton jelly of umbilical cord and placenta are extra embryonic tissue that had high expression of growth factor, one of which is IGF-1. Wharton's Jelly easily isolated, culture, cryopreservation, as well as a high rate of expansion. Placenta attracted attention because of its biological character, acts as an immunological barrier between fetus and mother's immune system so it is expected to have minimal immunogenicity.

**Methods:** This was an analitic cross sectional observational study that aims to find differences the levels of IGF-1 in wharton jelly and placenta. Consisting of 16 samples of newborns according to the criteria, taken 20 cc from placenta and 20 cm of umbilical cord, after it was being extract to become supernatan to count the amount of IGF-1 using ELISA method. Statistical analysis using Mann-Whitney test.

**Results:** 16 samples were successfully obtained, the results obtained mean levels of IGF-1 in the placenta:  $652.52 \pm 170.34$  g/ml and in wharton jelly:  $726.58 \pm 127.03$  g/ml. Mann-Whitney results showed the value of  $p = 0.035$  ( $p < 0.05$ ) in this case shows that the IGF-1 levels between the placental and wharton jelly is significantly different.

**Conclusions:** Levels of Insulin-like Growth Factor 1 in wharton jelly is higher than the placenta.

**Keywords:** Insulin-like Growth Factor 1, wharton jelly, placenta.

## DAFTAR ISI

Halaman	
Halaman Judul .....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Pernyataan Orisinalitas.....	iv
Kata Pengantar.....	v
Abstrak.....	viii
Daftar Isi.....	x
Daftar Gambar dan Tabel.....	xiii
Daftar Lampiran.....	xiii
Daftar Singkatan.....	xiv
<b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1. Latar Belakang Masalah ..	1
2. Rumusan Masalah.....	2
3. Tujuan Penelitian.....	2
4. Manfaat Penelitian.....	3
1. Manfaat Teoritis.....	3
2. Manfaat Klinis.....	3
3. Manfaat di Bidang Kedokteran Keluarga.....	3
5. Keaslian Penelitian.....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
1. IGF-1 .....	4
2. Keadaan Defisiensi IGF-1 dan IGF-1 sebagai Terapi.....	11
3. Wharton Jelly .....	19
4. Plasenta .....	22
5. Kerangka Konsep.....	28

6.	Hipotesis.....	29
BAB III METODE PENELITIAN.....		30
1.	Jenis Penelitian.....	30
2.	Desain Penelitian.....	30
2.	Lokasi dan Waktu Penelitian .....	31
3.	Populasi dan Sampel Penelitian .....	31
1.	Populasi.....	31
2.	Besar Sampel.....	31
4.	Identifikasi dan Variabel Penelitian.....	32
1.	Variabel Bebas .....	32
2.	Variabel Terikat .....	32
5.	Batasan Operasional Variabel Penelitian .....	33
6.	Alur Kegiatan Penelitian.....	34
1.	Persiapan.....	34
2.	Pengambilan Sampel.....	34
3.	Prosedur Penelitian.....	34
4.	Uji Kadar IGF-1.....	35
5.	Teknik Pengumpulan Data.....	36
6.	Analisa Statistik.....	37
7.	Anggaran.....	37
8.	Kelayakan Etik.....	38
BAB IV HASIL .....		39
1.	Karakteristik penelitian.....	40
2.	Uji Hipotesis Penelitian.....	40

## BAB V PEMBAHASAN

1. Karakteristik Sampel.....36
2. Wharton jelly sebagai sumber growth factor.....42
3. Perbandingan Kadar IGF-1 pada Wharton Jelly Tali Pusat dan Plasenta..43
4. Keterbatasan IGF-1 dan Kegunannya Sebagai Terapi.....44

## BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....47

## BAB VII. DAFTAR PUSTAKA.....48

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Urutan Asam Amino IGF-1 dan Insulin.....	.5
Gambar 2. Aksis dan Target GH/IGF-1.....	.6
Gambar 3. Anatomi Wharton Jelly.....	20
Gambar 4. Immunostain IGF-1 Wharton Jelly.....	21
Gambar 5. Struktur Anatomi Plasenta.....	23
Gambar 6. Immunocytochemical IGF-1 Plasenta.....	25
Gambar 7. Plasentasi.....	28

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbandingan Jumlah Growth Factor.....	22
Tabel 2 Deskripsi Data Penelitian.....	39
Tabel 3. Uji Normalitas.....	40
Tabel 4. Uji Mann-Whitney.....	41

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Normalitas .....	51
Lampiran 2. Hasil Penelitian.....	52
Lampiran 3. Ethical Clearance .....	53

## DAFTAR SINGKATAN

AF	: <i>Amniotic Fluid</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
ESC	: <i>Embrionic Stromal Cells</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FIGF	: <i>Fos-Induced Growth Factor</i>
Flt-1	: <i>FMS like Tyrosin kinase</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
GHBP	: <i>Growth Hormone Binding Protein</i>
IGF-I	: <i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IGF-IR	: <i>Insulin-like Growth Factor I Receptor</i>
IGFBPs	: <i>Insuline like Growth Factor Binding Proteins</i>
NSILA	: <i>Non-Suppressible Insulin-Like Activity</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
SLC2A1	: <i>Solute Carrier Family 2 Member 1</i>
SLC2A4	: <i>Solute Carrier Family 2 Member 4</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
UCB	: <i>Umbilical Cord Blood</i>
UCPVs	: <i>Umbilical Cord Perivascular Cells</i>
UCSCs	: <i>Umbilical Cord Stromal Cells</i>
VEGF	: <i>Vascular Endotelial Growth Factor</i>
WJ	: <i>Wharton's Jelly</i>

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang Masalah

*Insulin-like Growth Factor 1* adalah hormon polipeptida yang diproduksi terutama oleh hati dalam merespon stimulus endokrin *Growth Hormon* (GH), tetapi hormon ini juga disekresikan oleh beberapa jaringan untuk tujuan autokrin/parakrin. IGF-1 ini sebagian bertanggung jawab untuk aktivitas sistemik GH meskipun IGF-1 ini memiliki sejumlah peran sendiri (anabolik, antioksidan, anti-inflamasi dan aksi sitoprotektif) (Aguirre et al, 2016).

*Insulin-like Growth Factor 1* adalah hormon yang diregulasi secara tertutup. Akibatnya, aplikasi terapeutik logis tampaknya akan terbatas pada mengembalikan kadar sirkulasi fisiologis untuk memulihkan dampak klinis dari defisiensi IGF-1. Saat ini kondisi defisiensi IGF-1 yang memiliki karakteristik paling jelas adalah sindrom Laron pada anak-anak; sirosis hati pada orang dewasa; pada usia lanjut termasuk penyakit kardiovaskular dan neurologi yang berkaitan dengan usia; dan yang terbaru, restriksi pertumbuhan intrauterin (Conti et al, 2011).

Tali pusat manusia membentuk hubungan antara plasenta dan janin, terdiri dari tiga pembuluh darah yang berbeda struktur dan fungsi, satu vena mengangkut darah kaya oksigen dan darah kaya nutrisi dari plasenta ke janin dan dua arteri, vena yang lain mengangkut darah miskin oksigen dan produk-produk sisa metabolisme dari janin ke plasenta. Semua pembuluh darah dikelilingi oleh *wharton jelly*, yang merupakan bagian utama dari tali pusat manusia dan sebagai pelindung pembuluh-pembuluh darah. *Wharton jelly* berperan penting sebagai penyimpanan untuk beberapa komponen, seperti faktor-faktor pertumbuhan (Lech et al, 2011; Simona et al, 2012).

Selama kehamilan, kadar faktor-faktor pertumbuhan seperti IGF-1 dan IGF-2, *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Platelet Derived Growth Factor*

(PDGF), *Factor Growth Fibroblast* (FGF-2 dan FGF-4), dan *Transforming Growth Factor* (TGF- $\beta$ ) meningkat dalam sirkulasi ibu dan peningkatan kadar ini berlanjut selama kehamilan, hal ini menunjukkan bahwa mereka memiliki peran penting dalam pertumbuhan janin yang sedang berkembang (Lech et al, 2011).

Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan yang bertujuan untuk mengukur kadar IGF-1 pada *wharton jelly* tali pusat dan plasenta yang nantinya diharapkan dengan ditemukannya *growth factor* terutama IGF-1 pada *wharton jelly* maupun plasenta dapat digunakan sebagai modalitas terapi di kemudian hari.

Belum ada penelitian sebelumnya yang membandingkan antara kadar IGF-1 pada *wharton jelly* dan plasenta yang dilakukan di Indonesia.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Adakah perbedaan kadar IGF-1 *wharton jelly* tali pusat dengan kadar IGF-1 plasenta pada bayi baru lahir di RSUD Dr. Moewardi Surakarta?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui perbedaan kadar IGF-1 pada *wharton jelly* tali pusat dan plasenta pada bayi baru lahir.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menganalisis kadar IGF-1 pada *wharton jelly*.
2. Menganalisis kadar IGF-1 pada plasenta.
3. Menganalisis adanya perbedaan kadar IGF-1 pada *wharton jelly* tali pusat dan plasenta.



## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Mengetahui kadar IGF-1 pada *wharton jelly* tali pusat dibandingkan dengan plasenta.

### **1.4.2. Manfaat Klinis**

Dengan mengetahui kadar IGF-1 pada *wharton jelly* dan plasenta diharapkan potensi angiogenik ini dapat dikembangkan lebih baik lagi khususnya di bidang obstetri dan ginekologi sebagai terapi untuk restriksi pertumbuhan janin intrauterin, preeklamsia dan kanker ovarium serta terapi masalah medis lain pada umumnya.

### **1.4.3. Manfaat di Bidang Kedokteran Keluarga**

Diharapkan setelah mengetahui potensi angiogenik IGF-1 pada *wharton jelly* dan plasenta, hal ini dapat dijadikan salah satu wacana bagi dokter keluarga sebagai terapi di bidang medis.

## **1.5. Keaslian Penelitian**

Berdasarkan penelusuran publikasi ilmiah di publikasi medik, dengan kata kunci “IGF-1”, “*Wharton Jelly*” dan “Plasenta” tidak ditemukan penelitian yang menganalisis perbandingan kadar IGF-1 pada *wharton jelly* dan plasenta.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

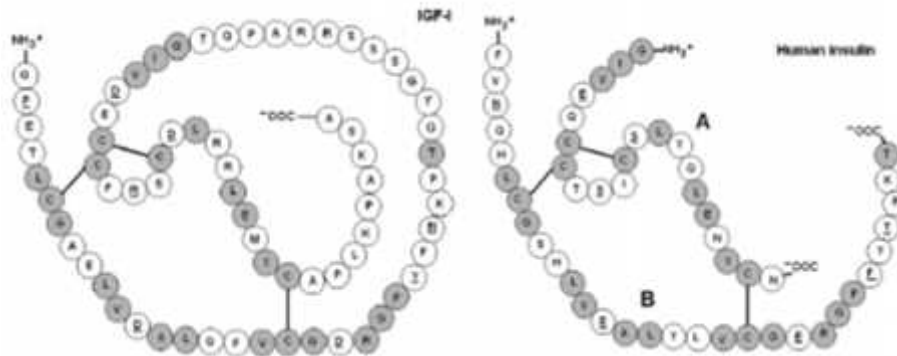
#### 2.1. *Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)*

##### 2.1.1. Definisi

*Insulin-like Growth Factor 1* adalah hormon polipeptida 70 aa dengan efek endokrin, parakrin, dan autokrin. IGF-1 ini >60% homolog dengan IGF-2 dan 50% homolog dengan struktur proinsulin. IGF-1 memiliki kesamaan urutan terhadap insulin dan terdiri dari proinsulin domain A, B dan C. Tidak seperti insulin, di mana domain C dihapus selama pengolahan proinsulin, domain C merupakan bagian aktif dari IGF. Selain itu, IGF-1 dan 2 mengandung domain *carboxyterminal D* (Gambar 1). Hormon polipeptida ini diproduksi terutama oleh organ hati ( 75 % dalam sirkulasi) untuk stimulasi endokrin GH dan stimulasi endokrin insulin, tetapi hormon ini juga disekresikan oleh beberapa jaringan untuk tujuan autokrin/parakrin. IGF-1 ini sebagian bertanggung jawab untuk aktivitas sistemik GH meskipun IGF-1 ini memiliki sejumlah peran sendiri (anabolik, antioksidan, anti-inflamasi dan aksi sitoprotektif) (Aguirre, 2016; Karen et al, 2010).

*Insulin-like Growth Factor 1* pertama kali dijelaskan pada tahun 1957 oleh Salmon dan Daughday sebagai “*sulphation factor*” karena kemampuannya untuk menstimulasi penggabungan sulfat pada kartilago kosta tikus. Froesch et al menjelaskan tentang *Non-Suppressible Insulin-Like Activity (NSILA)* dari dua komponen serum larut (NSILA I dan II) tentang kemampuannya merangsang penyerapan glukosa ke dalam sel adiposa tikus terisolasi, adanya aktifitas “*insulin like*” sedangkan antibodi anti-insulin tidak dapat menghilangkan efek hipoglikeminya. Pada tahun 1972 *sulphation factor* dan NSILA diubah namanya menjadi *somatomedin* dimana menunjukkan bahwa zat ini di bawah kontrol dan merupakan efek mediasi dari hormon pertumbuhan. Akhirnya di tahun 1976, Rinderknecht dan Humbel melakukan penelitian lebih luas pada *somatomedin* dengan mengisolasi dua substansi aktif dari serum manusia yang ternyata memiliki urutan asam amino yang identik dengan *proinsulin* sehingga

*somatomedin* diubah menjadi *Insulin-like Growth Factor* 1 dan 2 (IGF-1 dan IGF-2) sampai sekarang ini (Emrah et al, 2013).



