

Peran Insulin-like Growth Factor-1 dalam Patofisiologi Gangguan Pendengaran

Anggita Dwi Paramitha¹, Tri Umiana Soleha², Putu Ristyning Ayu³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Gangguan pendengaran sensorineural hearing loss (SNHL) dianggap sebagai penyakit yang tidak dapat diobati karena sifat kerusakan saraf irreversible. Hal ini terjadi akibat kerusakan telinga bagian dalam/koklea yaitu sel rambut dan sel pendukung (HCs dan SCs). Sel rambut sebagai penghantar suara menjadi neurokimia mengalami kerusakan yang dipicu ROS. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi gangguan pendengaran. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) milik keluarga polipeptida insulin, yang memainkan peran sentral dalam perkembangan embrionik dan homeostasis sistem saraf dewasa oleh mekanisme endokrin, otokrin, dan parakrin. IGF-I adalah dasar untuk regulasi perkembangan koklea, pertumbuhan, dan diferensiasi, dan mutasinya berhubungan dengan gangguan pendengaran. Tingkat IGF-I yang rendah terbukti berkorelasi dengan berbagai sindrom manusia yang menunjukkan gangguan pendengaran.

Kata kunci: Insulin-like Growth Factor-1, patofisiologi, sensorineural hearing loss,

Insulin-like Growth Factor 1 in Hearing Loss Patophysiology

Abstract

Sensorineural hearing loss (SNHL) is considered a disease that cannot be treated due to irreversible nerve damage. SNHL occurs due to damage to the inner ear/cochlea namely hair cells and supporting cells (HCs and SCs). Hair cells that carry the sound into neurochemical damage are triggered by ROS. There are several factors that affect hearing loss. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) belongs to the family of insulin polypeptides, which play a central role in embryonic development and adult nervous system homeostasis by endocrine, autocrine, and paracrine mechanisms. IGF-I is the basis for regulation of cochlear development, growth, and differentiation, and its mutation is related to hearing loss. Low IGF-I levels have been shown to correlate with various human syndromes that show a hearing loss.

Keywords: Insulin-like Growth Factor 1, patophysiology, sensorineural hearing loss

Korespondensi: Anggita Dwi Paramitha, Alamat Jalan Sri Mulyo 1, Pemanggilan, Natar, Lampung Selatan
HP 085384793333, E-mail anggitadwiparamitha@gmail.com

Pendahuluan

Gangguan pendengaran adalah penyebab paling umum dari defisiensi pendengaran dan merupakan penyebab utama kecacatan. Selain sebagai entitas penyakit yang penting dalam dirinya sendiri, gangguan ini berkaitan konsekuensi ekonomi, sosial, dan kesehatan. Dengan demikian, pendengaran yang buruk memiliki dampak buruk pada fungsi fisik, fungsi kognitif, kehidupan sosial dan keluarga dan kesehatan mental. Akibatnya tinggi biaya sosial agregat, termasuk tidak hanya biaya perangkat medis dan bantuan tetapi juga mengurangi produktivitas kerja, diperkirakan kerugian mencapai 4,6 miliar US Dolar selama masa hidup orang yang terkena dampak gangguan pendengaran. Dengan kondisi yang pada dasarnya tidak dapat disembuhkan, maka identifikasi faktor-faktor risiko yang berpotensi dapat dimodifikasi.¹

Mayoritas gangguan pendengaran yang didapat, termasuk presbikusis, *noise-induced* disebabkan oleh kerusakan permanen pada jaringan sensorineural koklea. Mekanisme yang berkontribusi terhadap kerusakan sensorineural di koklea, serta jalur pensinyalan kelangsungan hidup yang dapat memberikan perlindungan endogen dan penyelamatan jaringan.² Terdapat berbagai mekanisme dalam terjadinya hilangnya pendengaran salah satunya berkaitan dengan *insulin growth factor-1* (IGF-1) yang berperan pada hampir seluruh organ. Ketidak seimbangan kadar IGF-1 dapat mempengaruhi neurosensori organ corti telinga yang memicu gangguan pendengaran.

