

**HUBUNGAN KADAR *AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE* (AMPK) SERUM
DENGAN SEVERITAS KLINIS DAN FUNGSI KOGNITIF PASIEN STROKE
ISKEMIK AKUT**

**THE RELATIONSHIP OF SERUM *AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE*
(AMPK) LEVELS WITH CLINICAL SEVERITY AND COGNITIVE FUNCTION
IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS**



**ARIANDI
C155212005**



**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2025**

**HUBUNGAN KADAR *AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE* (AMPK) SERUM
DENGAN SEVERITAS KLINIS DAN FUNGSI KOGNITIF PASIEN STROKE
ISKEMIK AKUT**

**ARIANDI
C155212005**



PEMBIMBING:

Dr. dr. Ashari Bahar, M.Kes., Sp.N(K), FINS, FINA, FMIN

Prof. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.N(K), MARS

Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM

PENGUJI:

dr. Mochammad Erwin Rachman, M.Kes., Sp.N(K), AIFO-K

Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.N(K), DFM

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDIN
MAKASSAR
2025**

HUBUNGAN KADAR *AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE* (AMPK) SERUM DENGAN
SEVERITAS KLINIS DAN FUNGSI KOGNITIF PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Spesialis Neurologi

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan oleh

ARIANDI
C155212005

kepada

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDIN
MAKASSAR
2025**

**HALAMAN PENGESAHAN
TESIS**

**HUBUNGAN KADAR AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE (AMPK)
SERUM DENGAN SEVERITAS KLINIS DAN FUNGSI KOGNITIF PASIEN
STROKE ISKEMIK AKUT**

**ARIANDI
C155212005**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis pada tanggal 25 September
2025 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Neurologi
Departemen Neurologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama



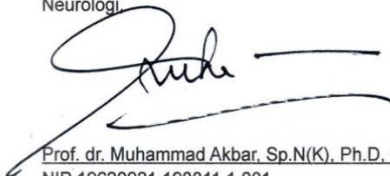
Dr. dr. Ashari Bahar, M.Kes., Sp.N(K), FINS, FINA, FMIN
NIP 19770719 200912 1 003

Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.N(K), MARS
NIP 19640502 1991032 001

Ketua Program Studi
Neurologi



Prof. dr. Muhammad Akbar, Sp.N(K), Ph.D, DFM
NIP 19620921 198811 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



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

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "**Hubungan Kadar AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Serum Dengan Severitas Klinis dan Fungsi Kognitif Pasien Stroke Iskemik Akut**" adalah benar karya saya dengan arahan dari Pembimbing Dr. dr. Ashari Bahar, M.Kes., Sp.N(K), FINS, FINA, FMIN sebagai Pembimbing Utama dan Prof. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.N(K), MARS sebagai Pembimbing Pendamping. Karya Ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

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

Makassar, 25 September 2025



ARIANDI
NIM C155212005

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik. Penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan sukses dan tesis ini dapat terampungkan atas bimbingan, diskusi, dan arahan Dr. dr. Ashari Bahar, M.Kes., Sp.N(K), FINS, FINA, FMIN sebagai pembimbing utama, serta Prof. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.N(K), MARS dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai pembimbing pendamping. Saya mengucapkan limpah terima kasih kepada beliau atas kesabaran, arahan, dan masukan yang sangat berharga. Penghargaan yang tinggi juga saya sampaikan kepada dr. Mochammad Erwin Rachman, M.Kes., Sp.N(K), AIFO-K serta Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.N(K), DFM selaku penguji, yang telah memberikan saran, kritik, dan masukan yang membangun untuk penyempurnaan penelitian ini.

Selama pelaksanaan penelitian ini di Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring, serta di Laboratorium HUMRC RSP Universitas Hasanuddin, penulis mendapatkan banyak dukungan dari berbagai pihak. Terima kasih penulis sampaikan kepada seluruh pihak yang telah memberikan izin, kesempatan, dan dukungan fasilitas selama penelitian berlangsung. Ucapan terima kasih juga penulis tujukan kepada Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.N(K), DFM, selaku Kepala Program Studi Neurologi FK Unhas, serta Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.N, Subsp.NRE(K), selaku Kepala Departemen Neurologi FK Unhas, atas segala dukungan dan kesempatan yang diberikan. Tak lupa, terima kasih yang mendalam penulis sampaikan kepada seluruh dosen, staf, dan civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas ilmu, bimbingan, dan fasilitas yang telah diberikan selama penulis menempuh studi.

Akhirnya, kepada keluarga tercinta saya menyampaikan limpah terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya. Kepada istri saya, dr. Pujia Cahya Amalia, yang dengan doa, kesabaran, dan ketulusan hati selalu menjadi sumber semangat dalam menyelesaikan pendidikan ini. Kepada kedua anak saya, Dinara Almahyra Ariandi dan Danish Arqatama Ariandi, yang menjadi cahaya kebahagiaan dan inspirasi dalam setiap langkah. Kepada ibunda saya, Kasmawati, dan ayahanda saya, Syamsuddin, atas doa, kasih sayang, dan pengorbanan yang tak pernah terbalaskan. Ucapan terima kasih yang tulus juga saya sampaikan kepada mertua saya, dr. Kahira dan Dr. Ir. Budiman Yunus, MP, atas doa, perhatian, dan dukungan yang senantiasa menyertai. Ucapan terima kasih kepada sahabat seperjuangan AMYGDALA dan keluarga besar PPDS Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.

Semoga segala bantuan, doa, dan dukungan dari semua pihak mendapat balasan yang berlipat ganda dari Allah SWT.

Penulis,



Ariandi

ABSTRAK

ARIANDI. Hubungan Kadar *Amp-Activated Protein Kinase (AMPK)* Serum Dengan Severitas Klinis dan Fungsi Kognitif Pasien Stroke Iskemik Akut (Dibimbing oleh Ashari Bahar, Andi Kurnia Bintang, Andi Alfian Zainuddin, Mochammad Erwin Rahman dan Muhammad Akbar)

Latar Belakang: AMP-activated protein kinase (AMPK) berperan penting dalam menjaga homeostasis energi seluler dan memberikan efek neuroprotektif. Perannya dalam patofisiologi stroke iskemik, khususnya dalam kaitannya dengan severitas klinis dan fungsi kognitif, masih belum banyak diteliti.

Metode: Penelitian observasional cross-sectional ini melibatkan 58 pasien stroke iskemik akut. Severitas klinis stroke dinilai menggunakan NIH Stroke Scale (NIHSS), dan fungsi kognitif dinilai menggunakan Montreal Cognitive Assessment-Indonesia (MoCA-InA). Kadar AMPK serum diukur dengan metode ELISA. Analisis statistik meliputi korelasi Spearman, uji beda antar kelompok, dan analisis kurva ROC.

Hasil: Terdapat korelasi positif yang kuat antara kadar AMPK dan skor MoCA-InA ($r = 0,656$; $p = 0,000$), serta korelasi negatif lemah yang tidak bermakna dengan skor NIHSS ($r = -0,171$; $p = 0,200$). Kadar AMPK pada pasien dengan gangguan kognitif lebih rendah secara signifikan ($0,85 \pm 0,07$ ng/dL) dibandingkan pasien dengan fungsi kognitif normal ($1,02 \pm 0,10$ ng/dL; $p = 0,000$). Analisis ROC menunjukkan AUC sebesar 0,843, dengan sensitivitas 92,59% dan spesifisitas 80,65% pada titik potong $\leq 0,94$ ng/dL.

Kesimpulan: Kadar AMPK serum berhubungan secara signifikan dengan fungsi kognitif, namun tidak dengan severitas klinis stroke pada fase akut stroke iskemik. AMPK berpotensi menjadi biomarker pendukung untuk deteksi dini gangguan kognitif pada populasi ini.

Kata kunci: AMPK, stroke iskemik, gangguan kognitif, MoCA-InA, NIHSS, analisis ROC

ABSTRACT

ARIANDI. The Relationship Of Serum Amp-Activated Protein Kinase (AMPK) Levels With Clinical Severity and Cognitive Function In Acute Ischemic Stroke Patients (Supervised by Ashari Bahar, Andi Kurnia Bintang, Andi Alfian Zainuddin, Mochammad Erwin Rahman and Muhammad Akbar)

Background: AMP-activated protein kinase (AMPK) plays a central role in maintaining intracellular energy homeostasis and is deeply involved in processes that safeguard neural function. However, its clinical significance in the context of ischemic stroke especially regarding stroke intensity and subsequent cognitive function has not been thoroughly investigated.

Methods: A cross-sectional evaluation was conducted involving a cohort of 58 patients experiencing acute ischemic stroke. Neurological deficits related to the stroke were assessed using the National Institute Health Stroke Scale (NIHSS), whereas cognitive abilities were evaluated through the Montreal Cognitive Assessment-Indonesia (MoCA-InA). Circulating AMPK concentrations were measured utilizing ELISA techniques. The analysis included correlation assessments, intergroup comparisons, and ROC curve analysis.

Results: Serum AMPK concentrations demonstrated a strong and statistically significant positive association with MoCA-InA scores ($r = 0.656$, $p < 0.001$), while their relationship with NIHSS scores was weakly negative and did not reach statistical significance ($r = -0.171$, $p = 0.200$). Individuals exhibiting cognitive deficits presented with markedly reduced AMPK levels (0.85 ± 0.07 ng/dL) compared to cognitively intact participants (1.02 ± 0.10 ng/dL; $p < 0.001$). The analysis of the receiver operating characteristic (ROC) curve yielded an area under the curve (AUC) of 0.843, reflecting a strong diagnostic performance. At a cutoff value of ≤ 0.94 ng/dL, the sensitivity reached 92.59%, while the specificity was measured at 80.65%.