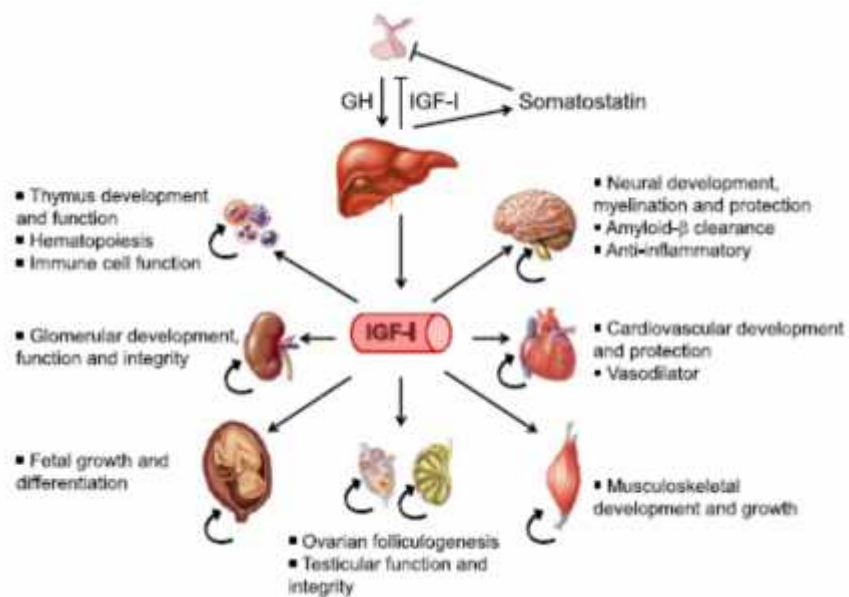
Gambar 1. Urutan asam amino IGF-1 dan insulin manusia menggunakan standar tunggal kode huruf. Warna abu-abu menunjukkan asam amino yang identik dalam IGF-1 dan insulin manusia. Asam amino dengan garis terhubung menunjukkan residu yang identik dalam IGF-1 dan insulin (Aguirre et al, 2016).

### 2.1.2. Fisiologi IGF-1

Hipotalamus-hipofisis dan hati membangun mekanisme umpan balik negatif untuk setiap kelenjar endokrin lain. Hipofisis (*GH-secreting cells*) berada di bawah kontrol keseimbangan antara stimulasi *Growth Hormone-Releasing Hormone* (GHRH) dan *inhibitory somatostatin*, keduanya dihasilkan oleh hipotalamus sebagai hasil dari faktor neurogenik sistemik dan kortikal, metabolik, dan faktor hormonal. Di sisi lain, IGF-1 menghambat sekresi GH pada hipotalamus oleh dua mekanisme umpan balik yaitu: menghambat ekspresi gen GH dan dengan merangsang sekresi somatostatin yang menghambat produksi GH (Gambar 2) (Varsha et al, 2014).

*Growth hormone* yang disekresi terdapat dalam bentuk bebas maupun terikat oleh *Growth Hormon Binding Protein* (GHBP-domain sekunder dari reseptor GH). Aktivasi dari reseptor GH hati juga merangsang sintesis IGF-1, yang pada gilirannya dilepaskan ke sirkulasi dan dapat ditemukan dalam bentuk bebas, tetapi kebanyakan terikat dengan IGFBP (keseluruhan IGFBP-3, yang mengikat ~90% dari IGF-1 yang bersirkulasi) (Terry J, 2010).

Peran IGF-1 dalam kondisi fisiologis masih terus dikupas dan secara kontinyu dilepaskan dari aksi GH sebagai peptide independen dan mandiri. Sebagai contoh, telah diketahui bahwa GH dan nutrisi merupakan faktor utama yang mengatur ekspresi IGF-1 di hati, serta di organ lain. Namun, dalam beberapa jaringan lain, ekspresi IGF-1 tampaknya diatur oleh faktor tropik spesifik pada jaringan, seperti misalnya di dalam rahim di mana estrogen yang merangsang ekspresi IGF-1, sedangkan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) merupakan regulator IGF-1 yang utama di ovarium (Moira et al, 2014).



Gambar 2. **Aksis dan target GH/IGF-1.** GH hipotalamus berinteraksi dengan reseptor GH dalam hepatosit meningkatkan sekresi IGF-1 sebagai tujuan endokrinologi pada berbagai organ yang berbeda. Walaupun produksi IGF-I autokrin/parakrin oleh organ-organ tersebut juga tersedia (Varsha et al, 2014).

### 2.1.3. Kadar normal IGF-1

Manusia dewasa kadar normal IGF-1 dalam darah paling tinggi didapatkan pada rentang umur antara 20 – 30 tahun dengan jumlah rata – rata 207,6 ng/ml dan paling rendah pada rentang umur 71 tahun ke atas dengan jumlah rata –rata 91,9 ng/ml (Kucera et al, 2015).

Wanita hamil trimester satu (umur kehamilan < 13 minggu) kadar normal IGF-1 dalam darah antara 14,2 ng/ml - 215,1 ng/ml, dengan rata – rata  $93,8 \pm 44,2$  ng/ml. Pada trimester kedua (umur kehamilan > 12 minggu dan < 29 minggu) antara 10,0 ng/ml – 548,9 ng/ml dengan rata - rata  $145,7 \pm 104,6$  ng/ml. Pada trimester ketiga kadar normal IGF-1 antara 11,2 ng/ml – 735,4 ng/ml dengan rata –rata  $202,5 \pm 140,8$  ng/ml (Ming et al, 2013).

#### **2.1.4. Peran IGF-1**

##### **1. Pertumbuhan tubuh**

*Insulin-like Growth Factor 1* telah terbukti memainkan peran yang sangat penting dalam pertumbuhan dan diferensiasi janin, meskipun pola ekspresi mereka bervariasi diantara organ. Misalnya, di hati, ginjal dan jantung janin adalah lebih rendah dari IGF-2, sementara mereka semakin meningkat setelah lahir (sebagai konsentrasi serum IGF-1). Namun, ekspresi IGF-1 di paru, otot, dan perut janin lebih tinggi daripada postnatal (Emrah et al, 2013).

Aksi IGF-1 setelah lahir sudah diketahui, namun peran fisiologis IGF-2 masih kurang dipahami pada tahap ini. Menariknya, telah dilaporkan bahwa GH tidak diperlukan untuk pertumbuhan intrauterin normal, sebuah temuan yang didukung oleh bukti-bukti bahwa defisiensi/insensitifitas GH tidak berkaitan dengan berkurangnya ukuran yang signifikan saat lahir. Sebaliknya, inaktivasi mutasi dari IGF-1 atau reseptornya, telah jelas menunjukkan bahwa IGF-1 adalah regulator utama pertumbuhan intrauterin. Dengan demikian, temuan ini menunjukkan bahwa peran stimulasi IGF-1 pada pertumbuhan intrauterin tidak bergantung pada GH (Jibran et al 2012).

*Growth Hormon* dan *Insulin-like Growth Factor 1* (yang diproduksi lokal maupun di hati/endokrin) penting untuk pertumbuhan tubuh yang normal. Peran molekul lain untuk kontrol ini juga penting dan dapat meningkatkan kompleksitas dalam pemahaman dari mekanisme ini. *Acid-labile subunit* (ALS) dan IGFBP-3 adalah dua protein yang mengikat IGF-I (~90% dari total serum IGF-1) pada sebuah kompleks terner yang mengangkut IGF-1 dan memperpanjang waktu

paruh IGF-1 dalam sirkulasi. Meskipun hati juga merupakan sumber utama dari IGFBP-3 dan ALS dalam sirkulasi, namun jaringan lain telah diketahui juga menghasilkan faktor-faktor ini. Pentingnya IGFBP-3 bergantung juga pada kemampuannya untuk bertindak secara independen dari IGF-1, mengatur pertumbuhan, apoptosis dan metabolisme sel target. Oleh karena itu, ekspresi ALS dan IGFBP-3 di jaringan luar hati dan kemungkinan efek IGFBP-3 yang independen dari IGF-1, harus dipertimbangkan ketika menganalisis temuan (Emrah, 2013; Vittorio et al, 2014).

## **2. Perkembangan Sistem Saraf Pusat (SSP)**

Mekanisme aksi IGF-1 dalam neuron belum sepenuhnya dijelaskan, namun telah ditunjukkan bahwa IGF-1 merangsang autofosforilasi *Insulin-like Growth Factor 1 Receptor* (IGF-1R) dengan cara yang berbeda terhadap insulin. Selain itu, telah dilaporkan peran neuroprotektif IGFs terkait dengan perlindungan mitokondria dan pertahanan antioksidan pada penuaan hewan. Kedua jalur mekanisme ini, yang mungkin saling terkait, saat ini sedang dipelajari lebih detail. (Takeshi et al, 2010).

*Insulin-like Growth Factor 1* secara harmonis diproduksi bertepatan dengan puncak periode proliferasi dan diferensiasi neuron progenitor, pertumbuhan neuritik (meningkatkan jumlah dendrit, kerucut akson, jumlah sinaps) atau kondisi *postinjury*. Namun, kemungkinan IGF-1 untuk mempengaruhi *Neuron Stem Cell* (NSC) masih dalam perdebatan meskipun fakta bahwa IGF-1 dan IGF-1R diekspresikan dalam kultur NSC, dan bahwa dalam merespon IGF-1, kultur NSC dilanjutkan menuju garis keturunan spesifik, seperti neuron atau oligodendrocytes (Susan et al, 2009).

Percobaan *in vivo* dengan tikus transgenik telah mengklarifikasi beberapa aspek tentang topik ini. Tikus transgenik (Tg) yang mengekspresikan IGF-1 secara berlebihan di dalam otak menunjukkan pertumbuhan berlebih otak postnatal tanpa kelainan anatomi (hingga 85%) melalui peningkatan jumlah sel dan mielinisasi. Sebuah percobaan pelengkap menyingkirkan kemungkinan GH menyebabkan efek ini secara langsung, dimana tikus Tg yang mengekspresikan

GH berlebih tidak menunjukkan perubahan-perubahan tersebut. Namun, seperti yang dinyatakan sebelumnya, peran GH pada pertumbuhan otak tidak bisa dianggap remeh, karena tikus yang mengalami defisiensi GH memiliki otak secara signifikan lebih kecil daripada tikus normal. Secara konsisten, tikus transgenik dengan ablasi ekspresi IGF-1 hampir tidak dapat bertahan hidup setelah lahir. Tikus yang bertahan hidup memiliki otak sangat kecil (60% dari ukuran normal) tapi morfologi tetap normal. Otak ini ditandai dengan kekurangan materi putih karena menurunnya mielinisasi secara nyata dan penurunan yang jelas dalam jumlah akson (Terry et al, 2010).

### **3. Regenerasi hati**

Hati adalah sumber utama dari *Insulin-like Growth Factor 1* dalam sirkulasi, 75% dari kadar IGF-1 yang beredar adalah hasil dari stimulasi GH pada hepatosit. Yang menariknya, meskipun IGF-1 yang berasal dari hati memiliki efek endokrin pada jaringan ekstrahepatik, namun hanya ada beberapa data mengenai efek lokal hormon ini dalam hati, mungkin karena jumlah yang sangat rendah dari reseptor IGF-1 pada membran hepatosit. Akan tetapi, terdapat reseptor IGF-1 pada sel nonparenkim dan telah dilaporkan bahwa IGF-1 menstimulasi sintesis DNA dan produksi faktor pertumbuhan hepatosit dalam sel *stellate* hati in vitro (Aguirre et al, 2016).

Kurangnya reseptor IGF-I pada hepatosit juga akan berarti bahwa IGF-1 yang diproduksi di hati tidak mampu merangsang pertumbuhan hati saat dewasa. Dengan demikian, tikus dengan defisiensi IGF-1 hati bukannya menunjukkan penurunan pertumbuhan hati, malah menunjukkan besarnya hati yang tidak proporsional, mungkin karena stimulasi langsung oleh sekresi GH yang tidak tertekan. Sejalan dengan temuan ini, tikus dengan defisiensi reseptor GH mengalami penurunan berat hati relatif, dan tikus transgenik yang mengekspresikan GH berlebih menunjukkan pertumbuhan hati yang tidak proporsional, dimana hal ini kurang jelas pada tikus yang mengekspresikan IGF-1 secara berlebih (Ohlsson et al, 2009).

#### **4. Folikulogenesis Ovarium**

Keterlibatan sistem IGF sebagai regulator intraovarian dari folikulogenesis telah dipelajari secara intensif dalam berbagai spesies mamalia, dan sekarang telah diketahui bahwa ovarium adalah tempat ekspresi dan resepsi gen IGF-1. Pada primata, pola ekspresi mRNA IGF-1 dan reseptornya telah dipelajari dengan sangat dalam selama folikulogenesis. IGF-1 diekspresikan dalam folikel primordial, folikel primer, folikel sekunder dan folikel antral yang berkembang (oosit dan teka), tetapi tidak dalam folikel preovulasi (mural granulosa dan teka). Yang menariknya, mRNA IGF-1R secara temporal konsisten dengan ekspresi IGF-1, kecuali dari sel mural granulosa, di mana produksi IGF-1R dipertahankan, menunjukkan ketergantungan parakrin/endokrin untuk efek IGF-1 pada tingkat ini (Silva et al, 2009).

Kurangnya informasi mengenai peran IGF dalam titik waktu tertentu folikulogenesis manusia, menghambat korelasinya dengan pola ekspresi IGF-1. Untungnya, model murine memberikan kita alat yang berguna untuk menjelaskan implikasi yang mungkin terjadi. Pendekatan ini menunjukkan bahwa IGF-1 mungkin memainkan peran pada berbagai tahap perkembangan folikel: a) inisiasi pertumbuhan folikel primordial; b) pada tahap folikel sekunder, IGF-1 mungkin terlibat pada induksi ekspresi FSH-R di sel granulosa dan diferensiasinya, kelangsungan hidup sel teka dan pembentukan granula kortikal pada oosit dan c) pada tahap folikel antral, IGF-1 dapat meningkatkan sensitivitas folikel terhadap gonadotropin, pematangan oosit dan ekspresi LH-R pada sel granulosa dan teka yang meningkatkan proliferasi dan aktivitas steroidogeniknya. Pada manusia, IGF-1 juga merangsang produksi faktor pertumbuhan endotel vaskular oleh sel granulosa (Simona et al, 2013).

Terdapat beberapa kemajuan baru-baru ini, namun mekanisme tepat yang mendasari pertumbuhan folikel ovarium belum sepenuhnya jelas. Pada hampir semua studi spesies mamalia, meskipun GH dan IGF tampaknya tidak diperlukan untuk transisi folikel primordial menjadi folikel primer, namun mereka



bertanggung jawab untuk meningkatkan pertumbuhan folikel sekunder dan pembentukan antrum. Singkatnya, GH meningkatkan perkembangan folikel antral kecil ke tahap gonadotropin-dependent dan merangsang pematangan oosit, sedangkan IGF meningkatkan proliferasi sel granulosa, steroidogenesis dan pertumbuhan oosit pada spesies mamalia (Silva et al, 2009).

## **5. Perkembangan dan Fungsi Ginjal**

Beberapa bukti mendukung peran sistem GH/IGF-1 dalam perkembangan dan fungsi ginjal normal. IGF, IGFBP dan reseptor IGF-1R (bersama dengan reseptor GH) semua diekspresikan dalam lokasi tertentu di sepanjang nefron, menunjukkan bahwa IGF memiliki aksi parakrin dan autokrin pada lokasi-lokasi ini (Youngman, 2012).