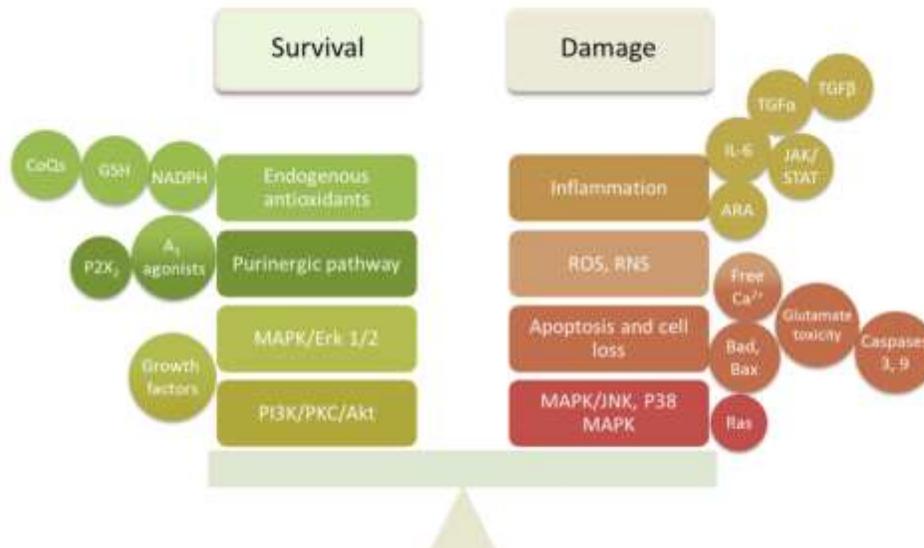
Patofisiologi Molekular Gangguan Pendengaran

Hubungan yang diketahui dalam patofisiologi gangguan pendengaran yaitu terbentuknya spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS) di koklea yang dapat dipicu oleh paparan suara keras dan obat-obatan ototoksik yang sering diikuti oleh kematian sel yang dimediasi caspase

oleh apoptosis. Radikal bebas (ROS dan RNS) dapat menyebabkan kerusakan dengan bereaksi dengan DNA, protein, molekul sitosol, reseptor permukaan sel, dan menghancurkan lipid membran. ROS yang diproduksi oleh mitokondria menginduksi peroksidasi lipid dalam koklea melalui pembentukan malondialdehid dan produk samping 4-hydroxynonenal sehingga terjadi apoptosis. Selain apoptosis, generasi ROS juga menyebabkan peradangan, dan produksi sitokin pro-inflamasi interleukin-6 (IL-6) dan faktor nekrosis tumor α (TNF α). Kehadiran produk peroksidasi lipid vasoaktif seperti isoprostan juga berpotensi menyebabkan berkurangnya aliran darah koklea yang terkait dengan kebisingan yang berlebihan. Iskemia yang diinduksi oleh kebisingan dan perfusi-ulang selanjutnya mempotensiasi pembentukan ROS.²

Stimulasi berlebihan akustik mengurangi oksidasi NADPH, mengurangi fluiditas membran plasma sel rambut luar sebagai konsekuensi dari kelebihan peroksidasi yang disebabkan oleh perubahan keadaan metabolik. Kebisingan yang berlebihan juga menyebabkan peningkatan Ca^{2+} bebas di sel rambut koklea segera pasca-kebisingan. Peningkatan ini dapat disebabkan oleh masuknya Ca^{2+} melalui saluran ion, seperti saluran Ca^{2+} tipe L subunit reseptor P2X2 ATP, dan menyebabkan pelepasan Ca^{2+} lebih lanjut dari toko intraseluler seperti ER dan mitokondria. Kadar Ca^{2+} yang meningkat pada koklea mungkin terkait dengan produksi ROS serta memicu jalur kematian sel apoptosis dan nekrotik yang terlepas dari pembentukan ROS.^{2,3}

Terdapat bukti kuat bahwa kerusakan dan kematian sel sensorineural melibatkan jalur pensinyalan intraseluler. MAPK adalah protein intraseluler penting yang, ketika difosforilasi, mengatur beragam proses seluler sebagai respons terhadap berbagai rangsangan ekstraseluler dan intraseluler. MAPK memediasi sinyal reseptor terikat membran plasma untuk



Gambar 1. Keseimbangan Faktor yang Mempengaruhi terjadinya Gangguan Pendengaran²

mengaktifkan faktor transkripsi dalam nukleus, memfasilitasi ekspresi gen, mengatur proliferasi sel secara selektif, diferensiasi, motilitas, dan kelangsungan hidup sel.¹⁻³