Conclusion: Serum AMPK levels are significantly associated with cognitive function but not with stroke severity in acute ischemic stroke. AMPK shows potential as a supportive biomarker for early identification of cognitive impairment in this population.

Keywords: AMPK, ischemic stroke, cognitive impairment, MoCA-InA, NIHSS, ROC analysis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Hipotesis Penelitian	6
1.4 Tujuan Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian	6
1.6 Teori.....	7
1.7 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep	19
BAB II METODE PENELITIAN	21
2.1 Desain Penelitian.....	21
2.2 Waktu dan Tempat Penelitian	21
2.3 Populasi Penelitian	21
2.4 Sampel Penelitian.....	21
2.5 Kriteria Penelitian.....	21
2.6 Besar Sampel	21
2.7 Prosedur Penelitian	22
2.8 Variabel Penelitian	23
2.9 Definisi Operasional.....	23
2.10 Alur Penelitian	26
2.11 Cara Kerja Penelitian.....	26
2.12 Analisis Data Dan Uji Statistik	27
2.13 Izin Penelitian Dan Kekayaan Etik.....	27
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
3.1 Hasil Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.2 Pembahasan Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN.....	Error! Bookmark not defined.
4.1 Kesimpulan.....	Error! Bookmark not defined.
4.2 Saran.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR PUSTAKA.....	Error! Bookmark not defined.
LAMPIRAN.....	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR TABEL

- Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 2.** Nilai Kadar AMPK Serum pada Pasien Stroke Iskemik Akut.. **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 3.** Distribusi Severitas Klinis Berdasarkan Skor NIHSS **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 4.** Distribusi Fungsi Kognitif Berdasarkan Skor MoCA-InA .. **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 5.** Perbandingan Kadar AMPK Serum Berdasarkan Severitas Klinis **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 6.** Hubungan Kadar AMPK Serum dengan skor NIHSS..... **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 7.** Perbandingan Kadar AMPK Serum Berdasarkan Fungsi Kognitif..... **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 8.** Hubungan Kadar AMPK Serum dengan skor MoCA-InA . **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 9.** Sensitivitas dan Spesifitas Kadar AMPK dengan Fungsi Kognitif **Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Perubahan lumen arteri akibat hipertensi kronik	8
Gambar 2. Ilustrasi dari konsep penumbra dan daerah infark.....	9
Gambar 3. Struktur biomolekuler adenosine monophosphate AMPK.....	11
Gambar 4. Regulasi aktivasi AMPK.....	11
Gambar 5. Lokasi AMPK pada organ tubuh manusia.....	12
Gambar 6. Peran AMPK pada stroke iskemik	14
Gambar 7. Kerangka teori	19
Gambar 8. Kerangka konsep	20
Gambar 9. Diagram Boxplot Kadar AMPK Serum Berdasarkan Severitas Klinis ...	Error!
Bookmark not defined.	
Gambar 10. Pola Hubungan antara Kadar AMPK dengan skor NIHSS	Error! Bookmark not defined.
Gambar 11. Diagram Boxplot Kadar AMPK Serum Berdasarkan Fungsi Kognitif ..	Error! Bookmark not defined.
Gambar 12. Pola Hubungan antara Kadar AMPK dengan skor MoCA-InA.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 13. Kurva ROC AMPK	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Form NIHSS	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 2. Form MoCA-InA.....	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 3. Etik Penelitian	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR SINGKATAN

ADO	Aliran Darah Otak
ADP	Adenosin Diphosphate
AF	Atrial fibrilasi
AICAR	Aminoimidazole-4-Carboxamide-1-D-Ribofuranoside
AID	Auto-Inhibitor Domain
AMP	Adenosine monophosphate
AMPK	AMP-Activated Protein Kinase
ATP	Adenosin Trifosfat
BBB	Blood Brain Barrier
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BK	Bradikinin
CaMKK β	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase kinase β
CaMKII	Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase II
CB2R	Cannabinoid Receptor
CBF	Cerebral Blood Flow
CBM	Carbohydrate-Binding Module
CC	Compound C
CINC	Cytokine-Induced Neutrophil Chemoattractant
CPP	Cerebral Perfusion Pressure
CREB	cAMP Response Element Binding protein
CVR	Cerebrovascular Resistance
DALY	Disability-Adjusted Life Years
DAMPs	Danger-Associated Molecular Patterns
DM	Diabetes Mellitus
EEF2	Eukaryotic translation elongation factor 2
ERS	Endoplasmic Reticulum Stress
FDA	Food and Drug Administrasi
GBD	Global Burden of Disease
GLUT3	Glutamat Transporter3
GSHPX	Glutathione Peroxidase
GST	Glutathione-S- Transferase
HDL	High Density Lipoprotein
ICAM-1	Intracellular Adhesion Molecule-1
ICP	Intracranial Pressure
IFN- γ	Interferron Gamma
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin-6
IPC	Ischemic Preconditioning
JKN	Jaminan Kesehatan Nasional
KSA	Kingdom of Saudi Arabia
LFA-1	Lymphocyte function-associated antigen-1
LKB1	Liver Kinase B1

LOC	Level of Consciousness
MAP	Mean arterial pressure
MCAO	Middle Cerebral Artery Occlusion
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MFF	Mitochondrial Fission Factor
MHC	Major Histocompatibility Complex
MoCA-InA	Montreal Cognitive Assessment-Indonesia
mRS	Modified Rankin Scale
mTOR	Mammalian target of rapamisin
MTP	Mitochondrial Transition Pore
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated b cells
NIHSS	National Institute Health Stroke Scale
NK	Natural Killer
NLR	Nod-Like Receptors
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NMDAR	N-methyl-D-aspartate receptor
nNOS	Neuronal Nitric Oxide Synthase
NVU	Neurovascular Unit
OGD	Oxygen Glucose Deprivation
PGC-1 α	Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-1 alpha
PNPK	Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran
RNA	Ribonucleic Acid
RNS	Reactive Nitrogen Species
ROS	Reactive oxygen species
SSP	Sistem saraf pusat
SOD	Superoxide Dismutase
TLRs	Toll-Like Receptors
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRAIL	TNF-related apoptosis inducing ligand
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Protein-1
VCI	Vascular cognitive impairment
VCIND	Vascular Cognitive Impairment No Dementia
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan masalah kesehatan global yang signifikan, menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan. Menurut *The Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2020, stroke adalah penyebab kematian kedua dan penyebab utama kecacatan secara global. Stroke memengaruhi individu dari segala usia, namun beban yang lebih tinggi terjadi pada populasi lanjut usia. Setiap tahun, sekitar 15 juta orang di seluruh dunia mengalami stroke, dengan sekitar 50 juta orang menjadi penyintas stroke yang hidup dengan tingkat kecacatan tertentu. Data ini menegaskan urgensi untuk meningkatkan upaya pencegahan stroke, perawatan yang tepat, dan rehabilitasi bagi penyintas stroke. Dengan kesadaran yang lebih baik, akses yang memadai terhadap pusat pelayanan kesehatan, dan penelitian yang berkelanjutan, diharapkan dapat mengurangi dampak stroke secara global (Grotta et al., 2022).

Penyakit jantung koroner dan stroke secara kolektif menyebabkan 12,9 juta kematian pada tahun 2017, yang merupakan satu dari empat kematian tertinggi. Data ini menunjukkan perlunya fokus yang lebih besar pada pencegahan penyakit tidak menular seperti penyakit jantung koroner dan stroke, serta perluasan upaya untuk meningkatkan kesehatan masyarakat secara global. Berdasarkan data *The Global Burden of Disease* (GBD) 2017, terjadi pergeseran dalam beban penyakit global dari penyebab penyakit menular, ibu, neonatal, dan penyebab gizi ke penyakit tidak menular. Pergeseran ini kemungkinan disebabkan oleh peningkatan populasi dunia, populasi yang menua, dan penurunan angka kematian berdasarkan usia, jenis kelamin, dan penyebab kematian dalam tiga dekade terakhir (Feigin et al., 2025).

Stroke memiliki dampak kesehatan, ekonomi, dan beban masyarakat, terutama di negara berkembang. Namun, hal ini dapat dicegah. Potensi untuk mengurangi dampak stroke melibatkan beberapa cara, termasuk kontrol terhadap faktor risiko yang diketahui. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi untuk stroke termasuk tekanan darah tinggi, merokok, obesitas, kurang aktivitas fisik, dan pola makan yang tidak sehat. Proporsi terbesar dari beban stroke sebelumnya dilaporkan di negara-negara berpenghasilan rendah, dengan sebagian besar kejadian stroke terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Dengan fokus pada pencegahan, pengelolaan faktor risiko, dan akses yang lebih baik terhadap pusat pelayanan kesehatan di negara-negara berkembang, diharapkan dapat mengurangi dampak stroke secara signifikan (Feigin et al., 2021; O'Donnell et al., 2016).