*Insulin-like Growth Factor 1* dan IGF-1R (reseptor) diekspresikan dalam perkembangan glomerulus yang mana pola ekspresi mereka terganggu pada model hewan dan penyakit ginjal pada manusia. Memang telah dibuktikan peran sinyal IGF-1 dalam menjaga integritas glomerulus, dengan mempertahankan podocytes dan membran dasar glomerulus dari kerusakan. Secara konsisten, pemberian IGF-1 pada tikus meningkatkan pertumbuhan ginjal, aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (GFR), dan secara serupa, GH dan IGF-1 juga meningkatkan aliran darah ginjal dan GFR pada manusia, menunjukkan bahwa IGF-1 mungkin merupakan regulator fisiologis dari fungsi ginjal (Peter et al, 2014).

## **6. Perkembangan kardiovaskular**

Sistem kardiovaskular merupakan organ target penting bagi aksi GH dan IGF-1. Terdapat bukti bahwa IGF-1 dan reseptornya diekspresikan dalam miokardium dan otot halus kedua aorta dan sel-sel endotel, karena mereka lebih sensitif terhadap IGF-1 daripada terhadap insulin. Selain itu, produksi IGF-1 jantung meningkat dalam merespon GH. Akibatnya, terdapat beberapa kemungkinan yang berbeda dari aksi langsung GH demikian juga dengan efek

endokrin atau autokrin/parakrin dari IGF-1 pada sistem kardiovaskular (Robyn et al, 2015).

## **2.2. Keadaan Defisiensi IGF-1 dan IGF-1 sebagai Terapi**

### **1. Restriksi Pertumbuhan Intrauterin (*Intrauterine Growth Retriktion/IUGR*)**

Pertumbuhan janin adalah proses kompleks yang melibatkan faktor maternal, plasenta, dan janin dari kondisi genetik, lingkungan, dan nutrisi. Restriksi pertumbuhan intrauterin adalah masalah obstetri penting yang mempengaruhi 5% kehamilan dan mengacu pada janin yang belum mencapai pertumbuhan potensial. Janin atau bayi baru lahir dengan restriksi pertumbuhan ditandai dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas janin dan neonatal dan peningkatan risiko gangguan klinis dalam kehidupan dewasa, seperti penyakit kardiovaskular, diabetes dan obesitas (Jibrán et al, 2012).

Periode prenatal perbedaan antara GH dan IGF-1 terlihat jelas. Insensitivitas GH, baik pada manusia maupun hewan transgenik hanya memiliki retardasi pertumbuhan yang ringan pada saat lahir, sedangkan defisiensi IGF-1 pada kehamilan menunjukkan retardasi pertumbuhan postnatal yang serius, baik pada manusia maupun pada model hewan transgenik dengan penghapusan IGF-1. Menariknya, berbeda dengan insensitivitas GH, hewan dengan defisiensi IGF-1 memiliki gangguan neurologis. Oleh karena itu tampaknya IGF-1 diperlukan untuk perkembangan otak yang normal dalam rahim sementara insensitivitas GH dapat pulih dengan produksi IGF-1 intrauterine yang tidak bergantung pada GH (Kies et al, 2006).

Terapi intraamniotik IGF-1 yang dilakukan Jibrán et al berhasil meningkatkan pertumbuhan pada fetus domba yang dibuat IUGR. Domba betina hamil dibagi menjadi tiga kelompok: kontrol dan dua kelompok IUGR (yang disebabkan oleh embolisasi plasenta) kemudian diberikan terapi dengan suntikan intra-amnion mingguan baik dengan saline (IUGR kelompok I) atau 360 µg IGF-1 (IUGR kelompok II). Pada janin yang dibuat IUGR terjadi hipoksia, hiperuremik, hipoglikemik, dan tumbuh lebih lambat dari kontrol. Terapi dengan IGF-1

mingguan terbukti dapat meningkatkan laju pertumbuhan janin, tidak mempengaruhi aliran darah uterus atau penyerapan glukosa plasenta, dan meningkatkan plasental *Solute Carrier Family 2 Member 1* (SLC2A1) dan *Solute Carrier Family 2 Member 4* (SLC2A4) level mRNA dibandingkan dengan hewan IUGR dengan terapi saline. Terapi mingguan IGF-1 intra-amnion dapat memberikan harapan yang menjanjikan untuk pengobatan bayi IUGR, dan bekerja melalui peningkatan pasokan substrat janin, meningkatkan regulasi transportasi plasenta untuk netral, kationik, dan rantai cabang asam amino plasenta melalui peningkatan aktivasi dari jalur Mammalian Target of Rapamycin (MTOR) (Jibrán et al, 2012).

## **2. Preeklamsia**

Preeklamsia didefinisikan sebagai sindrom spesifik pada kehamilan dengan peningkatan tekanan darah 140/90 mmHg dan proteinuria lebih dari 100 mg/dl dengan urine analisis atau lebih besar dari 300 mg dalam urin tampung 24 jam setelah 20 minggu umur kehamilan. Preeklamsia adalah salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan janin. Telah dilaporkan sebelumnya bahwa preeklamsia berhubungan dengan rendahnya kadar IGF-1 dan peningkatan *Insulin Growth Factor Binding Protein-1* (IGFBP-1). Berat lahir bayi berkorelasi positif dengan tingkat serum IGF-I dan IGFBP-3 ibu dan janin dan berkorelasi negatif dengan tingkat serum IGFBP-1 ibu dan janin. Dengan demikian, IGFBP-1 memperlambat pertumbuhan janin dengan membatasi aktivitas IGF-1 dan mengurangi invasi trofoblas. Resistensi insulin sering terjadi pada preeklamsia, tetapi belum dapat dijelaskan bagaimana dan kapan resistensi insulin terjadi. Berdasarkan penelitian pasien dengan preeklamsia menunjukkan peningkatan kadar insulin yang lebih besar di trimester ketiga dibandingkan pasien tidak preeklamsia (Lech et al, 2011).

Sebuah studi prospektif, diteliti 20 pasien preeklamsia berat, 20 pasien preeklamsia ringan, dan 40 wanita hamil yang sehat pada trimester ketiga. Tingkat serum insulin, glukosa puasa, dan IGF-1 diukur, dan rasio glukosa puasa rasio insulin dihitung. Asam urat, SGOT, SGPT, ureum, kreatinin, total protein,

dan albumin juga diukur. IGF-1 janin juga diukur; berat badan lahir neonatal dan nilai Apgar dianalisis secara statistik. Hasilnya tingkat serum IGF-1 lebih rendah pada pasien dengan preeklampsia dibandingkan kelompok kontrol ( $230,2 \pm 48,8$  vs  $381,4 \pm 48,3$  ng / ml,  $P = 0,0001$ ). Tidak ada statistik perbedaan yang signifikan antara tingkat insulin puasa dan rasio glukosa/insulin, masing-masing ( $P = 0,3$ ,  $P = 0,5$ ). Ada korelasi yang signifikan secara statistik ditemukan antara IGF-1 ibu dan janin dan berat lahir bayi dalam preeklampsia dengan kelompok normal. Tingkat IGF-1 di tali pusat jauh lebih rendah dalam kasus preeklampsia dibandingkan pada kelompok kontrol ( $81,9 \pm 22,8$  vs  $125,8 \pm 27,8$ ), dengan sangat signifikan P-value ( $P = 0,0001$ ). Luaran neonatal berbeda antar kelompok: berat lahir lebih rendah pada kasus preeklampsia, terutama jenis yang berat dibandingkan kelompok kontrol normal ( $P = 0,0001$ ). Juga, berat lahir rendah berkorelasi positif dengan jumlah IGF-1 yang lebih rendah di tali pusat. Kesimpulannya konsentrasi serum IGF-I ditemukan lebih rendah pada wanita preeklampsia daripada wanita hamil sehat, tapi tidak ada perbedaan antar kelompok dalam hal resistensi insulin. Juga, preeklampsia berhubungan dengan rendahnya tingkat IGF-I di tali pusat dan berat lahir yang rendah (Hany et al, 2013).

### **3. *Low-grade Serous Ovarian Carcinoma***

Diketahui bahwa *low-grade* dan *high-grade Serous Ovarium Carcinoma* (SOC) berevolusi melalui molekuler dan genetika yang berbeda jalur. Secara klinis *high* dan *low-grade* SOC berperilaku berbeda. Wanita dengan stadium lanjut *low-grade* SOC memiliki tingkat ketahanan hidup 5 tahun lebih tinggi daripada wanita dengan *high-grade* SOC. Walaupun stadium *low-grade* kelangsungan hidupnya secara keseluruhan lebih baik, mereka relatif kemoresisten dan lebih sulit diobati jika kekambuhan dan kebanyakan pasien akhirnya menyerah pada penyakit. Meskipun histologis dan klinis berbeda, pasien dengan *high* dan *low-grade* SOC ini diperlakukan dengan standar protokol sama operasi diikuti dengan kemoterapi platinum dan taxane (Edwards et al 2014).

Strategi terapi dan target molekul baru diperlukan untuk meningkatkan luaran pasien ini. Baru-baru ini, telah muncul IGF *pathway* sebagai target terapi yang potensial. IGF *pathway* seperti *Phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K)/AKT/*Mammalian Target of Rapamycin* (MTOR) dan *Mitogen-Activated Protein* (MAP) kinase telah mapan berperan sebagai mitogen di karsinogenesis. IGF-1 diekspresikan secara berlebihan dalam SOC *low-grade* dibandingkan dengan *Serous Borderline Ovarium Tumors* (SBOTs) dan *high-grade* SOC. Sehingga sel-sel *low-grade* SOC lebih responsif terhadap stimulasi IGF-1 dan inhibit IGF-1R dibanding *high-grade*. Oleh karena itu IGF-1 *pathway* merupakan target terapi potensial di SOC *low-grade* (Erin et al, 2011).

#### **4. Sindrom Laron (LS)**

Tahun 1966, Zvi Laron et al menggambarkan kondisi pertama dari defisiensi IGF-1 sebagai jenis baru dwarfisme yang dapat dibedakan dari defisiensi GH terisolasi genetik, tetapi dengan tingginya kadar serum GH yang tak terduga dan ketidakmampuan untuk mensintesis IGF-1 dan molekul lain yang terkait, seperti IGFBP-3. Kondisi heterogen ini akhirnya dinamakan sebagai Sindrom Laron atau *Growth Hormone Insensitivity* (GHI) primer, dan ini termasuk defisiensi reseptor GH yang paling umum: defek pada sinyal transduksi GH- reseptor GH, cacat pada sintesis IGF-1, defisiensi reseptor IGF-I dan defek pada sinyal transduksi IGF-I/reseptor IGF-1 (Emrah et al, 2013)

Secara klinis, pertumbuhan secara keseluruhan di dalam rahim sedikit lebih pendek pada kelahiran dengan LS (42-47 cm) dibandingkan bayi yang sehat (49-52 cm), ini menunjukkan peran potensial dari IGF-1 dalam mengendalikan pertumbuhan linear intrauterin. Kondisi ini lebih dramatis pada masa kanak-kanak, dimana maturasi tulang dan pertumbuhan organ terhambat kemungkinan karena dampak dari GH yang lebih rendah pada pertumbuhan gestasional dibandingkan dengan IGF-1. Abnormalitas pertumbuhan pada pasien LS tanpa pengobatan substitusi IGF-1 termasuk rata-rata tingkat pertumbuhan postnatal satu-setengah kali dari yang diharapkan selama tahun pertama hidup, ukuran otak kecil (dengan dahi menonjol, mengurangi dimensi vertikal wajah dan hipoplasia

midfacies dan jembatan hidung), ukuran hati kecil dan acromicria bersamaan dengan terganggunya sistem otot yang menyebabkan keterlambatan kemampuan berjalan pada tiga-empat pasien, osteopenia pada semua tahap (meskipun status hormon seks normal) dengan peningkatan terjadinya nekrosis avaskular dari caput femoral, kerusakan dan lemahnya pertumbuhan kulit, rambut dan kuku, sklera biru karena berkurangnya ketebalan jaringan ikat, visualisasi dari koroid yang mendasarinya, keterlambatan pubertas dari 3 sampai 7 tahun, keterlambatan pematangan gigi dan suara bernada tinggi. Yang menarik, fungsi reproduksi dan perilaku tetap normal (Michael et al, 2009).

Anak-anak dengan defisiensi IGF-1 pimer berat (kondisi langka yang prevalensinya kurang dari 1:10000) prognosis untuk tinggi badan akhir sangat jelek (kurang lebih 130 cm), dan terapi dengan IGF-1 adalah suatu bentuk pengobatan yang tepat berdasarkan patofisiologi. Tidak ada pengobatan alternatif lain saat ini. Injeksi subkutan IGF-1 dua kali sehari dalam dosis 80 µg/kg sampai 120 µg/kg mempercepat pertumbuhan dan meningkatkan tinggi badan akhir sampai dengan 12 hingga 15 cm, menurut data saat ini. Efek buruk yang mungkin ada adalah hipoglikemia, karena IGF-1 memiliki *insulin-like* efek. Pengobatan dengan IGF-1 adalah kompleks, karena itu obat ini hanya boleh diresepkan untuk saat ini oleh dokter spesialis anak sub endokrin diabetes berpengalaman (Karen et al, 2010).

## **5. Sirosis Hati**

Sirosis adalah konsekuensi dari penyakit hati kronis dan difus yang ditandai dengan penggantian jaringan hati oleh fibrosis, nekrosis dan nodul regeneratif, yang menyebabkan hilangnya massa hati fungsional. Sirosis ini paling sering disebabkan oleh alkoholisme, hepatitis B dan C, dan *fatty liver* dan kemungkinan penyebab lain (Conchillo et al, 2007).

Sirosis hati pertama kali dikaitkan dengan IGF-1 di akhir era 80-an, menjadikan hormon ini sebagai indikator yang baik untuk kemampuan hepatoseluler fungsional dengan ditandai penurunan sejak tahap awal sirosis.

Sejak itu, keadaan sirosis hati sebagai kondisi defisiensi IGF-1 pada usia dewasa telah dipublikasikan selama bertahun-tahun pada sejumlah penelitian yang memperlihatkan defisiensi ini berasal dari penurunan reseptor GH yang terlihat pada sirosis hati dan pengurangan progresif kemampuan sintesis hati yang terlihat dari penurunan massa hepatoselular pada stadium lanjut. Selain itu, penurunan IGF-1 juga terkait dengan probabilitas yang lebih tinggi dari hepatocarcinoma dan prognosis yang lebih buruk pada pasien yang membutuhkan operasi hati. Akibatnya kadar IGF-1 dipertimbangkan sebagai nilai prognostik atas kelangsungan hidup pada pasien sirosis (Karen et al, 2010).