Setelah aktivasi jalur stres MAPK dan ROS, sel rambut koklea dapat terjadi apoptosis setelah paparan kebisingan yang intens, ototoksisitas aminoglikosida atau cisplatin, atau penuaan. Apoptosis dapat terjadi melalui jalur ekstrinsik dan intrinsik yang terkait. Jalur ekstrinsik dimulai oleh rangsangan ekstraseluler melalui aktivasi reseptor kematian transmembran, yang memotong caspase-8 dan mengaktifkan jalur eksekusi hilir yang dimediasi oleh caspase-3. Jalur intrinsik dimulai oleh perubahan permeabilitas membran mitokondria, yang tidak hanya mengaktifkan caspase-9 dan jalur eksekusi hilir melalui pelepasan sitokrom C, tetapi juga melepaskan ROS. Jalur eksekusi ini menghasilkan patologi struktural yang berbeda termasuk penyusutan sel, kondensasi kromatin, pembentukan sitoplasma dan badan apoptosis dan akhirnya fagositosis tubuh apoptosis oleh sel parenkim yang berdekatan, sel neoplastik atau makrofag. Hal lain yaitu proses caspase-independen yang mengarah pada apoptosis, dimediasi

oleh faktor-faktor lain termasuk serine / treonine-protein kinase 1 (RIP-1) atau AIF.^{2,3}

Kerusakan jaringan itu sendiri dapat memulai proses peradangan, melalui pelepasan molekul terkait kerusakan termasuk metabolit asam arakidonat, molekul matriks ekstraseluler bebas, nukleotida dan lain-lain. Kerusakan koklea ini karena berbagai penyebab dapat memicu kaskade inflamasi tanpa adanya infeksi. Gangguan pendengaran yang diinduksi oleh kebisingan telah ditemukan untuk menginduksi peradangan sebagaimana dibuktikan oleh pengamatan sitokin pro-inflamasi, leukotrien dan leukosit dalam telinga bagian dalam. Demikian pula, ototoksisitas juga dapat menyebabkan radang telinga bagian dalam.²

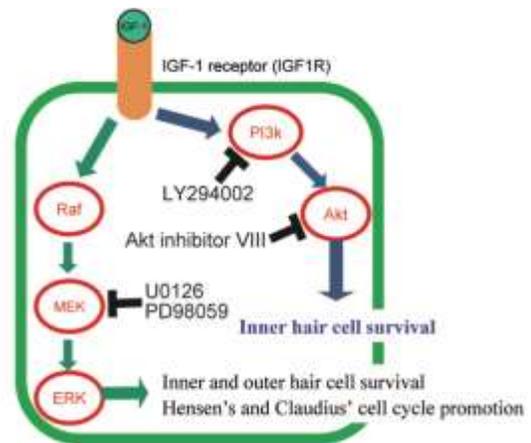
Peran Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) sebagai Etiologi

Di antara beberapa faktor pertumbuhan yang diuji, faktor pertumbuhan epidermal, transformasi faktor pertumbuhan α , faktor pertumbuhan fibroblast dasar, dan IGF-1 mampu menginduksi proliferasi. Secara khusus, kombinasi faktor pertumbuhan fibroblast dasar dan IGF-1 atau mengubah faktor

pertumbuhan α memiliki efek aditif. Bukti dari berbagai disiplin ilmu berimplikasi pada Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) dalam etiologi gangguan pendengaran. Pertama, aterosklerosis dan faktor risiko penyakit kardiovaskular terpilih - merokok, diabetes, kelebihan berat badan, telah dikaitkan dengan gangguan pendengaran baik dalam studi cross-sectional dan longitudinal. Tingkat IGF-1 yang lebih rendah telah terbukti dikaitkan dengan peningkatan tingkat penyakit kardiovaskular. Kedua, data molekuler dari penelitian pada hewan menunjukkan peran IGF-1 dalam pengembangan dan perlindungan fungsi pendengaran. Penyelamatan sel-sel rambut dari apoptosis melalui tindakan yang dimediasi reseptor IGF-1 atau dengan downregulasi ekspresi gen pro-apoptosis, dan regulasi transporter glukosa dalam sel luar telah diusulkan sebagai mekanisme yang mendasarinya.^{1,3}