Studi GBD 2019 mengindikasikan proyeksi yang mengkhawatirkan terkait beban stroke di masa depan. Dampaknya mencakup proyeksi sekitar 12 juta kematian akibat stroke, 150 juta orang yang selamat dari stroke, dan lebih dari 200 juta DALY (*Disability-Adjusted Life Years*) yang hilang secara global pada tahun 2030 jika kecenderungan saat ini berlanjut. Kesenjangan regional berdasarkan tingkat pendapatan cenderung meningkat, terutama karena pergeseran dari penyakit menular ke penyakit tidak menular di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Kesenjangan dalam beban stroke kemungkinan akan semakin diperparah oleh akses yang lebih rendah terhadap manajemen medis faktor risiko dan tingkat pencegahan stroke yang lebih rendah oleh

pemerintah di negara-negara berkembang. Di sisi lain, banyak negara berpenghasilan tinggi telah menerapkan strategi pencegahan yang lebih baik dan perawatan kesehatan yang lebih terarah dan khusus untuk kondisi kronis seperti stroke (Owolabi et al., 2022; H. Wang et al., 2012).

Stroke menurut *World Health Organization* (WHO) didefinisikan sebagai tanda-tanda klinis yang terjadi secara cepat atau mendadak berupa defisit fokal atau global pada fungsi otak, dengan gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa penyebab yang jelas selain penyebab vaskular. Sementara itu, dalam Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) tatalaksana stroke 2019, stroke didefinisikan sebagai manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medulla spinalis, dan retina baik sebagian atau menyeluruh yang menetap selama ≥ 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah (Aninditha & Harris, 2022).

Terdapat dua kategori utama kerusakan otak pada pasien stroke yaitu, (1) Iskemia: Ini terjadi ketika kurangnya aliran darah ke otak yang membuat jaringan otak kekurangan suplai oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan; (2) Perdarahan: Ini terjadi ketika pelepasan darah ke dalam otak dan ke dalam ruang ekstravaskuler intrakranial. Perdarahan merusak otak dengan memblok jalur penghubung dan menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial. Zat Biokimia yang dilepaskan selama dan setelah perdarahan juga dapat berdampak buruk pada jaringan pembuluh darah dan jaringan otak di sekitarnya (caplan, 2016; Maida et al., 2024).

Patomekanisme stroke iskemik dapat dibagi menjadi tiga mekanisme berbeda: trombosis, emboli, dan penurunan perfusi atau aliran darah ke area otak. Secara umum, trombosis mengacu pada terhambatnya aliran darah akibat proses stenosis parsial pada satu atau lebih pembuluh darah. Akibat terbentuknya plak aterosklerotik, dinding pembuluh darah berubah dan lumen pembuluh darah menjadi menyempit atau tersumbat. Pada emboli, material terbentuk di tempat lain pada arteri dan menghalangi aliran darah ke otak. Emboli tersebut berasal dari bagian proksimal, paling umum dari jantung; dari arteri besar seperti aorta, arteri karotis, dan arteri vertebralis. Pada hipoperfusi sistemik, aliran darah ke jaringan otak berkurang karena rendahnya tekanan perfusi sistemik, paling sering disebabkan oleh kegagalan pompa jantung (caplan, 2016; Stanton et al., 2024).

Stroke iskemik akut ditandai dengan onset gejala yang mendadak akibat oklusi pembuluh darah cerebral, dengan fase akut berlangsung hingga 7 hari pertama setelah onset. Pada fase ini, terjadi kaskade iskemik yang melibatkan gangguan perfusi otak, eksitotoksisitas glutamat, stres oksidatif, inflamasi, dan edema cerebral yang mencapai puncaknya dalam 48–72 jam pertama, berpotensi memperburuk defisit neurologis (Maida et al., 2020). Gejala klinis bergantung pada lokasi dan luasnya iskemia, seperti hemiparesis, afasia, kehilangan visus dan gangguan fungsi kognitif. Setelah fase akut, stroke memasuki fase subakut (7 hari hingga beberapa minggu), dimana edema berkurang dan terjadi reorganisasi jaringan otak serta proses pemulihan awal. Fase kronis dimulai setelah beberapa minggu hingga bulan, ditandai dengan perbaikan fungsi neurologis secara bertahap atau defisit yang persisten, yang dapat menyebabkan kecacatan jangka panjang (Chugh, 2019). Deteksi dini dan terapi reperfusi dalam jendela

waktu optimal sangat penting untuk meminimalkan kerusakan jaringan otak dan meningkatkan prognosis pasien.

Adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) merupakan enzim kunci dalam regulasi metabolisme energi seluler dan memainkan peran penting dalam berbagai kondisi patologis, termasuk stroke iskemik. AMPK berfungsi sebagai sensor energi yang diaktifkan dalam kondisi stres metabolik seperti iskemia cerebral, dimana pasokan oksigen dan nutrisi ke otak berkurang secara signifikan. Aktivasi AMPK diketahui memiliki efek protektif terhadap neuron dengan mengurangi stres oksidatif, menghambat apoptosis, dan mempertahankan fungsi mitokondria. Selain itu, AMPK juga berperan dalam modulasi respons inflamasi dan meningkatkan ketahanan neuron terhadap cedera iskemik, menjadikannya target potensial untuk terapi stroke iskemik (Segatto et al., 2016a; Zou & Wu, 2021).

Sebagai regulator utama metabolisme energi, AMPK memainkan peran sentral dalam menjaga homeostasis seluler. Ketika diaktifkan, AMPK memicu fosforilasi target hilir yang meningkatkan proses metabolisme energi seperti fosforilasi oksidatif, autofagi, serta metabolisme glukosa dan asam lemak. Di sisi lain, AMPK menekan biosintesis lipid, protein, dan RNA (*Ribonucleic Acid*) ribosomal untuk menghemat energi. Aktivasi AMPK dimediasi oleh dua protein kinase utama: *Liver Kinase B1 (LKB1)* dan *Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase β (CaMKK β)*. LKB1 berfungsi sebagai sensor energi rendah yang mengatur aktivasi AMPK melalui fosforilasi langsung, sedangkan CaMKK β merespon perubahan kadar ion kalsium untuk mengaktifkan AMPK, terutama dalam kardiomyosit dan neuron (An et al., 2025; Kim et al., 2016).

Stroke iskemik merupakan kondisi yang sangat terkait dengan peran AMPK, karena melibatkan penurunan drastis suplai energi ke otak. Aktivasi AMPK selama stroke iskemik memainkan peran protektif melalui berbagai mekanisme, termasuk pengurangan stres oksidatif, penghambatan apoptosis, dan perbaikan disfungsi mitokondria. AMPK juga melindungi unit neurovaskular, yang meliputi neuron, astrosit, dan sel mikroglial, untuk mempertahankan fungsi neurologis dan mencegah kerusakan lebih lanjut (S. Jiang et al., 2018a).

AMPK telah menjadi fokus penelitian selama bertahun-tahun terkait fungsinya di organ perifer yang berkontribusi pada pembangkitan atau disposisi energi seluler, sementara perannya di otak baru-baru ini dijelaskan. AMPK diaktifkan oleh rangsangan fisiologis atau patofisiologis melalui peningkatan konsentrasi AMP seluler, serta hormon dan obat-obatan. Setelah diaktifkan, AMPK memfosforilasi targetnya untuk merangsang proses katabolik secara akut sambil menghambat proses anabolik, yang bertujuan memulihkan homeostasis energi seluler (Ramamurthy & Ronnett, 2012; S. Wang et al., 2022). Dengan demikian, AMPK memainkan peran penting dalam menjaga keseimbangan energi di dalam sel.

Studi *in vivo* menggunakan model transient *Middle Cerebral Artery Occlusion (MCAO)* pada tikus telah menunjukkan bahwa aktivasi AMPK merusak, karena *AMPK inhibitor compound C (CC)* menyebabkan penurunan volume stroke, sedangkan pengobatan dengan *Activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-d-ribofuranoside (AICAR)* menyebabkan cedera yang lebih parah, yang menunjukkan bahwa inaktivasi AMPK selama iskemia dapat menjadi pelindung saraf (Segatto et al., 2016a).

Mekanisme dimana aktivasi akut AMPK memperburuk cedera stroke masih belum sepenuhnya jelas. Namun, telah disebutkan bahwa aktivasi AMPK dapat meningkatkan glikolisis astrositik, yang menyebabkan asidosis laktat progresif, memperburuk akumulasi laktat, dan menghambat kemampuan neuron untuk menggunakan laktat sebagai sumber energi, yang pada akhirnya dapat berkontribusi pada kematian neuron (Muraleedharan & Dasgupta, 2022; Ramamurthy & Ronnett, 2012).

Selain itu, aktivasi AMPK juga bertanggung jawab atas aktivitas sintase oksida nitrat neuron yang menyimpang, menghasilkan peroksinitrit, zat pengoksidasi yang sangat kuat. Untuk mendukung gagasan bahwa aktivasi AMPK berbahaya pada stroke iskemik, studi praklinis menunjukkan bahwa tikus yang kekurangan AMPK α 2 (subunit katalitik dari enzim AMPK yang berperan dalam regulasi metabolisme energi seluler) memiliki cedera yang lebih sedikit dan menunjukkan volume infark total yang kurang dibandingkan dengan tikus tipe liar dalam model reperfusi MCAO (Segatto et al., 2016a). Meskipun mekanisme ini perlu diteliti lebih lanjut, penelitian ini menyoroti peran AMPK dalam cedera stroke dan potensinya sebagai target terapi.