Sejumlah studi eksperimental pada tikus dengan sirosis hati dengan terapi menggunakan injeksi subkutan dosis rendah rhIGF-1 (20 mg/kg/hari) dalam waktu singkat (14 atau 21 hari) untuk tikus dengan *tetrachloride-carbon* dan *phenobarbital-induced* menunjukkan dua jenis efek: a) perbaikan hati didorong oleh peningkatan fungsi hepatoseluler, perbaikan hipertensi portal, dan fibrosis hati; dan b) perbaikan gangguan ekstrahepatik terkait sirosis, didorong oleh peningkatan efisiensi makanan, massa otot, massa tulang, fungsi gonad dan struktur, dan fungsi usus dan struktur, dengan normalisasi gula dan malabsorpsi asam amino, dan peningkatan fungsi *barrier intestinal*, diwujudkan dengan berkurangnya endotoksemia dan translokasi bakteri (Malek et al, 2011).

Satu uji klinis sejauh ini yang telah dilakukan secara *double-blind*, acak dan terkontrol plasebo dimana hIGF-1 diberikan untuk pasien dengan sirosis yang berhubungan dengan alkohol atau *primary biliary cirrhosis* selama empat bulan. Dosis awal dari 20 µg/kg/hari diikuti dengan kenaikan tiap minggu diberikan sampai mencapai maksimum 50 µg/kg/hari atau 100 µg/kg/hari selama empat minggu. Uji ini menunjukkan peningkatan serum albumin dan metabolisme energi sebagai hasilnya. Uji klinis lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi dosis IGF-I yang memadai, durasi pemberian dan frekuensi (Emrah et al, 2013).

## 6. Resistensi Insulin

Resistensi insulin berat akibat cacat genetik yang diketahui atau diduga mempengaruhi reseptor insulin atau reseptor sinyal post insulin terlihat sebagai spektrum klinis dari sindrom Donohue dan Rabson-Mendenhall, di mana cacat genetik diidentifikasi melalui fenotip lebih ringan dari resistensi insulin tipe A, cacat genetik hanya dapat dideteksi di sekitar 10% kasus. Subjek dengan kondisi ini dapat hadir dengan hipoglikemia karena ketidakcocokan post-*grandial* glukosa dan hiperinsulinemia kompensasi. Pada akhirnya, pengobatan dengan insulin dan insulin sensitiser akan gagal dan subyek menyerah pada diabetes atau komplikasinya. Rekombinan IGF-1 manusia sendiri atau dikombinasikan dengan protein yang mengikat (IGFBP-3) memberikan terapi alternatif sebagai reseptor IGF-1 yang homolog struktural dan fungsional dengan reseptor insulin dan rhIGF-1 bisa meningkatkan pembuangan glukosa oleh sinyal melalui IGF-1 reseptor, dan mengurangi efek samping dari tingginya konsentrasi insulin. Ada juga data yang menunjukkan bahwa sinyal IGF-1 melalui IGF-1 reseptor pada  $\beta$ -sel pankreas mungkin penting dalam mempertahankan sekresi insulin. rhIGF-1 bisa mengurangi kadar glukosa dan insulin pada subyek dengan resistensi insulin tipe A dan pasien dengan sindrom Rabson-Mendenhall dengan hasil baik berkelanjutan pada HbA1c. rhIGF-I bila dikombinasikan dengan IGFBP-3 efektif dalam pengobatan penyakit Donohue dan resistensi insulin tipe A. Penelitian yang menunjukkan bahwa terapi IGF-1 dapat meningkatkan level C-peptide mungkin akan lebih berharga sebagai intervensi pilihan pertama untuk melindungi fungsi sel  $\beta$ , daripada menggunakannya sebagai pengobatan terakhir dimana semua terapi lain telah gagal (Anna et al, 2007; Moira et al, 2014).

## 7. Sindrom Metabolik

Aksi IGF-1 pada penekanan insulin melalui somatostatin telah diuji pada diabetes. Pada diabetes tipe 1, di mana kadar IGF-1 dan IGFBP-3 menurun, terapi substitusi rhIGF-I/IGFBP-3 meningkatkan metabolisme protein dan metabolisme glukosa dengan mengendalikan output glukosa endogen dan *uptake* glukosa perifer. Pada pasien diabetes tipe 2, pengobatan bersamaan dengan rhIGF-1 bisa



secara signifikan mengurangi kadar glukosa dan kebutuhan insulin sementara, meningkatkan toleransi glukosa, hiperinsulinemia, dan hipertrigliseridemia. Bahkan pada subjek nondiabetes, rhIGF-1 meningkatkan sensitivitas insulin, menekan lipolisis, membersihkan lipemia postprandial, dan meningkatkan metabolisme glukosa oksidatif dan non oksidatif. Prevalensi lebih tinggi dari resistensi insulin dan sindrom metabolik pada orang tua dibandingkan dengan populasi yang lebih muda juga mungkin sebagian disebabkan oleh penurunan konsentrasi IGF-1 serum dan jaringan dengan peningkatan usia. Penurunan kadar IGF-1 secara independen terkait dengan intoleransi glukosa, diabetes, obesitas abdominal dan dislipidemia aterogenik. Secara keseluruhan, data ini menunjukkan peran penting dan independen IGF-I untuk proteksi terhadap perkembangan CVD (Aguirre et al, 2016; Dara et al, 2012).

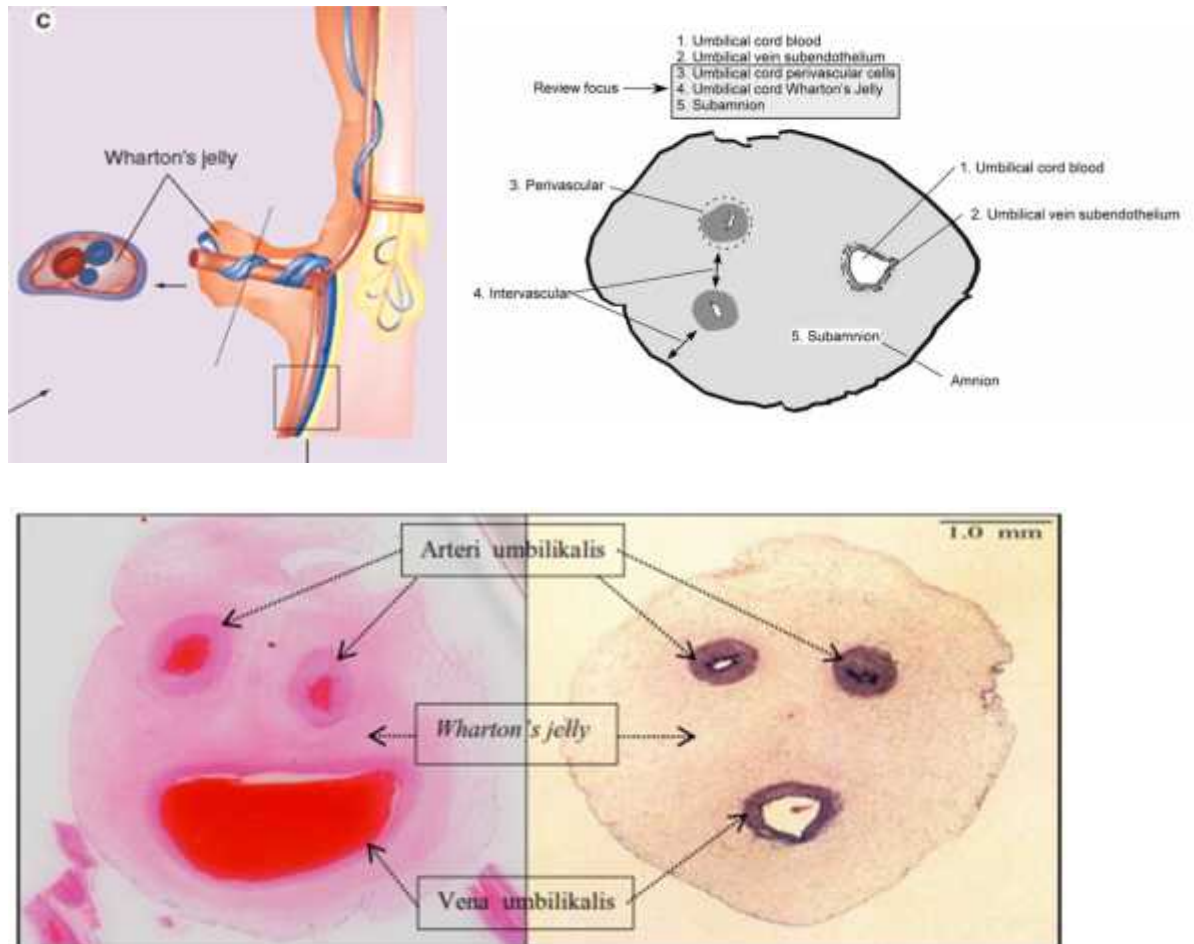
### **2.3. Wharton Jelly**

#### **2.3.1. Definisi**

Tali pusat merupakan jaringan ikat penghubung antara plasenta dan janin yang memiliki peranan penting dalam interaksi antara ibu dan janin selama kehamilan. Jaringan ini berfungsi menjaga viabilitas dan memfasilitasi pertumbuhan embrio serta janin. Komponen penyusun tali pusat terdiri dari satu vena dan dua arteri yang membentuk struktur heliks yang kemudian diselubungi oleh jaringan ikat gelatinosa yang tebal yakni *wharton jelly*. Vena umbilikal berisikan darah kaya oksigen dan nutrisi dari ibu menuju janin. Arteri umbilikal berisikan darah kaya CO hasil metabolisme dari janin kembali ke ibu (Gambar 3) (Sobolewski et al, 2005; Karen et al, 2010).

*Wharton jelly* adalah jaringan yang mengelilingi pembuluh darah tali pusat, mengandung sedikit sel namun tinggi kadar matriks ekstra selulernya (dibandingkan dinding arteri umbilikal, jumlah selnya 6 kali lebih rendah dengan kadar kolagen 4 kali lebih tinggi, kadar glikosaminoglikan 2 kali lebih tinggi) (Sobolewski et al, 2005). *Wharton jelly* merupakan substansi gelatinosa di dalam tali pusat tersusun dari mukopolisakarida (asam hyaluronat dan kondroitin

sulfat) yang mengandung sel fibroblast dan makrofag, berasal dari ekstra embrionik mesoderm (Ming et al, 2013).



Gambar 3. Anatomi *Wharton Jelly* dan penampang melintang tali pusat (Sobolewski et al, 2005).

### 2.3.2. Manfaat *Wharton Jelly*

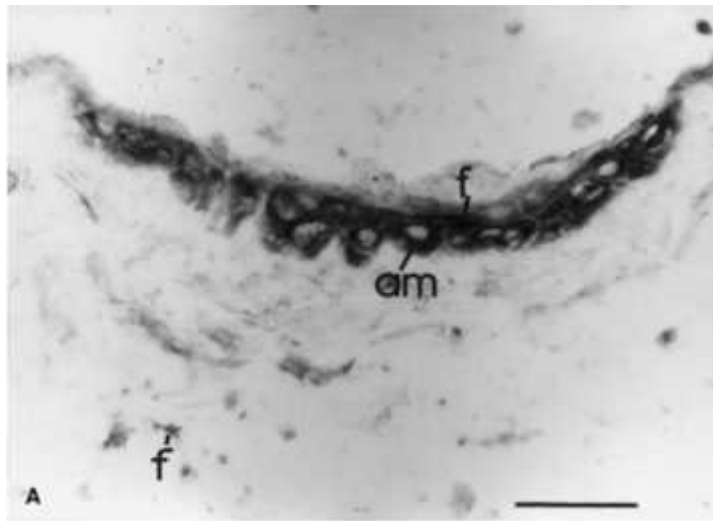
*Wharton jelly* merupakan jaringan ikat gelatinosa yang menyelubungi vena dan arteri umbilikalisis yang berfungsi melindungi pembuluh darah tersebut dari tarikan, regangan, lipatan, puntiran, dan tekanan, sehingga aliran darah tetap berjalan lancar meski terjadi perubahan posisi janin dan kontraksi rahim. Selain itu tali pusat juga menjadi tempat proses berbagai substansi penting bagi pertumbuhan dan perkembangan janin (Barbieri et al, 2011).

Sel dalam *wharton jelly* adalah miofibroblast, yang memiliki struktur ultra menyerupai fibroblast dan otot polos yang dapat berfungsi dalam fibrogenesis dan kontraksi; bersifat elastis karena mensintesis serabut kolagen; serta berpartisipasi dalam regulasi aliran pembuluh darah mengikuti daya kontraktilnya. Sel ini mampu membangun jaringan kolagen yang saling berhubungan dan membentuk kanal-kanal dan ruang perivascular, sehingga aliran darah tetap adekuat selama kompresi tali pusat selama kehamilan dan persalinan (Sobolewski et al, 2005).

Sel stroma *wharton jelly* berpotensi sebagai *stem cells* yang mampu berkembang 80 kali lipat pada saat dikultur, mensekresi sitokin dan *growth factor* yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi. Sel mast juga ditemukan, terutama pada lokasi yang berdekatan dengan pembuluh darah. Perubahan struktur *wharton jelly* terjadi pada kondisi hipertensi, merokok, prematuritas, fetal distress selama persalinan. Pada mortalitas perinatal, jumlah *wharton jelly* yang mengelilingi pembuluh darah tali pusat berkurang, sebaliknya jumlahnya meningkat pada penderita Diabetes Mellitus (Simona et al., 2013).

### **2.3.3. Growth Factor pada Wharton Jelly**

*Wharton jelly* mengandung jumlah sel yang sedikit namun memiliki matriks ekstraseluler dalam jumlah banyak, sel-sel *wharton jelly* mampu memproduksi kolagen, *hyaluronate* dan *proteoglikan sulfat* dalam jumlah banyak. Biosintesis komponen matriks ekstraseluler dipengaruhi oleh peptida *growth factor* seperti : IGF (*Insulin-like Growth Factor*), TGF (*Transforming Growth Factor* ), FGF (*Fibroblast Growth Factor*), PDGF (*Platelet Growth Factor*). Kumpulan *growth factor* ini mampu mensintesis matriks ekstra seluler dalam jumlah banyak (Gambar 4) (Simona et al., 2013).



Gambar 4. Gambaran immunostain IGF-1 pada *wharton jelly*, Keterangan: (am: *amniotic epithelial cells*; f: fibroblas) (Hakki et al, 2001).

Diketahui bahwa tiap gram *wharton jelly* dari kelompok kehamilan normotensi mengandung 350 ng IGF-1, sedangkan pada *wharton jelly* dari kelompok preeklampsia kadar IGF-1 hampir 2 kali lebih rendah dari kadar kelompok kehamilan normotensi. Hal tersebut terjadi karena IGF-1 bebas memiliki waktu paruh yang lebih pendek, maka konsentrasinya pada *wharton jelly* akan menurun (Hany et al, 2013).