Tindakan IGF-I dimodulasi oleh hormon pertumbuhan (GH), yang memberikan efek pertumbuhan, perkembangan dan metabolisme yang penting secara langsung melalui reseptor GH (GHR) atau secara tidak langsung melalui IGF-I melalui reseptor afinitas tinggi (IGF1R). GH diproduksi dan disekresikan oleh kelenjar hipofisis dan efeknya dimediasi dengan mengikat GHR yang menginduksi homodimerisasi reseptor dan transduksi sinyal melalui reseptor Janus kinase (JAK) yang terkait. Perekrutan dan aktivasi ini mengarah ke fosforilasi residu tirosin di dalam domain kinase dari JAK2 dan domain intraseluler GHR, dan keduanya menyediakan lokasi dok untuk molekul pensinyalan yang berbeda.⁵

JAK2 bertanggung jawab untuk aktivasi selanjutnya dari jalur pensinyalan yang berbeda termasuk: i) transduser sinyal dan aktivator anggota keluarga transkripsi (STAT) (STAT1, 3, 5a dan 5b); ii) anggota keluarga RAS / protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK) termasuk kinase yang diatur sinyal ekstraseluler 1/2 (ERK1 / 2), p38 MAPK,



Gambar 2. Mekanisme IGF-1 mempengaruhi sel rambut organ korti²

kinase terminal-c-JUN N (JNK / SAPK) dan jalur hilir masing-masing; iii) anggota kelompok substrat reseptor insulin (IRS-1, 2, 3), yang dapat mengaktifkan molekul pensinyalan lain sebagai fosfatidil-inositol 3-kinase (PI3K); iv) GTPase mirip Ras kecil dan v) reseptor (EGFR) dan non-reseptor (c-Src, c-Fyn, FAK) kinase.^{4,5}

IGF1R teraktivasi berinteraksi dengan dan memfosforilasi molekul adaptor intraseluler lainnya, yaitu substrat reseptor insulin (IRS) 1-4 dan protein homologi kolagen (Shc) Src. IRS terfosforilasi mengaktifkan phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) dan mengarah pada pembentukan inositol terfosforilasi terkait-membran. Molekul-molekul ini mengaktifkan kinase tergantung-fosfoinositida, yang memfosforilasi beberapa protein kinase lainnya, seperti Akt (PI3K / Akt pathway) dan protein kinase C. Aktivasi PI3K terlibat dalam penghambatan apoptosis, regulasi transkripsi gen, dan mitogenesis. IGF1R mengaktifkan jalur lain melalui rekrutmen untuk IRS-1 dan Shc of Sos melalui domain SH2 dari Grb2. Rekrutmen ini mengarah pada aktivasi G-protein kecil, Ras, yang pada gilirannya menyebabkan aktivasi Raf. Raf phosphorylates MAPK / ERK kinase (MEK) dan MEK mengaktifkan kinase yang diatur sinyal ekstraseluler (ERK) di MEK / ERK. Jalur ini terutama terlibat dalam respons

mitogenik, transkripsional, atau anti-apoptosis.⁴

Cacat genetik manusia yang dilaporkan dalam sistem IGF termasuk mutasi gen IGF1 dan IGF1R. Defisiensi IGF-I manusia adalah penyakit langka yang berhubungan dengan sindrom gangguan pendengaran, tingkat pertumbuhan yang buruk dan keterbelakangan mental (ORPHA73272, OMIM608747). Mutasi gen IGF1 yang homozigot sangat jarang terjadi. Pasien-pasien ini menunjukkan retardasi pertumbuhan intrauterin yang parah, beberapa derajat mikrosefali dan perkembangan psikomotorik variabel yang tertunda. Gangguan pendengaran yang parah atau mendalam telah dijelaskan dalam tiga dari empat kasus. Menariknya, gangguan pendengaran sensorineural dikaitkan dengan tingkat pertumbuhan yang buruk pada bayi dan remaja, perawakan pendek orang dewasa, dan sindrom Turner.^{5,6}