Penilaian terhadap kadar atau aktivitas AMPK menjadi penting untuk dipahami perannya dalam berbagai kondisi fisiologis maupun patologis. Meskipun kadar AMPK total dapat diukur melalui pendekatan *immunoblotting*, penilaian aktivitas AMPK lebih sering dilakukan dengan mendeteksi tingkat fosforilasi residu Thr172 pada subunit katalitik α , atau melalui uji aktivitas enzimatis menggunakan substrat spesifik seperti SAMS peptide. Buku "*AMPK Activated Protein Kinase*" (Springer, 2016) dan "*AMP-Activated Protein Kinase Signalling*" (IJMS, 2018) menegaskan bahwa meskipun data kuantitatif eksplisit seperti konsentrasi protein jarang ditampilkan, pengukuran aktivitas AMPK secara fungsional baik melalui metode radiometrik, non-radioaktif, maupun biosensor fluoresen merupakan pendekatan yang relevan dan dapat digunakan. (Cordero & Viollet, 2016; Dietbert Neumann, 2019) Oleh karena itu, penilaian aktivitas AMPK dalam penelitian eksperimental menjadi parameter penting untuk menggambarkan status metabolik sel dan potensi respons terhadap intervensi terapeutik.

Studi eksperimental oleh Purnomo et al. (2025) yang mengevaluasi pengaruh variasi intermittent fasting terhadap biomarker metabolik seperti AMPK dan mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Kadar AMPK pada individu yang tidak menjalani intervensi puasa (kelompok kontrol) dilaporkan memiliki nilai median sebesar 3,59 ng/mL dengan rentang interkuartil 2,92–4,30 ng/mL. Nilai ini diukur pada wanita muda berusia 18–25 tahun dengan indeks massa tubuh >25 kg/m² dan kadar lemak tubuh >30%, tanpa riwayat diabetes atau hipertensi. Nilai tersebut mencerminkan kadar AMPK pada populasi muda tanpa intervensi metabolik atau farmakologis tertentu, dan akan digunakan sebagai nilai rujukan (baseline) dalam penelitian ini untuk membandingkan kadar AMPK pada subjek pasien stroke iskemik (Purnomo et al., 2025).

Dalam kondisi hipoksia dan iskemia, aktivasi AMPK memediasi berbagai respon neuroprotektif seperti peningkatan autofagi, inhibisi apoptosis, dan penekanan inflamasi neurotoksik. Aktivasi AMPK di area hippocampus juga telah dikaitkan dengan perbaikan plastisitas sinaptik dan peningkatan ekspresi faktor neurotropik seperti *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), yang penting dalam proses belajar dan memori (Huang et al., 2015). Kadar BDNF berkaitan dengan *upregulation* pascastroke akibat perubahan metabolisme dan kematian neuron serta interaksi inflamasi mikroglia dan astrosit

sebagai sinyal neurogenesis. BDNF menentukan proteksi sinapsis pascastroke sehingga berhubungan dengan fungsi kognitif (Arsidin et al., 2023).

Metformin, salah satu agen terapi yang banyak digunakan untuk diabetes melitus tipe 2, diketahui sebagai aktivator AMPK yang potensial dalam konteks stroke iskemik. Studi pada model hewan menunjukkan bahwa pemberian metformin setelah stroke meningkatkan ekspresi VEGF dan kepadatan vaskular di daerah iskemik, yang mengarah pada perbaikan aliran darah dan pemulihan neurologis yang lebih baik (M. Wang et al., 2023). Namun, efek ini tidak terlihat pada tikus dengan defisiensi AMPK α 2, menunjukkan bahwa efek angiogenik metformin bergantung pada aktivasi AMPK. Penelitian lain juga menemukan bahwa metformin dapat memperbaiki integritas sawar darah-otak (BBB) dan mengurangi inflamasi melalui jalur AMPK, sehingga mengurangi dampak kerusakan akibat iskemia cerebral (Zhao et al., 2019).

Dari sisi fungsi kognitif, AMPK berpengaruh pada neuroplastisitas dan neurogenesis. Aktivasi AMPK dapat meningkatkan ekspresi BDNF melalui interaksi dengan jalur CREB (*cAMP-response element-binding protein*), yang berperan dalam pembentukan memori dan pemulihan jaringan saraf. Namun, aktivasi AMPK yang kronis atau berlebihan dapat menekan mTOR secara berlebihan, yang justru mengganggu sintesis protein sinaptik penting untuk konsolidasi memori jangka panjang (Yi et al., 2021). Oleh karena itu, dalam konteks stroke, AMPK merupakan molekul kunci yang menghubungkan status energi sel dengan proses inflamasi, degenerasi, dan perbaikan jaringan saraf, menjadikannya target potensial untuk terapi gangguan kognitif vaskular pasca-stroke.

Dengan demikian, hubungan antara AMPK dengan patologi stroke iskemik menawarkan peluang besar bagi pengembangan terapi yang lebih efektif. Aktivasi AMPK tidak hanya membantu menjaga keseimbangan energi seluler tetapi juga memicu mekanisme perbaikan yang melibatkan angiogenesis dan perlindungan neuron. Oleh karena itu, modulasi AMPK dapat menjadi strategi terapeutik yang menjanjikan untuk mengurangi kerusakan akibat stroke iskemik dan meningkatkan pemulihan neurologis. Meskipun berbagai studi pra-klinis telah menunjukkan potensi ini, diperlukan penelitian lebih lanjut dalam uji klinis untuk mengonfirmasi efektivitas terapi berbasis AMPK dalam pengobatan stroke iskemik.

Selain itu, penelitian tentang kadar AMPK pada stroke iskemik akut masih sulit dipahami karena menunjukkan hasil yang bervariasi. Sejumlah penelitian telah mengungkapkan bahwa aktivasi AMPK memainkan peran protektif di otak, namun beberapa penelitian juga mendapatkan adanya efek buruk pada penderita stroke iskemik. Hal ini menunjukkan perlunya penanda penting yang dapat menggambarkan severitas klinis dan fungsi kognitif stroke iskemik akut. Oleh karena itu, pengembangan penelitian sangat diperlukan sehingga peneliti tertarik untuk mengusulkan penelitian ini. Dengan demikian, penelitian ini akan menjadi langkah yang penting untuk memperdalam pengetahuan mengenai faktor-faktor yang terlibat dalam stroke iskemik akut dan berpotensi membuka jalan untuk strategi terapeutik dan penemuan penanda yang lebih andal terkait kondisi ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat ditarik rumusan masalah bagaimana hubungan antara kadar AMPK serum dengan severitas klinis dan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut yang diukur dengan *National Institute Health Stroke Scale* (NIHSS) dan *Montreal Cognitive Assessment-Indonesia* (MoCA-InA)?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara kadar AMPK serum dengan severitas klinis dan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut. Semakin tinggi kadar AMPK serum maka semakin baik nilai *National Institute Health Stroke Scale* (NIHSS) dan *Montreal Cognitive Assessment-Indonesia* (MoCA-InA).

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar AMPK serum dengan severitas klinis dan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut yang diukur dengan *National Institute Health Stroke Scale* (NIHSS) dan *Montreal Cognitive Assessment-Indonesia* (MoCA-InA).

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar AMPK serum pada pasien stroke iskemik akut saat masuk rumah sakit.
2. Mengukur severitas klinis stroke iskemik akut pada saat masuk rumah sakit dengan menggunakan skor NIHSS (*National Institute of Health Stroke Score*).
3. Mengukur fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut pada saat masuk rumah sakit dengan menggunakan skor *Montreal Cognitive Assessment-Indonesia* (MoCA-InA).
4. Menentukan hubungan antara kadar AMPK serum terhadap severitas klinis pasien stroke iskemik akut.
5. Menentukan hubungan antara kadar AMPK serum terhadap fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut.
6. Menilai kemampuan kadar AMPK serum dalam membedakan pasien stroke iskemik akut dengan severitas klinis fungsi kognitif menggunakan analisis kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC).

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1.5.1 Manfaat di bidang ilmu pengetahuan

Hasil penelitian dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam hal penentuan severitas klinis dan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut.

1.5.2 Manfaat dalam aplikasi klinis

1. Dapat digunakan sebagai salah satu dasar dalam memberikan informasi mengenai prognosis penyakit penderita stroke iskemik akut kepada keluarga.
2. Sebagai bahan pertimbangan untuk menentukan target terapi baru untuk pengobatan stroke iskemik akut.

1.5.3 Manfaat bagi pengembangan penelitian

Dapat sebagai sumber data dalam penelitian selanjutnya dalam penentuan severitas klinis dan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut dengan kadar AMPK serum sebagai prediktornya.

1.6 Teori

1.6.1 Stroke Iskemik

Stroke didefinisikan oleh *World Health Organization (WHO)* sebagai sindrom klinis yang berkembang berupa gangguan fungsi otak fokal akut atau global jika terjadi koma yang berlangsung lebih dari 24 jam yang menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain masalah vaskular (Virani et al., 2021). Stroke diklasifikasikan secara luas ke dalam tiga kategori; infark serebral, perdarahan intracerebral, dan perdarahan subaraknoid. Stroke iskemik terjadi karena penyumbatan pembuluh darah yang membatasi suplai darah ke otak, sedangkan stroke hemoragik terjadi karena pecahnya pembuluh darah yang menyebabkan ekstrasvasasi darah di rongga intrakranial (Caplan, 2016).