*Insulin-like Growth Factor 1* adalah *growth factor* yang paling banyak ditemukan pada *wharton jelly* dan dinding arteri tali pusat. Satu gram jaringan *wharton jelly* mengandung IGF-1 kurang lebih 350 ng dan IGF-1 pada dinding arteri tali pusat lebih dari 145 ng. TGF- $\beta$ , aFGF dan bFGF juga ada di konsentrasi nanogram, meskipun jumlah mereka jauh lebih sedikit. Sedangkan PDGF dan EGF ada dalam konsentrasi picogram (Tabel 1) (Sobolewski et al., 2005).

Tabel 1. Perbandingan jumlah *growth factor* pada dinding arteri tali pusat dengan *wharton jelly* (Sobolewski et al, 2005).

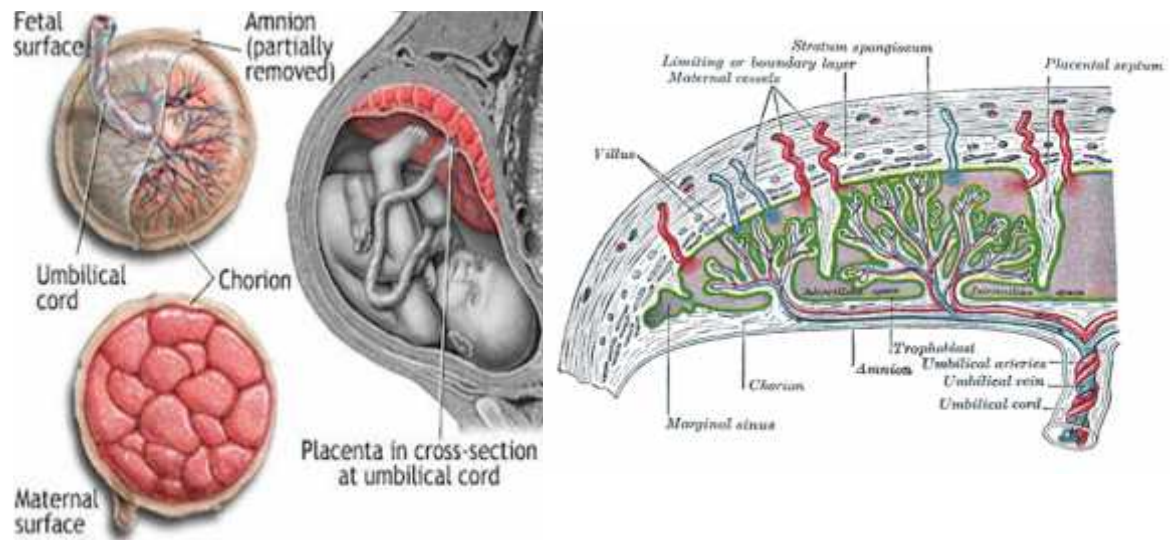
Growth factor	Extracting solution	Arteri Tali pusat	Wharton Jelly
TGF- $\beta$ 1 (ng/g)	0.15 M acetic acid	1.99 G 0.7	14.39 G 2.3
bFGF (ng/g)	0.15 M TriseHCl buffer, pH 7.6	7.50 G 2.1	20.51 G 3.5
EGF (pg/g)	0.15 M TriseHCl buffer, pH 7.6	38.14 G 5.5	38.04 G 4.3
PDGF-AB (pg/g)	0.15 M acetic acid	94.35 G 29.1	52.22 G 21.0
aFGF (ng/g)	0.15 M TriseHCl buffer, pH 7.6	32.50 G 11.3	6.99 G 2.5
IGF-I (ng/g)	1 M acetic acid	145.3 G 27.5	348.6 G 98.7

## 2.4. Plasenta

### 2.4.1. Anatomi Plasenta

Plasenta merupakan bagian dari kehamilan yang penting, mempunyai bentuk bundar dengan ukuran 15 x 20 cm dengan tebal 2,5 sampai 3 cm dan beratnya 500 gram. Plasenta merupakan organ yang sangat aktif dan memiliki mekanisme khusus untuk menunjang pertumbuhan dan ketahanan hidup janin. Hal ini termasuk pertukaran gas yang efisien, transport aktif zat-zat energi, toleransi imunologis terhadap imunitas ibu pada alograft dan akuisisi janin (Forbes et al, 2010).

Plasenta mempunyai dua permukaan, yaitu permukaan fetal dan maternal. Permukaan fetal adalah permukaan yang menghadap ke janin, warnanya keputih-putihan dan licin. Hal ini disebabkan karena permukaan fetal tertutup oleh amnion, dibawahnya pembuluh-pembuluh darah. Permukaan maternal adalah permukaan yang menghadap dinding rahim, berwarna merah dan terbagi oleh celah-celah yang berasal dari jaringan ibu. Plasenta mempunyai rata-rata 16-20 bulatan atau yang biasa disebut dengan kotiledon (Gambar 5) (Karen et al, 2010).



Gambar 5. Struktur anatomi plasenta (Malek et al, 2011).

#### 2.4.2. Fungsi Plasenta

Tiga fungsi utama plasenta selama kehamilan adalah protektif, metabolik dan endokrin. Plasenta merupakan barier semi permeabel yang mentransportasi oksigen, karbohidrat, asam amino, lemak, vitamin, mineral dan air menuju fetus dan memindahkan karbon dioksida dan hasil metabolisme dari fetus. Fungsi endokrinnya memproduksi hormon steroid dan protein. Plasenta merupakan organ ekstraembrionik yang berasal dari lapisan germinal yang berbeda, jaringan plasenta sendiri berasal dari tropo-ektoderm sel blastocyst, tali pusat dan pembuluh darah plasenta berasal dari mesoderm (Malek et al, 2011).

#### 2.4.3. Sintesis dan Metabolisme Hormon Plasenta

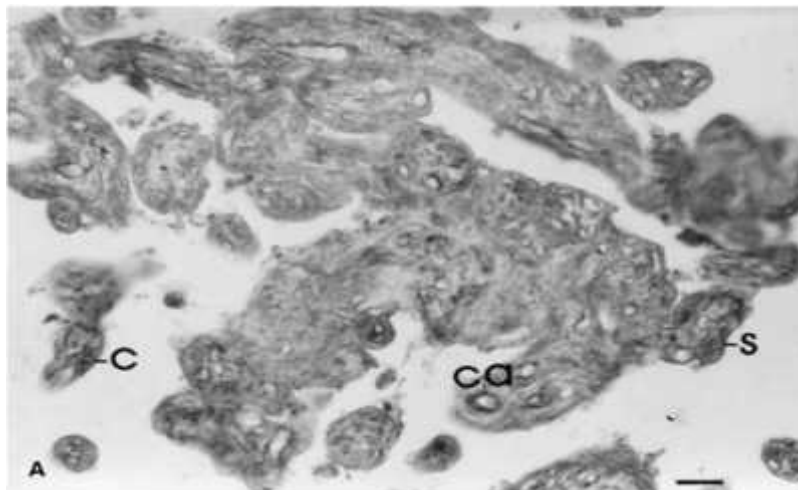
Plasenta membebaskan hormon pada sirkulasi fetal dan maternal, sintesis dan sekresi hormon-hormon ini bertanggung jawab terhadap perubahan lingkungan. *Human Placental Lactogen*, progesteron, IGF, dan glukokortikoid berperan pada hemopoiesis fetal (Cunningham, 2014).

*Human Placental Lactogen* dan progesteron mempengaruhi metabolisme maternal untuk mengantarkan glukosa kepada janin. IGF memodulasi pertumbuhan janin, IGF-1 berhubungan dengan berat badan janin, IGF-2 memodulasi perkembangan trofoblast, berhubungan dengan IUGR.

Glukokortikoid berperan dalam perkembangan dan maturasi organ (Helen et al., 2011).

#### 2.4.4. *Growth Factor* pada Plasenta

Selama kehamilan, kadar faktor-faktor pertumbuhan, seperti IGF-1 dan IGF-2, *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Factor Growth Fibroblast* (FGF-2 dan FGF-4), dan *Transforming Growth Factor* (TGF- $\beta$ ) meningkat dalam sirkulasi ibu dan peningkatan kadar ini berlanjut selama kehamilan, hal ini menunjukkan bahwa mereka memiliki peran penting dalam pertumbuhan janin yang sedang berkembang. Pada plasenta manusia, IGF1 ditemukan pada semua jenis sel baik itu membran microvillus, sinsitiotrofoblas, sitotrofoblas maupun stroma villous (Gambar 6) sehingga IGF-1 banyak ditemukan pada darah tali pusat plasenta, sekitar 20-35 ng/ml pada trimester kedua dan 40-95 ng/ml pada trimester tiga (terbanyak dibanding *growth factor* lain) (Karen et al, 2010).



Gambar 6. Gambaran *immunocytochemical* IGF-1 pada plasenta manusia. Keterangan: c: sitotrofoblas; s: sinsitiotrofoblas; ca: sel kapiler endotelial (Hakki et al, 2001).

Beberapa penelitian menunjukkan jika faktor- faktor solubel pada sirkulasi maternal, termasuk *growth factor* dapat mempengaruhi perkembangan dan fungsi dari plasenta. Dimana terdapat hubungan dari peran faktor- faktor pertumbuhan

tersebut dalam fungsinya untuk meregulasi trofoblas, sekaligus efeknya pada invasi trofoblas ekstravili. Faktor-faktor pertumbuhan tersebut dalam plasenta dapat dijumpai dalam tiap bagian yang berbeda, tergantung dari jenis *growth factor* yang ada (Helen et al, 2011).

Jumlah beberapa *growth factor* seperti IGF dan EGF berhubungan dengan pertumbuhan janin, sementara yang lain seperti TGF $\beta$ 1 tidak berpengaruh. Namun, semua *growth factor* ini menimbulkan efek mereka melalui kaskade intrasel yang memanfaatkan sinyal molekul, yang mana pada gangguan pertumbuhan janin hal ini mengalami gangguan regulasi. Oleh karena itu, meningkatkan jumlah *growth factor* saja mungkin tidak cukup untuk memperbaiki fenotip plasenta, ada kemungkinan manfaat terapi lebih besar yang dicapai dengan menargetkan reseptor *growth factor*, atau sinyal molekul yang bertanggung jawab untuk efek mitogenik (Malek et al, 2011).

#### **2.4.5. Perkembangan Vaskular Plasenta**

Perkembangan pembuluh darah pada jaringan avaskular disebut sebagai vaskulogenesis yaitu pembentukan pembuluh darah baru dari hasil diferensiasi sel mesenkim. Vaskulogenesis berada pada daerah yang sebelumnya belum ada pembuluh darah. Pada plasenta manusia, tidak ada pertumbuhan pembuluh darah embrionik melalui tali pusat ke dalam vili plasenta, sebagai gantinya vaskulogenesis terjadi di dalam jaringan pengikat plasenta (Helen et al, 2011).

#### **2.4.6 Fisiologi Plasentasi Pada Kehamilan Normal**

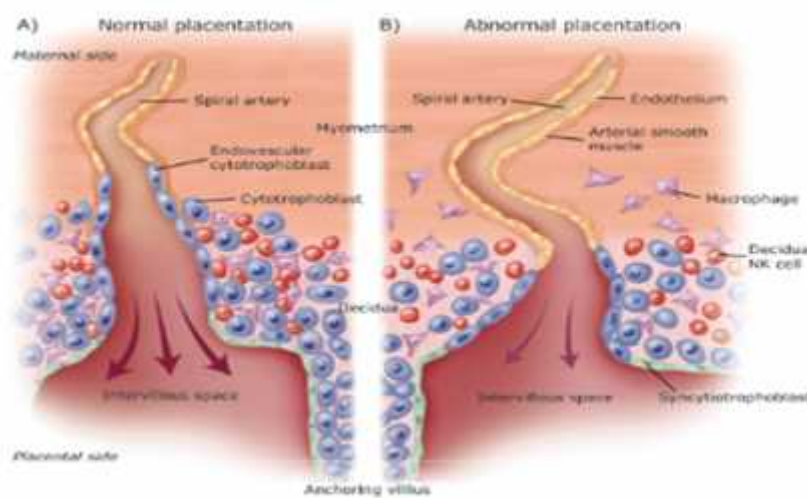
Plasenta manusia mengalami proses perkembangan vaskulogenesis dan angiogenesis. Tahap-tahap penting menunjang keberhasilan plasentasi normal kehamilan, meliputi: a) invasi trofoblas ke dalam desidua; b) vaskularisasi trofoblast untuk mempertahankan aliran fetoplasenta; c) *remodeling* arteri spiralis maternal oleh trofoblas sehingga terjadi sirkulasi fetomaternal yang adekuat (Gambar 7) (Karen et al, 2010).

*Blastocyst* berpisah menjadi *trophoectoderm* (luar→membentuk ekstra-embrionik trofoblas) dan *inner cell mass* (dalam→calon embrio).