Potensi IGF-1 sebagai Terapi

Mekanisme molekular dari efek proteksi IGF1 pada pendengaran melalui penyelamatan sel rambut dari apoptosis melalui reseptor yang dimediasi IGF1, menghambat apoptosis dengan menurunkan regulasi ekspresi gen apoptotik, dan regulasi transporter glukosa pada sel luar. Saat perkembangan embrionik, IGF1 memiliki dampak besar dalam generasi dan pemeliharaan neuron otik. Induksi regenerasi dari sel dalam merupakan objek utama dari IGF1.⁷⁻⁹

Fungsi fisiologis IGF-1 dan pensinyalan hilirnya mencakup induksi proliferasi dalam perkembangan telinga bagian dalam. Karena sel rambut atau sel korti telinga bagian dalam postnatal kehilangan potensi proliferasi, khususnya di koklea dan karena mencegah regenerasi sel rambut mamalia setelah lahir, IGF-1 dapat berkontribusi pada regenerasi HC postnatal pada mamalia. Selain itu, efek bertahan hidup (efek anti-apoptosis) dapat berkontribusi pada pencegahan kematian akibat sel rambut

setelah beberapa jenis kondisi yang menyebabkan patologi telinga bagian dalam, termasuk kebisingan, iskemia, dan perawatan obat toksik, karena kondisi ini biasanya menyebabkan apoptosis pada sel rambut. Penambahan IGF-1 pada kultur eksplan epitel vestibular unggas dewasa menyebabkan tiga kali lipat peningkatan sintesis DNA setelah 48 jam pengobatan tetapi jumlah sel penggabung thymidine [3H] serupa antara 5 jam dan 2 hari. -pengobatan, menunjukkan bahwa IGF-1 tidak berkontribusi pada kelangsungan hidup epitel sensorik. Kultur eksplan epitel auditori burung tidak menunjukkan peningkatan sintesis DNA ini. Induksi proliferasi diamati pada tikus neonatal vestibular terdisosiasi yang telah diobati dengan IGF-1 meskipun faktor-faktor pertumbuhan lainnya, termasuk faktor pertumbuhan epidermal dan mengubah faktor pertumbuhan α , tidak menunjukkan efek proliferasi. Eksperimen ini menunjukkan bahwa IGF-1 adalah kandidat molekul untuk menginduksi regenerasi sel rambut telinga dalam mamalia postnatal.^{4,8,9}

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa gangguan pendengaran berkembang ketika telinga bagian dalam tidak menerima pasokan oksigen yang cukup. Akibatnya, pengobatan oksigen hiperbarik telah digunakan sebagai pilihan alternatif untuk pengobatan pemulihan pendengaran SSLH menurut audiometri nada murni dan kejadian efek samping setelah aplikasi IGF1 topikal menggunakan hidrogel gelatin pada pasien dengan SSLH yang terdaftar dalam satu lengan, tanpa acak. dan uji coba terbuka.^{4,5,7}

Pengobatan IGF1 topikal menghasilkan pemulihan pendengaran pada sekitar setengah dari pasien dengan SSLH yang tidak menanggapi aplikasi glukokortikoid sistemik, meskipun hipotesis nol ditolak pada 24 minggu setelah perawatan uji tetapi tidak pada 12 minggu. Selain itu, tidak ada efek samping serius yang diamati selama periode observasi 24 minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa aplikasi IGF1 topikal

menggunakan gelatin hidrogel aman, dan memiliki efisiensi yang setara atau unggul untuk terapi oksigen hiperbarik yang digunakan sebagai kontrol historis; ini menunjukkan bahwa kemanjuran aplikasi IGF1 topikal menggunakan hidrogel gelatin untuk SSHL yang resisten terhadap perawatan glukokortikoid sistemik harus dievaluasi menggunakan uji klinis acak. bahwa aplikasi IGF-I topikal yang menggunakan hidrogel gelatin ditoleransi dengan baik dan mungkin berkhasiat untuk pemulihan pendengaran pada pasien dengan kehilangan pendengaran sensorineural mendadak yang resisten terhadap glukokortikoid sistemik. Data terbaru ini membuka perspektif baru untuk IGF-I dalam pengobatan tuli.^{10,11}