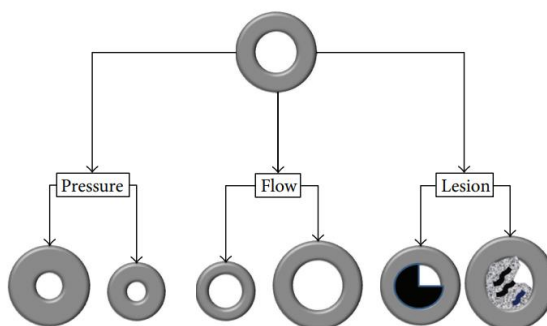
Berdasarkan data *AHA Statistical Update 2021*, diperkirakan 7,6 juta orang Amerika berusia ≥ 20 tahun melaporkan sendiri bahwa mereka pernah mengalami stroke. Prevalensi stroke di Amerika Serikat meningkat dengan bertambahnya usia pada pria dan wanita. Setiap tahun, ≈ 795.000 orang mengalami stroke baru atau stroke berulang. Sekitar 610.000 di antaranya merupakan serangan pertama, dan 185.000 merupakan serangan berulang. Dari semua stroke, 87% adalah stroke iskemik, 10% adalah perdarahan intracerebral, dan 3% adalah perdarahan subaraknoid (Virani et al., 2021).

Hal ini sesuai dengan hasil yang dilakukan oleh Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2007-2018 yang menunjukkan adanya tren peningkatan prevalensi penyakit tidak menular seperti stroke. Prevalensi stroke meningkat menjadi 10,9% pada tahun 2018 dari 7% pada tahun 2013. Berdasarkan diagnosis dokter penduduk Indonesia berusia 15 tahun ke atas, prevalensi stroke pada tahun 2018 sebesar 10,9% diperkirakan berjumlah 2.120.362 orang. Provinsi Kalimantan Timur mempunyai prevalensi stroke tertinggi yaitu sebesar 14,7%, menempati peringkat terakhir, disusul provinsi Papua sebesar 4,1% (Riskesmas 2018, n.d.).

Faktor risiko stroke hemoragik dan iskemik serupa, tetapi ada beberapa perbedaan penting; ada juga perbedaan faktor risiko di antara kategori etiologi stroke iskemik. Hipertensi merupakan faktor risiko yang sangat penting untuk stroke hemoragik, meskipun hipertensi juga berkontribusi pada penyakit aterosklerosis yang dapat menyebabkan stroke iskemik. Hiperlipidemia, di sisi lain, merupakan faktor risiko yang sangat penting untuk stroke akibat aterosklerosis pembuluh darah ekstrakranial dan intrakranial, seperti halnya faktor risiko aterosklerosis koroner. Fibrilasi atrium adalah faktor risiko stroke kardioembolik (Boehme et al., 2017; S. Xie et al., 2025).

Hipertensi merupakan faktor risiko yang paling sering diidentifikasi pada semua subtipe stroke iskemik, kecuali untuk stroke dengan etiologi tertentu. Satu studi prospektif tentang faktor risiko untuk stroke iskemik melaporkan hipertensi sebagai prediktor yang paling kuat. Hipertensi juga telah digambarkan sebagai faktor risiko yang paling sering diidentifikasi untuk stroke iskemik dan hemoragik dalam penelitian dari negara-negara Arab (Howard et al., 2025; Zafar et al., 2016).

Hipertensi yang lama akan menyebabkan perubahan pada vaskular khususnya pada lumen arteri. Perubahan pada pembuluh darah dapat terjadi akibat tekanan yang terus meningkat. Perubahan ini terutama ditampilkan dalam *media to lumen ratio*, dilakukan dengan cara mengubah lebar dinding pembuluh darah untuk meningkatkan massa otot ataupun dalam perubahan komponen seluler-non selulernya. Perubahan ini akan meningkatkan reaktivitas vaskular sehingga meningkatkan resistensi perifer (Watanabe et al., 2021). Mekanisme yang lain utamanya mengubah dimensi lumen vaskular, dalam hal ini, restrukturisasi komponen aktif dan sinyal sel tidak menghasilkan perubahan signifikan dalam dimensi lumen vaskular; perubahan ketebalan dinding pembuluh relatif kecil. Dinding pembuluh darah juga berubah sebagai akibat dari kerusakan endotel. Tunika intima media akan mengalami perubahan akibat injuri endotel berulang, yang akan membentuk trombus, migrasi dan proliferasi dari sel otot polos, serta infiltrasi dari sel inflamasi (Renna et al., 2013).



Gambar 1. Perubahan lumen arteri akibat hipertensi kronik (Renna et al., 2013)

Diabetes Mellitus (DM) terbukti menjadi faktor risiko yang kuat untuk semua manifestasi klinis penyakit vaskular aterosklerotik. Mekanisme peningkatan atherogenesis pada pasien DM meliputi gangguan profil lipid, gangguan metabolisme asam arakidonat, peningkatan agregasi trombosit, peningkatan kadar fibrinogen, gangguan fibrinolisis, disfungsi endotel, dan aktivasi jalur poliol. Hiperglikemia selama fase stroke akut dikaitkan dengan hasil yang buruk pada stroke iskemik dan hemoragik. Kontrol glukosa yang agresif melalui perubahan gaya hidup atau obat-obatan adalah langkah penting menuju pencegahan stroke yang efektif (Chen et al., 2016; Noh, 2025).

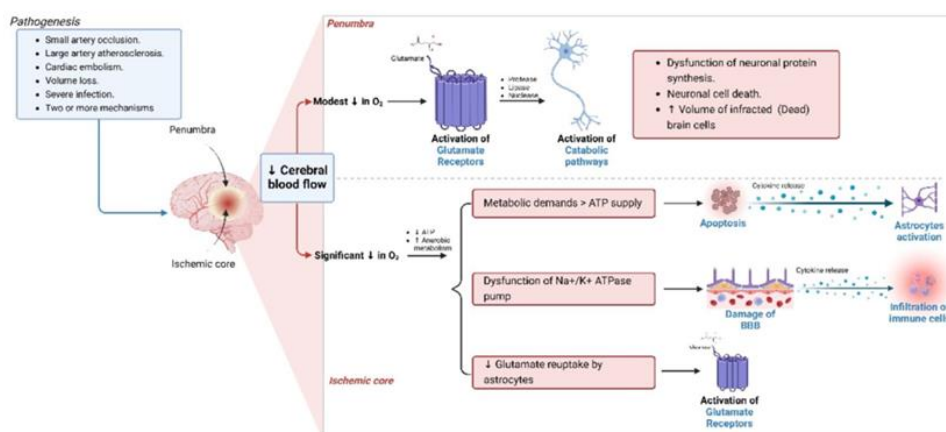
Atrial fibrilasi (AF) merupakan salah satu faktor risiko utama stroke iskemik kardioemboli, dan hal ini semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Insiden stroke yang berhubungan dengan AF meningkat hampir tiga kali lipat dalam tiga dekade terakhir (Kuriakose & Xiao, 2020). Hubungan antara atrial fibrilasi dan stroke telah lama diasumsikan karena adanya stasis darah di atrium kiri akibat fibrilasi yang menyebabkan pembentukan trombus dan emboli ke otak (Sposato et al., 2025; Yiin et al., 2014).

Lokasi lesi stroke merupakan salah satu faktor penting yang memengaruhi manifestasi klinis pasien. Dalam berbagai penelitian, lesi stroke sering dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu kortikal dan subkortikal, karena masing-masing memiliki implikasi yang berbeda terhadap gejala neurologis dan perjalanan penyakit. Lesi kortikal umumnya berhubungan dengan gejala yang lebih bervariasi, seperti afasia, neglect, atau gangguan sensorimotor, bergantung pada lobus yang terlibat. Sementara itu, lesi

subkortikal yang melibatkan struktur seperti ganglia basalis, kapsula interna, thalamus, atau batang otak lebih sering menimbulkan defisit motorik atau sensorik yang lebih murni, serta gangguan koordinasi. Studi terbaru mendukung pembagian ini, misalnya penelitian Nor-COAST (2022) yang menunjukkan bahwa keterlibatan kortikal dan subkortikal berhubungan dengan perbedaan pola defisit neurologis dan progresivitas pasca stroke. Demikian pula, penelitian tahun 2022 tentang stroke subkortikal menemukan bahwa kerusakan di area subkortikal dapat menimbulkan perubahan sekunder pada korteks, menegaskan bahwa kedua lokasi memiliki peran klinis yang saling berhubungan (Cai et al., 2023).

Kontrol *Cerebral Blood Flow* (CBF) atau aliran darah otak (ADO) ditentukan oleh beberapa faktor seperti viskositas darah, kemampuan pembuluh darah dalam berdilatasi, tekanan perfusi cerebral yang ditentukan oleh tekanan darah dan tekanan intrakranial. Pembuluh darah mempunyai kemampuan untuk mengubah aliran darah dengan cara mengubah diameter lumen pembuluh darah, proses ini disebut dengan autoregulasi. Konstriksi pembuluh darah akan terjadi bila tekanan darah meningkat dan akan berdilatasi bila tekanan darah menurun (Grotta et al., 2022).