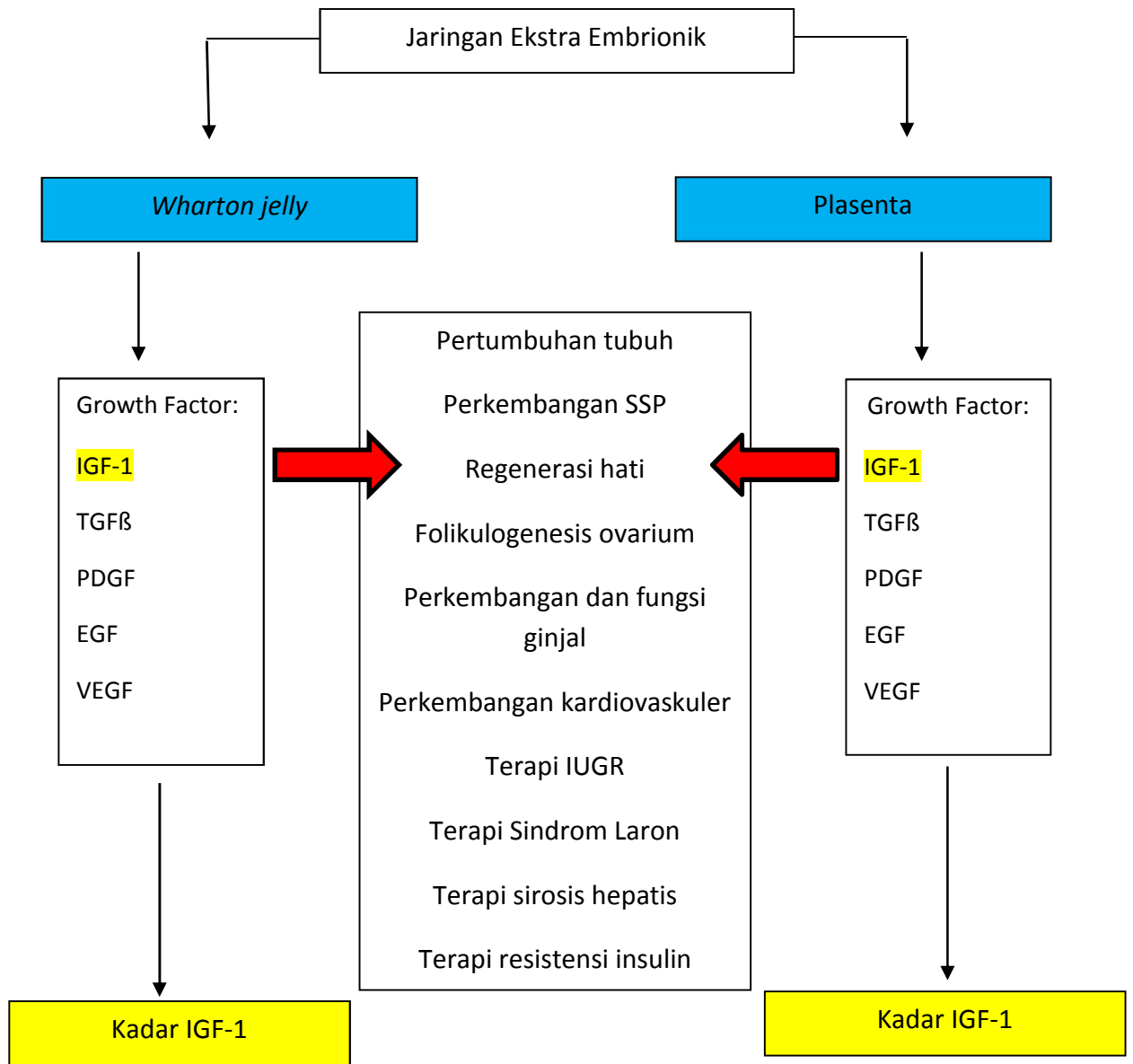
Ekstraembrionik mesenkim berdiferensiasi menjadi sitotrofoblas, sel endotelnya membentuk kapiler pertama pembuluh darah fetoplasenter pada 21-22 hari setelah konsepsi. Trofoblas berproliferasi menginvasi endometrium, penetrasinya membentuk sinsitiotrofoblas dan lakuna yang berkembang menjadi ruang intervili dimana terjadi pertukaran oksigen dan nutrisi. Kemudian vili trofoblas bercabang dan membentuk jaringan pembuluh darah plasenta. Sirkulasi maternal plasenta yang adekuat membutuhkan *remodelling* arteri spiralis (Palm, 2012) .

Pada pertengahan trimester pertama sitotrofoblas menginvasi sampai lapisan dalam miometrium, saat ini terjadi proses pseudo-vaskularisasi yaitu sitotrofoblast berubah dari jenis epitel menjadi endotel. Juga terjadi *remodelling* tunika muskularis media arteriole spiralis, dari yang resistensi tinggi menjadi resisten rendah dengan mendestruksi elastic muscular tissue. Hal ini memberikan oksigenasi yang cukup pada tekanan darah yang rendah. Hal ini juga diperankan oleh NK sel, makrofag. Proses inflamasi lokal ini terjadi pada awal kehamilan. Invasi trofoblas mengekspresikan faktor angiogenik VEGF-A, PlGF, Soluble Flt1. *Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1* menetralkan aktivitas angiogenik VEGF dan PlGF (Forbes et al, 2010).



Gambar 7. Plasentasi (Karen et al, 2010).

## 2.5 Kerangka Konsep



### Keterangan:

 : Fungsi

 : Bahan penelitian

 : Komponen yang diteliti

Jaringan ekstra embrionik yaitu *wharton jelly* dan plasenta mengandung banyak *growth factor* seperti *Insuline-like Growth Factor 1* (IGF-1), *Transforming Growth Factor* (TGF- $\beta$ ), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF) dan VEGF( *Vascular Endotelial Growth Factor*). Salah satu *growth factor* diukur kadarnya yaitu IGF-1 yang merupakan komponen yang diteliti pada penelitian ini. IGF-1 diketahui memiliki berbagai fungsi dalam tubuh manusia yaitu pertumbuhan tubuh, perkembangan SSP (Sistem Saraf Pusat), regenerasi hati, folikulogenesis ovarium, perkembangan dan fungsi ginjal serta perkembangan kardiovaskular. IGF-1 juga dapat digunakan sebagai terapi pada IUGR (*Intrauterine Growth Restriction*), sindrom Laron, sirosis hepatitis dan resistensi insulin.

## **2.6. Hipotesis**

1. Terdapat perbedaan kadar IGF-1 pada *wharton jelly* tali pusat bila dibandingkan dengan kadarnya pada plasenta.
2. Kadar IGF-1 pada *wharton jelly* lebih besar daripada kadar di plasenta.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Desain dan Rancangan Penelitian**

##### **3.1.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini adalah observasional analitik *cross sectional*, yang menganalisis perbedaan kadar IGF-1 antara *wharton jelly* dan plasenta pada bayi baru lahir.

#### **3.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di bagian Obstetri dan Ginekologi RS. Dr. Moewardi Surakarta dan LPPT Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada bulan Oktober sampai dengan November 2016.

#### **3.3. Populasi dan Sampel Penelitian**

##### 1. Populasi

Populasi dalam penelitian ini menggunakan *purposive non random sampling*, dimana subjek adalah ibu yang melahirkan di bagian obstetri dan ginekologi RS. Dr. Moewardi Surakarta yang memenuhi kriteria restriksi untuk mendapatkan sampel yang homogen.

##### a. Kriteria Inklusi :

Ibu :

1. Usia ibu 18 – 35 tahun
2. Tekanan darah ibu normal (sistolik 100-120 mmHg, diastolik 70-90 mmHg)
3. Lahir dari ibu sehat, tidak mempunyai penyakit metabolik
4. Indeks Massa Tubuh ibu normal (18,5 – 24,9)

Bayi Baru Lahir :

1. Bayi baru lahir aterm (37-40 minggu)

2. Berat badan bayi normal (> 2500 gram dan < 4000 gram )
4. Apgar Score > 6-7-8 (bayi tidak hipoksia)

b. Kriteria Eksklusi :

1. Kelainan kongenital pada bayi
2. Ibu dengan penyakit metabolik atau keganasan
3. Tali pusat yang layu / hipercoiling / strangulasi / striktur
4. Plasenta kalsifikasi / solutio

## 2. Besar Sampel

Menurut Lemenshow et al (Murti, 2010), rumus menghitung besar sampel untuk penelitian *cross sectional* adalah sebagai berikut:

$$n = \frac{Z^2 \cdot 1 - p \cdot q}{d}$$

n = jumlah sampel minimal yang diperlukan

$Z^2 \cdot 1 - p \cdot q$  = statistik Z tingkat kepercayaan (95% = 1,96; 90 % = 1,645)

p = estimasi proporsi

q = 1 - p

d = presisi absolut atau limit dari *error*

$$n = \frac{(1,645)^2 \cdot 0,5(1-0,5)}{0,05}$$

$$n = 13,53$$

Dari rumus tersebut didapatkan minimal jumlah sampel total yang diperlukan pada penelitian ini adalah sebesar 13 orang. Pada penelitian ini menggunakan 16 sampel penelitian sudah termasuk kelompok *wharton jelly* dan plasenta.

## 3.4. Identifikasi Variabel Penelitian

### 1. Variabel bebas

Kadar IGF-1

## 2. Variabel terikat

*Wharton jelly* dan plasenta

## 3. Variabel Luar

BMI, usia ibu, usia kehamilan, tekanan darah, infeksi, BBL, panjang tali pusat, berat plasenta (telah dikendalikan dalam kriteria inklusi dan eksklusi).

### 3.5. Batasan Operasional Variabel Penelitian

1. *Wharton jelly* adalah jaringan (substansi gelatinosa) yang mengelilingi pembuluh darah tali pusat, tersusun dari mukopolisakarida (asam hyaluronat dan kondroitin sulfat) yang mengandung sel fibroblast dan makrofag.

Skala Data: Nominal (dikotomi)

2. Plasenta adalah organ endokrin ekstra embrionik berasal dari bagian fetal dan maternal yang berfungsi sebagai barier semipermeabel transportasi oksigen, karbohidrat asam amino, lemak, vitamin, mineral.

Skala Data: Nominal (dikotomi)

3. IGF-1 adalah hormon pertumbuhan yang banyak ditemukan pada *wharton jelly* karena memiliki jumlah matriks ekstraseluler yang tinggi dan pada plasenta dapat ditemukan di hampir semua jenis selnya. IGF-1 ini sebagian bertanggung jawab untuk aktivitas sistemik GH meskipun IGF-1 ini memiliki sejumlah peran sendiri (anabolik, antioksidan, anti-inflamasi dan aksi sitoprotektif). Kadar IGF-1 ditunjukkan dari hasil laboratorium dengan satuan g/ml, pemeriksaan menggunakan metode ELISA.

Skala Data : Numerik

Skala Pengukuran : g/ml

### **3.6. Alur Kegiatan Penelitian**

#### **1. Persiapan :**

1. Memohon izin kepada direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta untuk melakukan penelitian.
2. Memohon izin untuk *etical clearance*.
3. Memilih sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
4. Ibu datang dengan rencana proses persalinan diminta kesediaannya untuk ikut penelitian dengan menandatangani surat persetujuan.

#### **2. Pengambilan Sampel :**

1. Setelah bayi lahir, dilakukan pengambilan sampel tali pusat sepanjang 20 cm dan plasenta  $\pm$  10cc.
2. Sampel jaringan dicuci dengan NaCl 0,9%.
3. Sampel jaringan dimasukkan dalam medium transport PBS.
4. Sampel disimpan pada suhu  $-70^{\circ}$  C sampai dengan jumlah sampel terpenuhi dan pemeriksaan siap dilakukan.

#### **3. Prosedur Penelitian :**

Prosedur ekstraksi wharton jelly:

1. Dilakukan homogenisasi jaringan (10% berat / volume) dipersiapkan dalam buffer 0,15 M Tris HCl, pH 7,6 dengan dilakukan penggerusan.
2. Larutan yang sudah homogen kemudian dilakukan ultrasonifikasi (20 kHz, 3x15 detik) kemudian dilakukan sentrifugasi pada kecepatan 5000 rpm selama 10 menit pada suhu  $4^{\circ}$  C.
3. Hasil ekstrak jaringan dikumpulkan.
4. Diukur kadar IGF-1 pada *wharton jelly* dengan kit ELISA.

Prosedur ekstraksi plasenta :

1. Diambil jaringan placenta sebanyak 1 gram.
2. Jaringan dicuci dengan larutan PBS sebanyak 3 kali.

3. Jaringan diletakkan di mortar, ditambahkan PBS sebanyak 2 ml, lalu digerus sampai halus → setelah jaringan halus dimasukkan dalam conical 15.
4. Tambahkan pada konikal PBS hingga 10 ml.
5. Dilakukan sentrifugasi selama 10 menit, dengan kecepatan 2000 rpm pada suhu 4 ° C.
6. Ambil cairan supernatan, masukkan ke dalam tabung eppendrof.
7. Diukur kadar IGF-1 pada supernatan plasenta dengan kit ELISA.

#### **4. Uji Kadar IGF-1 *Wharton jelly* dan Plasenta:**

*Wharton jelly* dan plasenta dilakukan *assay* sesuai dengan prosedur perusahaan dengan menggunakan kit ELISA. Setiap *assay* dilakukan duplikasi. Jumlah kadar IGF-1 dinilai dalam g/ml jaringan.

Nama kit : Human IGF-1 ELISA kit

Produksi : Wuhan Fine Biological Technology Co., Ltd

No. Katalog : EH0165

#### **5. Teknik Pengumpulan Data**

Teknik pengumpulan data secara uji laboratorium, peneliti bertindak sebagai pengamat independen. Data kemudian diolah dengan bantuan komputer.

#### **6. Analisis Statistik**

Analisis data menggunakan software SPSS versi 17, dengan analisis bivariat untuk mengidentifikasi ada tidaknya hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat. Uji statistik menggunakan chi square untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara 2 variabel dengan *Confidence Interval* (CI) 90 %, Dilakukan uji *Mann-Whitney* untuk menguji apakah rerata sampel yang diambil dari kelompok *wharton jelly* berbeda secara bermakna dengan rerata sampel yang diambil dari kelompok plasenta. Dimana nilai  $p < 0.05$  dianggap signifikan.



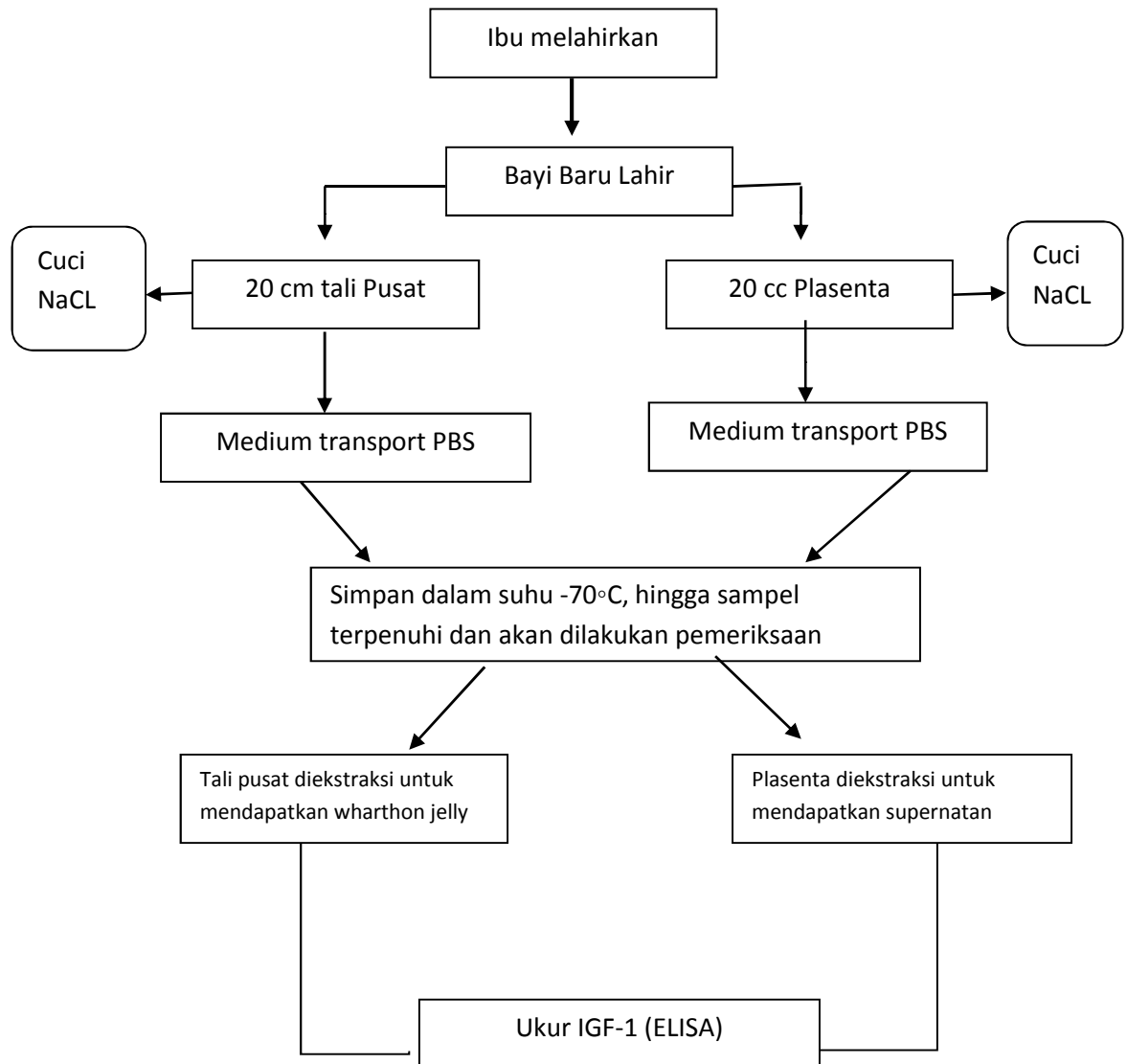
## 7. Anggaran

Penelitian ini bersifat mandiri.