Berdasarkan studi Nakagawa dkk (2012), uji klinis dilakukan untuk mengetahui efikasi terapi IGF1 pada SNHL. Pada uji ini, dilakukan terapi pada 25 pasien yang refrakter pada terapi steroid sistemik dan diberikan IGF1 dengan cara diberikan melalui membran jendela oval menggunakan gelatin hidrogel dalam bentuk Mecasermin (rekombinan IGF1 (Somazon), 10 mg injection) dilarutkan dengan cairan salin fisiologis dengan konsentrasi final 10 mg/ml, selanjutnya dicampur dengan gelatin hydrogels 60 menit sebelum pengaplikasian. Hidrogel yang mengandung 300 µg mecasermin ditempatkan di jendela bulat di telinga tengah dilanjutkan tympanostomy dibawah anestesi lokal lidocaine 1%. Hasil keluaran dari studi pasien dengan terapi IGF1 dibandingkan terapi oksigen hiperbarik menunjukkan peningkatan ambang dengar. Peningkatan ambang dengar diatas 10 dB dengan rerata level pendengaran pada 5 frekuensi yang diujikan (0.25, 0.5, 1.0, 2.0, and 4.0 kHz).^{10,11}

Simpulan

Gangguan pendengaran adalah penyebab paling umum dari defisiensi pendengaran. Ada faktor-faktor kelangsungan hidup dan kerusakan pada

koklea yang memerlukan penyeimbangan untuk mencegah atau menunda gangguan pendengaran, salah satunya Faktor Pertumbuhan seperti Insulin 1 yang dapat digunakan sebagai HL etiologis. Dengan proses yang jelas, IGF-1 dapat dibahas dalam terapi gangguan pendengaran.

Daftar Pustaka

1. Lassale, C., Batty, G. D., Ste, A., & Zaninotto, P. Insulin-like Growth Factor 1 in relation to future hearing impairment: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Scientific Reports*. 2017; 7(4212): 1–9.
2. Wong, A. C. Y., & Ryan, A. F. Mechanisms of sensorineural cell damage, death and survival in the cochlea. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2015; 7(58): 1–15.
3. Murillo-Cuesta, S., Rosa, L. R. la, Cediell, R., Lassaletta, L., & Varela-Nieto, I. The role of insulin-like growth factor-I in the physiopathology of hearing. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2011; 4(11): 1–17.
4. Yamamoto, N., Nakagawa, T., & Ito, J. Application of insulin-like growth factor-1 in the treatment of inner ear disorders. *Frontiers in Pharmacology*. 2014; 5(208): 1–9.
5. Varela-Nieto, I., Murillo-Cuesta, S., Rosa, L. R. la, Lassaletta, L., & Contreras, J. IGF-I Deficiency and Hearing Loss: Molecular Clues and Clinical Implications. *Pediatric Endocrinology Reviews (PER)*. 2013; 10(4): 460–472.
6. Riquelme, R., Cediell, R., Contreras, J., Rosa, L. R. la, Murillo-Cuesta, S., Hernandez-Sanchez, C., Varela-Nieto, I. A comparative study of age-related hearing loss in wild type and insulin-like growth factor I deficient mice. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2010; 4(27): 1–13.
7. Iwai K, Nakagawa T, Endo T, Matsuoka Y, Kita T, Kim TS, Tabata Y, Ito J. Cochlear protection by local insulin-like growth factor-1 application using

- biodegradable hydrogel. *Laryngoscope* 2006; 116:529-533
8. Attias J, Zarchi O, Nageris BI, Laron Z. Cochlear hearing loss in patients with Laron syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:461-466
 9. Magarinos M, Contreras J, Aburto MR, Varela-Nieto I. Early development of the vertebrate inner ear. *Anat Rec (Hoboken)* 2012;295: 1775-90
 10. Nakagawa, T., Sakamoto, T., Hiraumi, H., Kikkawa, Y. S., Yamamoto, N., Hamaguchi, K., Ito, J. 2010. Topical insulin-like growth factor 1 treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden sensorineural hearing loss: a prospective clinical trial. *BMC Medicine*. 8(76): 1–7.
 11. Nakagawa, T., Ogino-Nishimura, E., Hiraumi, H., Sakamoto, T., Yamamoto, N., and Ito, J. Audiometric outcomes of topical IGF1 treatment for sudden deafness refractory to systemic steroids. *Otol. Neurotol*. 2012; 33: 941–946.