Sangat penting untuk mempertahankan ADO dalam batas normal karena terlalu banyak ADO dapat meningkatkan tekanan intrakranial sehingga dapat menekan dan merusak jaringan otak, sedangkan terlalu sedikit ADO akan menyebabkan suplai darah yang tidak adekuat. Iskemik akan terjadi jika aliran darah ke otak dibawah 18-20 ml per 100 gram otak permenit dan kematian jaringan otak terjadi apabila ADO turun dibawah 8-10 ml per 100 gram jaringan otak per menit. Di dalam jaringan otak terdapat *biochemical cascade* atau yang disebut dengan kaskade iskemik yang menyebabkan jaringan otak menjadi iskemik, yang lebih lanjut menyebabkan kerusakan dan kematian dari sel-sel otak (Fan et al., 2022; Jung et al., 2017).



Gambar 2. Ilustrasi dari konsep penumbra dan daerah infark beserta patogenesis stroke (Alshehri et al., 2025a)

Pada iskemia otak yang luas tampak daerah yang tidak homogen akibat perbedaan tingkat iskemik, yang terdiri dari 3 lapisan (area) yang berbeda, antara lain: Lapisan inti yang sangat iskemik (*ischemic-core*) terlihat sangat pucat dikarenakan CBF

rendah. Tampak degenerasi neuron, pelebaran pembuluh darah tanpa aliran darah. Kadar asam laktat di daerah ini tinggi dengan tekanan parsial oksigen (PO₂) yang rendah. Daerah ini akan mengalami nekrosis atau infark. Daerah di sekitar *ischemic-core* dengan nilai ADO yang juga rendah, tetapi masih lebih tinggi daripada *ischemic-core*. Walaupun sel-sel neuron tidak sampai mati, fungsi sel terhenti, dan menjadi fungsional paralysis. Pada daerah ini PO₂ rendah, tekanan parsial karbondioksida (PCO₂) tinggi dan asam laktat meningkat. Tentu saja terdapat kerusakan neuron dalam berbagai tingkat, edema jaringan akibat bendungan dengan dilatasi pembuluh darah dan jaringan berwarna pucat. Area ini disebut sebagai *ischemic penumbra*. Daerah ini masih mungkin diselamatkan dengan resusitasi dan manajemen yang tepat (Affandi & Panggabean, 2016).

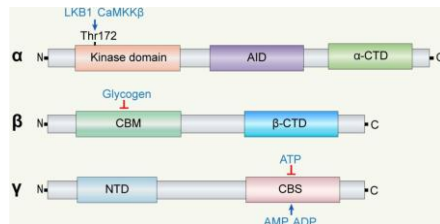
Daerah di sekeliling penumbra tampak berwarna kemerahan dan edema. Pembuluh darah mengalami dilatasi maksimal, PCO₂ dan PO₂ tinggi dan kolateral maksimal. Pada daerah ini nilai CBF sangat meninggi sehingga disebut sebagai daerah dengan perfusi berlebihan (*luxury perfusion*) (Affandi & Panggabean, 2016). Proses terjadinya stroke iskemik diawali oleh adanya sumbatan pembuluh darah oleh trombus atau emboli yang mengakibatkan sel otak mengalami gangguan metabolisme karena tidak mendapat suplai darah, oksigen, dan energi. Trombus terbentuk oleh adanya proses aterosklerosis pada arkus aorta, arteri karotis, maupun pembuluh darah cerebral. Proses ini diawali oleh cedera endotel dan inflamasi yang mengakibatkan terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah. Plak akan berkembang semakin lama semakin tebal dan sklerotik. Trombosit kemudian akan melekat pada plak serta melepaskan faktor-faktor yang menginisiasi kaskade koagulasi dan pembentukan trombus (Tuttolomondo et al., 2020).

Setelah terjadi stroke iskemik, neuron akan kekurangan oksigen dan energi sehingga memberikan efek yang merugikan pada proses yang membutuhkan energi. Segera setelah iskemia, neuron gagal untuk mempertahankan gradien ion transmembran dan homeostasisnya. Hal ini akan menyebabkan terjadinya proses yang mengarahkan pada terjadinya kematian sel, yaitu 1) proses eksitotoksisitas, 2) stres oksidatif, 3) neuroinflamasi, dan 4) apoptosis sel. Semua proses ini dapat merusak neuron, glia, dan sel endotel, dan semuanya saling berhubungan yang mana akan berakhir pada destruksi neuronal (Kuriakose & Xiao, 2020).

1.6.2 AMP-Activated Protein Kinase (AMPK)

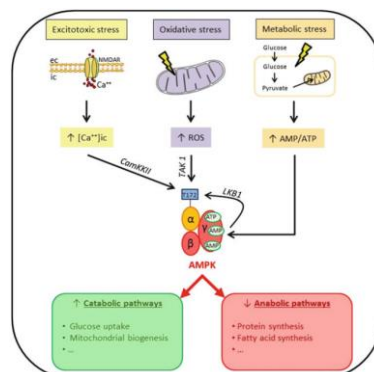
AMPK adalah kompleks heterotrimerik yang didistribusikan di berbagai jaringan dan organ yang dilambangkan dengan subunit $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$, $\gamma 2$, dan $\gamma 3$. Akibatnya, ada 7 isoform dalam sel eukariotik, yang memungkinkan ekspresi 12 kompleks AMPK yang berbeda, seperti $\alpha 2\beta 1\gamma 1$ dan $\alpha 1\beta 1\gamma 1$ (Dietbert Neumann, 2019). Subunit α terdiri dari domain kinase, *Auto-Inhibitor Domain* (AID), dan *α -subunit Carboxy-Terminal Domain* (α -CTD) dari *N-terminus ke C-terminus*. Fosforilasi Thr172 pada subunit α meningkatkan aktivitas AMPK sebesar 2-3 kali lipat. Subunit β terdiri dari *Carbohydrate-Binding Module* (CBM) dan β -CTD. β -CTD berfungsi sebagai perancah, berinteraksi dengan α -CTD dari subunit α dan daerah terminal-N (NTR) dari subunit γ . Akumulasi glikogen yang berlebih dapat berinteraksi dengan CBM dan menghambat aktivitas

AMPK, sementara kekurangan energi dapat mengaktifkan AMPK terutama dalam kondisi iskemia otak (Gowans et al., 2013; Yibcharoenporn et al., 2025).



Gambar 3. Struktur biomolekuler *adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase* (S. Jiang et al., 2018a)

Di dalam otak, iskemia adalah salah satu bentuk kekurangan energi yang paling penting. ATP adalah sumber energi utama untuk berbagai tindakan biologis, dan produksi serta pemanfaatan ATP sangat terkait dengan homeostasis otak. Pada mamalia, AMPK diaktifkan oleh peningkatan rasio AMP/ATP atau ADP/ATP di bawah tekanan energi. Peningkatan AMP selalu jauh lebih besar daripada peningkatan ADP atau penurunan ATP, yang menunjukkan bahwa AMP mungkin merupakan sinyal pengaturan utama untuk konsumsi energi (Gowans et al., 2013).

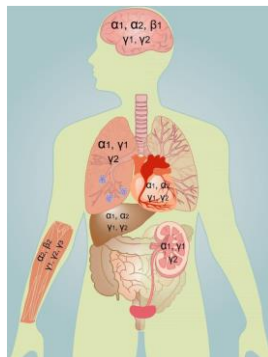


Gambar 4. Regulasi aktivasi AMPK (Domise & Vingtdoux, 2016)

AMPK diaktifkan melalui berbagai mekanisme sebagai respons terhadap stres metabolik dan sinyal lingkungan lainnya. Aktivasi AMPK terutama dimediasi oleh peningkatan rasio AMP/ATP yang menyebabkan perubahan formasi pada subunit γ , memungkinkan fosforilasi residu Thr172 pada subunit katalitik α oleh LKB1 (*Liver Kinase B1*) atau CamKII (*Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II*) sebagai respons terhadap peningkatan kalsium intraseluler. Selain itu, stres oksidatif dapat mengaktifkan AMPK melalui *Transforming Growth Factor β -Activated Kinase 1* (TAK1). Setelah diaktifkan, AMPK bertindak sebagai sensor energi utama dengan menghambat jalur anabolik yang boros energi seperti sintesis protein melalui regulasi mTOR dan *eukaryotic Translation Elongation Factor 2* (eEF2), sintesis asam lemak, serta ekspresi enzim lipogenik, sambil meningkatkan jalur katabolik seperti biogenesis mitokondria, pengambilan glukosa, dan autofagi untuk mempertahankan homeostasis energi seluler

(Domise & Vingdeux, 2016; Qin et al., 2022). Dengan demikian, AMPK memainkan peran kunci dalam menyeimbangkan kebutuhan energi dan kelangsungan hidup sel.

AMPK terdistribusi secara luas namun berbeda di berbagai jaringan dan organ, yang mungkin menjelaskan kerentanan organ yang berbeda terhadap rangsangan iskemik. Studi sistematis tentang AMPK yang memberikan pemahaman komprehensif tentang distribusi AMPK pada jenis sel tertentu. Subunit $\alpha 1$ terutama ada di otak, jantung, paru-paru, ginjal, dan hati. Subunit $\alpha 2$ terutama terdapat di hati, jantung, otot rangka, dan neuron otak. Subunit $\alpha 1$ terdapat dalam sitoplasma sedangkan subunit $\alpha 2$ terdapat dalam sitoplasma dan nukleus (Dietbert Neumann, 2019).