## 8. Kelayakan Etik

Kelayakan etik didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr.Moewardi/Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret dengan dikeluarkan *Ethical Clearance* nomor: 917/XI/HREC/2016.

### 3.7. Alur Penelitian



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

#### 4.1. Karakteristik Penelitian.

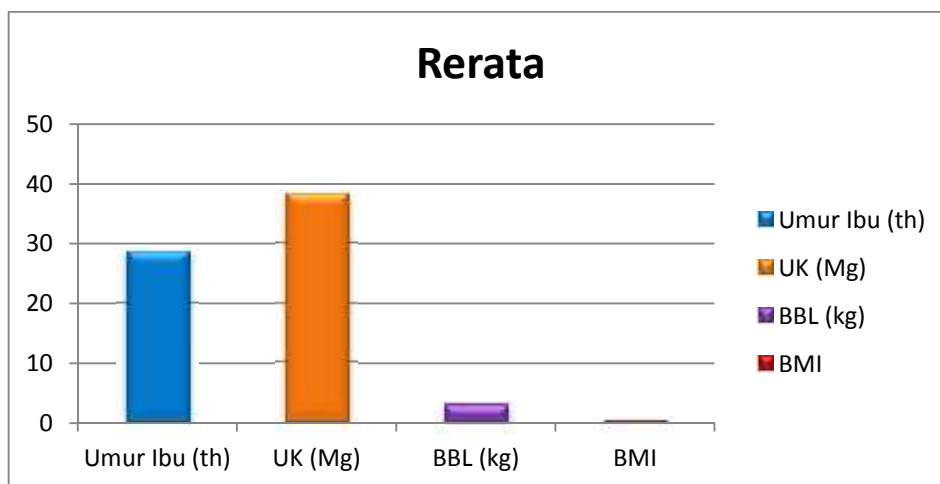
Penelitian dilakukan di RSUD Dr Moewardi Surakarta dan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gajah Mada. Penelitian ini terdiri dari 3 tahapan; 1) Pengambilan sampel dari tali pusat dan kotiledon plasenta; 2) melakukan ekstraksi pada tali pusat untuk diambil *wharton jelly* dan ekstraksi plasenta untuk mendapatkan supernatan sesuai prosedur standar; 3) Pengukuran kadar IGF-1 dengan metode ELISA. Pengambilan subjek penelitian dilakukan dari bulan Oktober- November 2016. Subyek penelitian sebanyak 16 pasien yaitu ibu hamil yang melahirkan di RSUD Dr Moewardi Surakarta yang memenuhi kriteria.

Data yang didapatkan dilakukan analisis dengan program SPSS 17. Variabel dari data demografi akan dicari nilai reratanya, sedangkan data dasar penelitian yang diambil untuk identitas adalah umur ibu, umur kehamilan, berat badan bayi lahir dan BMI, hasil data dasar penelitian dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 2. Deskripsi data Penelitian.

Variabel	N	Terendah	Tertinggi	Rerata	Std. Deviation
Umur ibu (tahun)	16	21.00	35.00	28.38	4.87
Umur kehamilan (minggu)	16	37.00	40.00	38.25	1.24
BMI	16	20.00	31.39	25.92	3.35
BBL (kilogram)	16	2.30	3.40	2.96	0.30

Dari tabel tersebut didapatkan hasil data penelitian umur ibu yang terendah berumur 21 tahun dan tertinggi 35 tahun dengan rerata  $28,38 \pm 4,87$  tahun. Umur kehamilan ibu yang terendah 37 minggu dan tertinggi 40 minggu dengan rerata  $38,25 \pm 1,24$  minggu, nilai BMI dari 16 pasien terendah sebesar 20,00 dan tertinggi 31,39 dengan rerata sebesar  $25,92 \pm 3,35$ . Pada berat badan bayi lahir yang terendah sebesar 2,30 kg (2300 gr) dan tertinggi 3,40 kg (3400 gr) dengan rerata sebesar  $2960 \pm 0,30$  gr.



Grafik 1. Deskripsi Data Dasar Penelitian

## 4.2. Uji Hipotesis Penelitian

### 1. Uji Normalitas Data.

Normalitas data merupakan syarat mutlak sebuah data agar dapat dianalisis lebih lanjut. Dalam penelitian ini uji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk* terhadap variabel penelitian IGF-1. Apabila hasil uji normalitas data berdistribusi normal maka dilakukan uji parametrik yaitu uji t test dan apabila data tidak berdistribusi normal maka dilakukan uji non parametrik yaitu *Uji Mann-Whitney*. Hasil uji normalitas data IGF-1 dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 3. Uji Normalitas

Variabel	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	Df	p-value	Statistik	Df	p-value
IGF-1 (pg/ml)	0.153	32	0.056	0.897	32	0.005

Dari tabel di atas diperoleh bahwa IGF-1 mempunyai data tidak berdistribusi normal  $p=0,005$  (normal  $p>0,05$ ). Sehingga data pada penelitian ini dapat dianalisis lebih lanjut dengan uji non parametrik yaitu *Uji Mann-Whitney*.

2. Uji Rerata Kadar IGF-1 pada *Wharton Jelly* dan Plasenta.

Tabel 4. Hasil uji Mann-Whitney

Variabel	<i>Wharton Jelly</i> (n= 16)	Plasenta (n=16)	P
IGF-1(pg/ml)	726,58±127,03	652,52±170,34	0,035*

\*Signifikansi  $p<0,05$

Hasil uji *Mann-Whitney* kadar IGF-1 pada plasenta mempunyai nilai rerata sebesar 652,52±170,34 pg/ml sedangkan kadar IGF-1 pada *wharton jelly* memiliki nilai rerata 726,58±127,03 pg/ml dengan nilai  $p=0,035$ ;  $p<0,05$ , yang berarti ada perbedaan bermakna antara kadar IGF-1 pada *wharton jelly* tali pusat dengan kadarnya pada plasenta. Sehingga kadar IGF-1 pada *wharton jelly* konsisten lebih besar daripada kadar di plasenta.

## BAB V

### PEMBAHASAN

#### 5.1. Karakteristik Sampel

Penelitian ini untuk mendapatkan sampel yang homogen maka dipilih tali pusat dan kotiledon plasenta yang berasal dari ibu hamil usia reproduksi normal, umur ibu tidak terlalu muda dan tidak terlalu tua serta kehamilannya tanpa komplikasi, baik itu persalinan yang lahir secara normal maupun operasi sesar. Hasil luaran perinatal pun menjadi pertimbangan untuk pemilihan sampel penelitian, dimana diambil bayi dengan berat lahir normal dan lahir dengan APGAR *score* yang baik. Adapun keadaan tidak normal seperti kelainan kongenital pada bayi, ibu dengan penyakit metabolik atau keganasan, tali pusat yang layu atau ada kelainan seperti *hypercoiling*, strangulasi, striktur, kalsifikasi plasenta dan kelainan plasenta lainnya tidak dimasukkan ke dalam sampel pada penelitian ini.

#### 5.2. Wharton Jelly Sebagai Sumber Growth Factor

Penelitian ini menunjukkan bahwa *wharton jelly* dari bayi yang dilahirkan dari ibu yang kehamilannya normal tanpa komplikasi, walaupun jumlah selnya relatif lebih sedikit dibandingkan pada plasenta mengandung *growth factor* yang lebih tinggi, pada penelitian ini yang diukur kadarnya adalah IGF-1.

*Insulin-like Growth Factor 1* adalah *growth factor* yang paling banyak ditemukan pada *wharton jelly* dan dinding arteri tali pusat. Matriks ekstraseluler pada *wharton jelly* berperan sebagai tempat penyimpanan dan stabilisasi faktor pertumbuhan di sekitar sel. Peningkatan jumlah faktor pertumbuhan yang terdiri dari *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), dan *Transforming Growth Factor* (TGF) telah diketahui dan dihubungkan dengan biosintesis protein matriks ekstraseluler. IGF-1 merupakan faktor pertumbuhan yang paling banyak diekspresikan pada jaringan janin termasuk *wharton jelly*. IGF-1 merupakan faktor metabolik dan mitogenik penting yang dibutuhkan dalam pertumbuhan sel, diferensiasi sel, sintesis, dan *remodeling* matriks ekstraseluler.

IGF-1 merupakan stimulator dari biosintesis kolagen dan sulfat glikosaminoglikan (Aguirre et al, 2016).

Banyaknya peptida *growth factor* yang terdapat pada *wharton jelly*, memacu biosintesis dari kolagen, hyaluronat dan proteoglikan sulfat pada jaringan. Komponen tersebut juga yang pada akhirnya membuat sifat dari tali pusat yang kuat terhadap traksi mekanik, elastik dan memiliki tingkat hidrasi yang tinggi yang mencegah tali pusat terjadi oklusi (Sobolewski et al., 2005).

### **5.3. Perbandingan Kadar IGF-1 Pada Wharton Jelly Tali Pusat dan Plasenta**

Kadar IGF-1 pada penelitian ini secara bermakna lebih tinggi pada *wharton jelly* tali pusat dibandingkan pada plasenta dengan nilai rerata kadar IGF-1 pada *wharton jelly* sebesar  $726,58 \pm 127,03$  pg/ml. Pada penelitian ini digunakan sampel penelitian dari satu subyek yang sama yang kemudian dilakukan ekstraksi dari tali pusat untuk didapatkan *wharton jelly* dan dilakukan pengukuran kadar dari kotiledon plasenta. Dimana pengukuran kadar *growth factor* dari plasenta dan *wharton jelly* tali pusat dari satu individu yang sama belum pernah dilakukan sebelumnya.

*Wharton jelly* mengandung *growth factor* khususnya IGF-1 yang lebih tinggi dibanding plasenta walaupun IGF1R ditemukan pada semua jenis sel baik itu membran microvillus, sinsitiotrofoblas, sitotrofoblas maupun stroma villous di plasenta. Hal ini dikarenakan *wharton jelly* walaupun mengandung jumlah sel yang sedikit namun memiliki matriks ekstraseluler dalam jumlah banyak, sedangkan matriks ekstraseluler mempunyai peran sebagai tempat penyimpanan dan stabilisasi faktor-faktor pertumbuhan di sekitar sel. *Growth factor* tersebut kemungkinan diproduksi oleh sel-sel lokal yang ada pada jaringan tersebut (Karen et al, 2010).

Sel pada *wharton jelly* juga memiliki jenis sel fenotipik miofibroblas yang berfungsi dalam sintesis kolagen dan juga fungsi kontraksi, yang memodulasi lumen vaskular serta meregulasi aliran darah pada tali pusat. Adanya kandungan miofibroblast pada *wharton jelly* ini telah diperkirakan terlibat dalam produksi

berbagai macam *growth factor* yang berfungsi dalam hal proliferasi dan differensiasi (Sobolewski et al., 2005). Sehingga kadar IGF-1 pada *wharton jelly* yang lebih tinggi jika dibandingkan pada plasenta pada bayi baru lahir pada penelitian ini sesuai dengan hipotesis.

Pemilihan penggunaan *wharton jelly* pada penelitian ini sebagai sumber *growth factor* dalam hal ini IGF-1, dikarenakan *wharton jelly* sebagai sel dapat dengan mudah diisolasi (*non-invasive procedure*), tidak terbentur masalah etika dan berasal dari jaringan yang didapat setelah lahir sehingga tidak terdapat penurunan karakteristik serta memiliki aksesibilitas yang lebih baik, dan potensi ekspansi yang lebih tinggi serta imunogenisitas rendah (Vittorio et al, 2014).

#### **5.4. Keterbatasan IGF-1 dan Kegunaannya Sebagai Terapi**

Metode standar pengukuran IGF-1 saat ini belum terkarakterisasi dengan baik. *Recombinant human* IGF-1 (rhIGF-1) pertama kali tersedia untuk terapi eksperimental pada akhir 1980-an, yaitu pada studi jangka panjang perkembangan anak dengan defisiensi IGF-1 primer yang berat. Studi ini mengikuti anak-anak tersebut hingga usia 12 tahun dan terdapat peningkatan yang signifikan pada dosis dependen dengan rata-rata kenaikan tinggi pada tahun pertama melebihi kenaikan rata-rata (~3,0 cm/tahun pada rata-rata, menjadi ~8,5 cm/tahun pada tahun pertama,  $p < 0,001$ ). Rerata kecepatan tinggi menurun selama pengobatan tahun-tahun berikutnya, tapi tetap lebih tinggi dari kecepatan tinggi rata-rata sebelum pengobatan hingga 8 tahun (Terry et al, 2010).

Terapi rhIGF-1 telah disetujui oleh US Food and Drug Administration (FDA) tahun 2005, dan tersedia secara komersial pada tahun 2005 untuk pengobatan pasien dengan defisiensi IGF-1 primer berat akibat resistensi GH genetik dari mutasi pada reseptor GH, cacat pada jalur sinyal reseptor GH (termasuk mutasi gen STAT5b), mutasi pada gen IGF-1, atau pada pasien langka dengan delesi gen GH di antaranya inaktivasi antibodi berkembang menjadi rhGH eksogen, tetapi tidak untuk kondisi lain (sekunder) dari defisiensi IGF-I seperti kekurangan gizi, hipotiroidisme dan penyakit kronis (Puche et al, 2012) :

- Neoplasia aktif atau suspek neoplasia.
- Alergi terhadap rhIGF-I (*Mecasermin*, *Increlex*) atau bahan-bahan penyusunnya.
- Penyakit kronis (misalnya diabetes, kista fibrosis).
- Kegagalan pertumbuhan terkait dengan penyebab lain yang teridentifikasi (misalnya sindrom Prader-Willi, sindrom Russell-Silver, sindrom Turner, sindrom Noonan atau kelainan kromosom).
- Pasien dengan epifisis tertutup.

Pedoman dosis optimal masih dalam perdebatan, pertama kali dinyatakan berdasarkan batas toleransi IGF1, dua studi terbaru yang dipresentasikan pada Kongres Internasional Endokrinologi (2008) menunjukkan keamanan dan kemanjuran dari terapi rhIGF-I dua kali sehari (80-120 mg/Kg) atau sekali sehari (240 mg/Kg) untuk defisiensi IGF-I primer. Aspek lain yang mengganggu adalah kesulitan yang ditemukan saat mengumpulkan, menyimpan dan memonitoring sampel serum IGF-I. Berbeda dengan GH, kadar sirkulasi IGF-1 relatif stabil pada siang hari dengan fluktuasi yang minimum, dan tidak terpengaruh oleh asupan makanan. Namun, kadar IGFBP-3 menunjukkan perubahan akut akibat asupan makanan, yang berkonsekuensi langsung pada bioavailabilitas IGF-1, dan telah dilaporkan adanya penurunan nokturnal kadar IGF-1 dari tengah malam sampai pukul 4 dini hari, mungkin karena pergeseran dalam volume plasma. Meskipun demikian, pengukuran tunggal IGF-1 tetap dianggap perwakilan dari kadar IGF-I individu. Sebaliknya, waktu paruh serum rhIGF-I kurang dari 24 jam, yang menunjukkan bahwa monitoring serum IGF-1 mungkin dapat mendeteksi dosis tunggal yang hilang pada hari itu, tetapi tidak berguna untuk mengidentifikasi ketidakpatuhan untuk terapi jangka panjang. Selain itu, tidak ada indikasi yang jelas sampai saat ini monitoring rutin serum IGF-1 dapat informatif atau berguna untuk anak-anak dengan terapi rhIGF-1, karena belum dikaitkan dengan terjadinya efek samping atau hasil yang didapat (Aguirre et al, 2016).

Keamanan adalah tujuan utama ketika mengembangkan obat baru. Dalam hal ini sejumlah uji klinis yang memonitor terapi rhIGF-1 jangka panjang telah



melaporkan berbagai efek samping yang merugikan meskipun bersifat sementara dan dapat ditoleransi dengan baik serta mudah dikelola tanpa penghentian terapi. Telah dilaporkan episode takikardia (dapat sembuh sendiri dan mungkin karena efek inotropik dari rhIGF-1), peningkatan sementara tekanan intrakranial dengan sakit kepala dan muntah (konsisten dengan profil keselamatan dari terapi rhGH), hipertrofi pada tempat injeksi, hipertrofi tonsil, edema wajah, arthralgia, mialgia, hipotensi ortostatik dan hipoglikemia. Penurunan gula darah ini bisa menjadi konsekuensi dari aksi IGF-1 yang mirip insulin, dan pengikatan IGF-1 pada reseptor insulin. Menariknya, studi yang dilakukan oleh Laron dengan dosis lebih rendah dari 60  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hari}$  tidak menunjukkan efek samping, baik dalam uji klinis pada manusia maupun pada model hewan eksperimental (Puche et al, 2012).

Berdasarkan beberapa penelitian yang sudah ada, dosis rendah IGF-1 tampaknya mampu mengembalikan tingkat sirkulasi hormon ini dan memberikan efek menguntungkan tanpa efek merugikan (termasuk hipoglikemia). Efek merugikan dari terapi IGF-1 dilaporkan setelah pemberian dosis lebih tinggi dari 60-80  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hari}$ . Terapi dengan IGF-1 dapat digunakan untuk mengembalikan kadar fisiologisnya sebagai terapi pengganti, tetapi jangan pernah meningkatkan kadar IGF-1 lebih tinggi di atas kisaran normal (Aguirre et al, 2016; Puche et al, 2012).

## **BAB VI**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **6.1. Kesimpulan**

Kadar IGF-1 lebih tinggi pada *wharton jelly* tali pusat dibandingkan pada plasenta.

#### **6.2. Saran**

Ditujukan kepada praktisi atau peneliti di bagian obstetri dan ginekologi pada khususnya dan di bidang medis lain pada umumnya:

1. Diharapkan dengan diketahuinya kadar IGF-1 yang tinggi pada *wharton jelly* tali pusat, maka jaringan ekstra embrionik ini dapat digunakan sebagai sumber modalitas *growth factor* untuk terapi berbasis IGF-1.
2. Metode ekstraksi *wharton jelly* yang bervariasi dapat diteliti untuk mendapatkan kadar *growth factor* dengan jumlah yang lebih banyak.

**BAB VII**  
**DAFTAR PUSTAKA**

- Aguirre G.A, Rodríguez D, Garza G, Castilla C. 2016: Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *Journal Translational Medicine*, 14-3.
- Anna M, Rachel M, Fiona M, Robert K S, David B. 2007: IGF-I treatment of insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*, 16-37.
- Barbieri, C, Cecatti, J, Surita, F, Costa, M, Marussi, E, Costa, J, 2011: Area of Wharton's jelly as an estimate of the thickness of the umbilical cord and its relationship with estimated fetal weight. *Reproduction Health*, 120-4.
- Conchillo M, Prieto J, Quiroga J. 2007: Insulin-like growth factor I (IGF-I) and liver cirrhosis. *Reproduction Health*, 99-3.
- Dara H, Derek L. 2012: Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocrine-related Cancer* 19, 27-45.
- Hakki D, melda Y, Birol V, Cannur D, Serdar F, Suheyla G, Sibel K, Sureyya C. 2001: Expression of insulin-like growth factor in the human placenta of intrauterine growth-retarded human fetuses. *Acta histochem*, 103, 195-201.
- Edwards, S.S, Zavala, G, Prieto, C.P, Elliott, M, Martínez, S, Egaña, J.T, Bono, M.R, Palma, V. 2014: Functional analysis reveals angiogenic potential of human mesenchymal stem cells from Wharton's jelly in dermal regeneration. *Angiogenesis* 17, 851–66.
- Erin R, Zhifei Z, Yvonne T, Michael T, Anais M, Samuel C, David M, Kwong K. 2011: The insulin-like growth factor 1 pathway is a potential therapeutic target for low-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 123-13.
- Emrah Y, Fulya A. 2013: The Insulin-Like Growth Factor System in the Human Pathology. *Reproduction Health*, 133-2.
- Hany K, Emadeldiene M, Hosameldiene S. 2013: Insulin growth factor-1 in pre-eclampsia: effect on severity and neonatal outcome. *Evidence Based Women Health J*, 3:102–106.
- Helen K, Don N, Young W. 2011: The Placenta: From Development to Disease. *John Wiley & Sons*, 3-4.
- Jibran A, Hendrina A, Boo D, Jose G, Hui H, Mark H, Frank H, Jane E. 2012: Weekly Intra-amniotic IGF-1 Treatment Increases Growth Restricted Ovine Fetuses and Up-Regulates Placental Amino Acid Transporter. *PLOS One Journal*, 7(5):e37899
- Karen B, Soren M. 2010: Insulin-like growth factor-I and the liver. *Liver International ISSN*, 1478-3223.
- Karen F, Melissa W. 2010: Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *Journal of Endocrinology*, 207:1–16.
- Kiess W, Kratzsch J, Keller E, Schneider A, Raile K, Klammt J, Seidel B, Garten A, Schmidt H, Pfäffle R. 2006: Clinical examples of disturbed IGF signaling: intrauterine and postnatal growth retardation due to mutations of the insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR) gene. *World Journal Pediatric*, 2-1

- Kucera R, Topolcan O, Pecen L, Kinkorova J, Svobodova S, Windrichova J, Fuchsova R. 2015: Reference values of IGF1, IGFBP3 and IGF1/IGFBP3 ratio in adult population in the Czech Republic. *Journal of Repro*, 02-36.
- Lech R, Zofia G. 2011: Extracellular Matrix Remodeling of the Umbilical Cord in Pre-eclampsia as a Risk Factor for Fetal Hypertension. *Journal of Pregnancy*, 11-55.
- Malek A, Bersinger NA. 2011: Human Placental Stem Cells: Biomedical Potential and Clinical Relevance. *J. Stem Cells* 6, 75–92.
- Moira S, Mairi S, Kerstin H. 2014: The insulin-like Growth Factor in Obesity, Insulin resisten and Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Med*, 3, 1561-1574.
- Michael B, Joachim W, Dirk S, Markus B. 2009: Treatment of Dwarfism With Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-1. *Dtsch Arztebl Int*, 703–9.
- Ming-Jie Y, Jen-Yu T, Chih-Yao C, Chang-Ching Y. 2013: Changes in maternal serum insulin-like growth factor-I during pregnancy and its relationship to maternal anthropometry. *Journal of the Chinese Medical Association*, 76-639.
- Ohlsson C, Mohan S, Sjogren K, Tivesten A, Isgaard J, Isaksson O, Jansson J, Svensson J. 2009: The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocr Rev*, 30(5):494–535.
- Palm, M., 2012: Oxidative Stress, Angiogenesis and Inflammation in Normal Pregnancy and Postpartum. *Dissertations Review* 25-16.
- Peter K, Gherardo M, Marc L, Andrea G, Philippe C. 2014: Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, and the Kidney. *Pathophysiological and Clinical Implications Endocrine Reviews*, 234–281.
- Pavlov, Hatzi, Bassaglia, Frendo, Brion, Badet. 2006: Angiogenin Distribution in Human Term Placenta, and Expression by Cultured Trophoblastic Cells. *Angiogenesis* 6, 317–330.
- Puche J, Castilla I. 2012: Human conditions of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) deficiency. *Journal of Translational Medicine*, 10:224.
- Robyn J, Everad L, Nicholas L, Seth M, Ghazaleh R, Jared S, Bin Y, Munir B, Vincent C, Terrence D, Erik J, Duncan J, Darryl R. 2015: Paracrine Enginneering of human Cardiac Stem Cell with Insulin-like Growth Factor 1 Enhances Myocardial Repair. *J Am Heart Assoc*, 4:002104.
- Susan B, Linda P. 2009: Insulin/IGF-like signalling, the central nervous system and aging. *Biochemical Journal*, 21-02.
- Silva JR, Figueiredo JR, van den Hurk R. 2009: Involvement of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in ovarian folliculogenesis. *Theriogenology*, 71(8):1193–1208.
- Simona C, Giampiero L, Melania L, Tiziana C, Felicia F, Rita A. 2013: Umbilical cord revisited: from Wharton’s jelly myofibroblasts to mesenchymal stem cells. *Histology Histopathology*, 28: 1235-1244.
- Sobolewski K, Malkowski A, Bankowski E, Jaworski S, 2005: Wharton’s Jelly as a Reservoir of Peptide Growth Factors. *Placenta*, 26:747-752.
- Takeshi N, Jose M.G.V, Joaquin P, Felix L, Sylvie D, Hideaki S, Ana M.F, Angel N, Gema G, Ulises G.P. Ignacio T.A. 2010: Neuronal Activity Drives

- Localized Blood-Brain-Barrier Transport of Serum Insulin-like Growth Factor-I into the CNS. *Journal of neuron*, 08-007.
- Terry J. 2010: Insulin-Like Growth Factor-I Regulation og Immune Function: A Potential Therapeutic Target in Autoimmune Disease. *Pharmacology rev*, 62:199-236.
- Varsha P.B, Chinmayi P, Hanudatta S.A. 2014: Insulin-Like Growth Factor System in Cancer: Novel Targeted Therapies. *BioMed Research International Volume*, 538-019.
- Vittorio L, Vittorio E. 2014: Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *Journal of Endocrinology*, 235060: 25
- Youngman O. 2012: The insulin-like growth factor system in chronic kidney disease: Pathophysiology and therapeutic opportunities. *The Korean Society of Nephrology published by Elsevier*, 234-5.

## LAMPIRAN 1

### UJI NORMALITAS IGF-1

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
IGF-1	.153	32	.056	.897	32	.005

a. Lilliefors Significance Correction

### NPar Tests

#### Group Statistics

	Kode.S ampel	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
IGF-1	P	16	652.5156	170.33926	42.58481
	WJ	16	726.5781	127.03302	31.75826

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	Kode.Sampel	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IGF-1	P	16	13.00	208.00
	WJ	16	20.00	320.00
	Total	32		

#### Test Statistics<sup>b</sup>

	IGF-1
Mann-Whitney U	72.000
Wilcoxon W	208.000
Z	-2.111
Asymp. Sig. (2-tailed)	.035
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.035 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kode.Sampel

## LAMPIRAN 2

### HASIL

		Kode.Sampel	IGF-1
1		P	507.75
2		P	951.50
3		P	651.50
4		P	531.50
5		P	947.75
6		P	506.50
7		P	882.75
8		P	646.50
9		P	910.25
10		P	520.25
11		P	496.50
12		P	511.50
13		P	594.00
14		P	610.25
15		P	529.00
16		P	642.75
17		WJ	756.50
18		WJ	667.75
19		WJ	626.50
20		WJ	924.00
21		WJ	581.50
22		WJ	967.75
23		WJ	659.00
24		WJ	704.00
25		WJ	535.25
26		WJ	914.00
27		WJ	659.00
28		WJ	692.75
29		WJ	842.75
30		WJ	635.25
31		WJ	780.25
32		WJ	679.00
Total	N	32	32



**HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE**  
**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

*Dr. Moewardi General Hospital*  
RSUD Dr. Moewardi

*School of Medicine SebelasMaret University*  
Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret



**ETHICAL CLEARANCE**  
**KELAIKAN ETIK**

Nomor : 917/ XI/ HREC /2016

The Health Research Ethics Committee Dr. Moewardi General Hospital / School of Medicine Sebelas

Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Maret University Of Surakarta, after reviewing the proposal design, horewith to certify  
Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

That the research proposal with topic :  
Bahwa usulan penelitian dengan judul

PERBEDAAN KADAR INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) PADA WHARTON JELLY  
TALI PUSAT DAN PLASENTA PADA BAYI BARU LAHIR DI RSUD DR. MOEWARDI  
SJRAKARTA

Principal investigator : dr. Rinaldi Yudhistira Suprpto  
Peneliti Utama S.520120248

Location Of Research : RSUD DR Moewardi Surakarta  
Lokasi Tempat Penelitian

Is ethically approved  
Dinyatakan laik etik

Issued on : 04 November 2016