Gambar 5. Lokasi AMPK pada organ tubuh manusia (S. Jiang et al., 2018a)

AMPK diekspresikan dalam sistem saraf pusat (SSP) setidaknya sejak pembentukan neuroepitel (S. Jiang et al., 2018a). Gao et al. mendeteksi ekspresi AMPK di otak orang dewasa pada tahun 1995. Kadar mRNA otak dari subunit $\alpha 2$ meningkat dari hari ke-10 hingga hari ke-14 periode embrionik, sedangkan subunit $\alpha 1$, $\beta 1$, dan $\gamma 1$ diekspresikan secara konsisten pada semua usia. Selain itu, subunit katalitik $\alpha 2$ sangat diekspresikan dalam neuron dan astrosit teraktivasi, sedangkan subunit katalitik $\alpha 1$ hanya menunjukkan ekspresi yang rendah dalam neurofil. Beberapa neuron, seperti sel granula dari bulbus olfaktorius, tidak mengekspresikan tingkat subunit β yang dapat dideteksi. Ekspresi yang berbeda dan lokalisasi inti dari subunit α , β , dan γ menunjukkan fungsi spesifik dan peran fisiologis AMPK dalam sel saraf yang berbeda (Domise & Vingdeux, 2016).

Konsentrasi ATP dalam sebagian besar sel eukariotik dijaga pada tingkat yang sangat konstan, meskipun terdapat fluktuasi yang luas dalam permintaan ATP. Untuk mencapai tujuan ini, perubahan tingkat ATP dalam sel perlu dipantau untuk memulihkan tingkat ATP ke homeostasis energi utama. Dari semua sistem, AMPK berada di sentral proses metabolisme dan terlibat dalam perubahan metabolisme yang berkaitan erat dengan kelangsungan hidup sel, pertumbuhan, penuaan, dan kematian sel (Carling, 2017).

Otak hanya terdiri dari 2% dari berat tubuh tetapi menggunakan setengah dari total pasokan glukosa, yang dapat dikaitkan dengan fakta bahwa neuron adalah sel yang paling banyak menuntut metabolisme pada manusia. Neuron bermanifestasi sebagai metabolisme energi tinggi dan melakukan berbagai proses yang membutuhkan energi, termasuk mempertahankan gradien ion melintasi membran, menghasilkan potensial, dan

menghasilkan bentuk bioelektrik lainnya. Neuron dapat mensintesis glikogen, sedangkan astrosit adalah satu-satunya 'gudang' glikogen, yang memungkinkan glikogen ditransfer ke dalam astrosit (Shichkova et al., 2024).

Terdapat mekanisme pengaturan AMPK pada stroke iskemik yaitu stres oksidatif, apoptosis, disfungsi mitokondria, eksitotoksitas glutamat, neuroinflamasi, dan angiogenesis. AMPK berada pada posisi sentral dari beragam mekanisme pengaturan homeostasis energi selama fase terjadinya stroke iskemik. Selain itu, AMPK memiliki efek dapat mengurangi cedera iskemik pada *Neurovascular Unit* (NVU), seperti neuron, astrosit, sel mikroglial, untuk mempertahankan homeostasis neurologi (S. Jiang et al., 2018a).

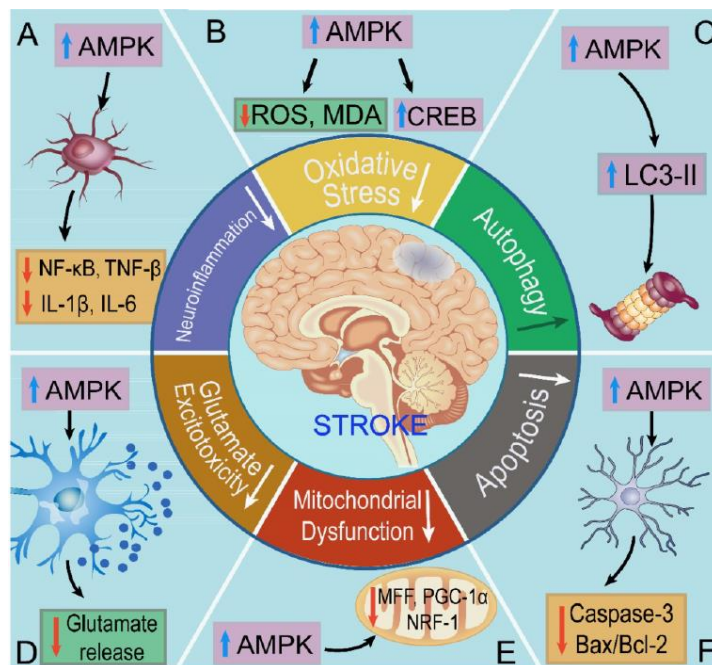
Stres oksidatif adalah salah satu mekanisme utama kerusakan otak selama stroke iskemik. Proses ini ditandai oleh produksi berlebihan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS), yang merusak neuron dan jaringan otak. AMPK mengurangi stres oksidatif dengan mengaktifkan jalur pensinyalan seperti AMPK/CREB. Aktivator farmakologis seperti AICAR meningkatkan produksi badan keton yang membantu astrosit melindungi neuron dari cedera oksidatif selama hipoksia (T. Jiang et al., 2016). Selain itu, AMPK juga memainkan peran penting dalam menghambat apoptosis, yaitu kematian sel terprogram yang dipicu oleh stres energi rendah atau cedera iskemik. Aktivasi AMPK melalui *Cerebral Ischemic Preconditioning* atau senyawa seperti metformin dapat mengurangi tingkat apoptosis neuron di area infark. Hal ini terlihat dari penurunan jumlah sel TUNEL-positif, yang menjadi indikator kerusakan sel selama stroke iskemik (Gusev et al., 2017).

Mitokondria, sebagai pusat energi sel, sering mengalami disfungsi selama kondisi iskemia atau hipoksia. Disfungsi ini menyebabkan penurunan produksi ATP, yang berdampak buruk pada kelangsungan hidup sel. AMPK berperan dalam memperbaiki disfungsi mitokondria melalui induksi biogenesis mitokondria, yang dimediasi oleh aktivasi *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha*. Studi menunjukkan bahwa pretreatment dengan metformin meningkatkan aktivitas AMPK dan mendorong regenerasi mitokondria untuk mendukung energi seluler (Ham & Raju, 2017). Eksitotoksitas glutamat, kondisi yang ditandai dengan pelepasan glutamat berlebihan selama stroke iskemik, merupakan penyebab utama kematian neuron. Glutamat yang berlebihan menginduksi ketidakseimbangan ion kalsium dan natrium, yang berujung pada cedera neuron. AMPK dapat menekan eksitotoksitas ini dengan mempertahankan tingkat energi seluler dan menurunkan aktivitas sinaptik yang berlebihan. Aktivasi AMPK oleh senyawa seperti kurkumin telah terbukti melindungi neuron dari neurotoksisitas glutamat (Lai et al., 2014).

Proses neuroinflamasi juga dapat dikendalikan oleh AMPK. Inflamasi ini sering terjadi akibat migrasi leukosit melalui *Blood-Brain Barrier* (BBB) selama stroke iskemik. Aktivasi AMPK mengurangi ekspresi mediator inflamasi seperti *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated b cells*, *Interleukin-6*, dan *TNF- α* , serta menurunkan infiltrasi neutrofil. Senyawa seperti metformin telah terbukti meningkatkan fosforilasi AMPK, sehingga mengurangi kerusakan inflamasi pada otak (Xiong et al., 2016). Peran protektif AMPK juga terlihat dalam pengaturan metabolisme lipid. AMPK menghambat sintesis asam lemak dan kolesterol, yang memerlukan energi tinggi, sehingga mengalihkan sumber daya energi ke proses penting lainnya selama kondisi energi

rendah (S. Jiang et al., 2018a). Hal ini menjadi mekanisme penting selama hipoksia atau penurunan suplai energi otak.

Aktivasi AMPK dimulai segera setelah terjadinya iskemia, biasanya dalam beberapa jam pertama, sebagai mekanisme sel untuk mempertahankan homeostasis energi, dengan cara meningkatkan produksi ATP melalui oksidasi asam lemak dan glikolisis, serta menghambat sintesis energi yang boros ATP seperti sintesis protein dan lipid. Aktivitas AMPK mencapai puncaknya antara 24 hingga 72 jam pertama pasca-stroke, dimana ia berperan dalam neuroproteksi, mengurangi apoptosis sel saraf, meningkatkan autofagi untuk membuang komponen seluler yang rusak, dan mendukung kelangsungan hidup sel saraf. Setelah fase akut, aktivitas AMPK secara bertahap menurun setelah 72 jam dan beralih fungsi untuk mendukung proses perbaikan jaringan, angiogenesis, serta neurogenesis pada fase subakut dan kronis (J. Li & McCullough, 2010; Yibcharoenporn et al., 2025).



Gambar 6. Peran AMPK pada stroke iskemik (T. Jiang et al., 2016)

AMPK membantu dalam pembentukan pembuluh darah baru untuk memperbaiki suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan yang rusak serta mendukung pemulihan fungsi sel saraf melalui stimulasi proliferasi sel progenitor saraf. Namun, aktivasi AMPK yang berlebihan atau tidak terkontrol, baik pada fase akut maupun fase lanjut, dapat memicu apoptosis neuronal dan disfungsi metabolik, sehingga regulasi waktu dan tingkat aktivasi AMPK menjadi krusial dalam konteks terapi stroke iskemik untuk memaksimalkan manfaat neuroprotektif dan meminimalkan efek samping yang merugikan (Liu et al., 2022).

1.6.3 Gangguan Fungsi Kognitif Pada stroke Iskemik

Stroke merupakan penyebab kecacatan utama, tidak hanya akibat disfungsi motorik, namun juga gangguan fungsi kognitif yang sering terjadi pada stroke. Gangguan kognisi berfluktuasi sesuai fase stroke. Gangguan kognisi pada fase akut terjadi akibat dampak langsung lokasi infark pada tempat yang strategis atau akibat hipoperfusi regio otak lain sebagai respon sekunder infark. Pada fase subakut dan pasca stroke, faktor di luar stroke yang ikut memengaruhi antara lain suhu, kejang, komorbiditas, serta faktor genetik (Carnwath et al., 2024; Gottesman & Hillis, 2010).

Pemulihan fungsi kognitif pasca stroke bervariasi. Penelitian menunjukkan 83% pasien dengan defisit memori verbal, 78% pasien dengan gangguan konstruksi visuospasial dan defisit memori visual membaik dalam waktu 6 bulan, sedangkan domain kognitif lain kurang menunjukkan perbaikan. Penelitian kohort lain menunjukkan gangguan atensi masih didapatkan pada 54% pasien setelah 1 tahun, sedangkan defisit fungsi eksekutif, bahasa, dan memori jangka panjang lebih sedikit frekuensinya. Penderita stroke dapat mengalami kemunduran kognitif progresif pasca periode akut walaupun tidak terdapat gambaran klinis stroke iskemik berulang. Pada umumnya terdapat komorbiditas pada penderita stroke seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, yang juga merupakan faktor risiko gangguan kognitif. Stroke pertama juga meningkatkan risiko stroke berikutnya, baik yang menimbulkan manifestasi klinis maupun tidak (Fisher et al., n.d.).

Penderita dengan infark multipel di otak secara signifikan mempunyai kinerja memori, kecepatan pemrosesan, dan fungsi eksekutif yang lebih buruk. Gangguan fungsi kognitif pasca stroke dapat merupakan kelanjutan gangguan fungsi kognitif saat stroke akut, atau akibat tidak terkendalinya faktor-faktor risiko stroke yang menyebabkan kelainan pembuluh darah (aterosklerosis, kekakuan arteri, disfungsi endotel), serta penyakit penyerta yang juga berpengaruh terhadap fungsi kognitif, seperti misalnya penyakit sistemik, gangguan organ (jantung, paru-paru, ginjal), penyakit Alzheimer, Parkinson, depresi (Saczynski et al., 2015).

Jenis gangguan kognitif yang terjadi dapat berupa gangguan pada domain kognitif tunggal (atensi, bahasa, memori, visuospasial, atau fungsi eksekutif), atau gabungan di antaranya. Gangguan fungsi kognitif pada domain tunggal jarang terjadi, lebih sering berupa spektrum yang tergolong dalam gangguan fungsi kognitif vaskuler *vascular cognitive impairment*. VCI sendiri belum dapat didefinisikan secara jelas, lebih pada berbagai gangguan kognitif yang ditimbulkan atau berhubungan dengan penyebab vaskuler. Belum terdapat pembagian VCI secara jelas, namun umumnya VCI diklasifikasikan menjadi 3 sub tipe: demensi vaskuler, VCI yang tidak memenuhi kriteria demensia (*Vascular Cognitive Impairment No Dementia/VCIND*) dan penyakit alzheimer dengan komponen vaskuler (Jiménez-Ruiz et al., 2024; G. Xie et al., 2013).

Diagnosis VCI mencakup kombinasi antara adanya gangguan kognitif, bukti penyakit cerebrovaskular, dan hubungan waktu yang jelas antara keduanya. Gangguan kognitif harus teridentifikasi melalui anamnesis, pemeriksaan klinis, serta uji neuropsikologis, dengan karakteristik gangguan yang dominan pada domain frontal-subkortikal. Penderita dapat menunjukkan gangguan pada minimal satu domain kognitif, atau disfungsi eksekutif/ingatan yang disertai gangguan kognitif lain, meskipun tidak selalu disertai penurunan fungsi sosial maupun aktivitas harian. Selain itu, dapat disertai

gejala neuropsikiatrik seperti ansietas, depresi, agitasi, atau perilaku abnormal lainnya. Bukti klinis penyakit cerebrovaskular mencakup adanya tanda atau gejala neurologi yang menunjukkan jejas vaskular, yang didukung oleh pencitraan seperti CT, MRI (T1, T2, FLAIR, DWI, MRA), CTA, TCD, atau SPECT. Lesi vaskular yang relevan mencakup infark besar, infark lakunar multipel, infark tunggal di area strategis (misalnya hippocampus, girus angularis, talamus), perubahan substansia alba (terutama jalur fronto-subkortikal), perdarahan intracerebral/subaraknoid, hipoperfusi atau hipometabolisme kronis, serta atrofi otak regional atau difus yang berkaitan dengan vaskular (Graff-Radford, 2019).

Hubungan waktu antara kejadian cerebrovaskular dan onset gangguan kognitif dapat bersifat mendahului, bersamaan, atau mengikuti kejadian vaskular, serta berlangsung dalam periode berminggu-minggu hingga beberapa bulan. Onset gangguan dapat bersifat tiba-tiba, bertahap, atau dengan pola fluktuatif. Selain itu, keberadaan faktor risiko vaskular dan respons terhadap terapi dapat mendukung keterkaitan etiologis antara kejadian vaskular dan gangguan kognitif. Terdapat juga gambaran klinis pendukung diagnosis *VCI* seperti disfungsi eksekutif (misalnya dalam inisiasi, perencanaan, dan organisasi), serta gejala neurologi awal berupa kelumpuhan pseudobulbar, gangguan berjalan, tremor, inkontinensia urin, atau kejang. Diagnosis juga dapat ditegakkan meskipun tidak ditemukan defisit neurologis fokal, apabila terdapat infark *silent* atau riwayat TIA, serta faktor risiko vaskular yang jelas berdasarkan pemeriksaan laboratorium (Gottesman & Hillis, 2010; Ip et al., 2024).

Diagnosis *VCI possible* dapat dipertimbangkan pada pasien dengan gangguan kognitif dan defisit neurologis fokal tanpa bukti pencitraan vaskular, atau jika hanya terdapat faktor risiko vaskular tanpa gejala neurologi yang menyertai. *VCI possible* juga dapat disimpulkan pada kasus dengan manifestasi gangguan kognitif yang bersifat jangka pendek (misalnya <1 bulan), tanpa konfirmasi pencitraan. Diagnosis *VCI definite* hanya dapat ditegakkan jika terdapat bukti klinis sesuai kriteria *probable*, ditambah konfirmasi histopatologi dari biopsi otak atau *post-mortem*. Diagnosis *VCI definite* dapat bersifat murni (terdapat jejas vaskular saja) atau campuran (disertai perubahan neurodegeneratif seperti plak senilis) (Graff-Radford, 2019).

1.6.4 Penilaian Severitas Klinis dengan NIHSS

National Institutes of Health Stroke Scale, atau *NIH Stroke Scale* (NIHSS), adalah alat yang digunakan oleh penyedia layanan kesehatan untuk secara objektif mengukur kerusakan yang disebabkan oleh stroke. NIHSS terdiri dari 11 item, yang masing-masing memberi skor kemampuan tertentu antara 0 dan 4. Untuk setiap item, skor 0 biasanya menunjukkan fungsi normal dalam kemampuan spesifik tersebut, sedangkan skor yang lebih tinggi mengindikasikan beberapa tingkat penurunan. Skor individu dari setiap item dijumlahkan untuk menghitung total skor NIHSS pasien. Skor maksimum yang mungkin adalah 42, dengan skor minimum 0 (Chalos, n.d.2019).

NIHSS telah berulang kali divalidasi sebagai alat untuk menilai tingkat keparahan stroke dan sebagai prediktor yang sangat baik untuk hasil pasien. Keparahan stroke sangat berkorelasi dengan volume otak yang terkena stroke; stroke yang memengaruhi bagian otak yang lebih besar cenderung memiliki efek yang lebih merugikan. Skor NIHSS telah ditemukan sebagai prediktor yang dapat diandalkan untuk volume otak yang rusak,

dengan skor NIHSS yang lebih kecil menunjukkan volume lesi yang lebih kecil (Ding et al., 2022).

Dari 42 poin NIHSS, 7 poin termasuk keterampilan verbal, 2 poin dari pertanyaan LOC (*Level of Consciousness*), 2 poin dari perintah LOC, dan 3 poin dari item Bahasa. NIHSS hanya memberikan 2 poin untuk kurangnya perhatian. Sekitar 98% manusia memiliki pemrosesan verbal yang terjadi di hemisfer kiri, yang menunjukkan bahwa NIHSS lebih menghargai defisit di hemisfer kiri. Hal ini menyebabkan lesi menerima skor yang lebih tinggi (lebih buruk) saat terjadi di hemisfer kiri, dibandingkan dengan lesi dengan ukuran yang sama di hemisfer kanan. Karena penekanan ini, NIHSS adalah prediktor volume lesi yang lebih baik pada stroke yang terjadi di belahan otak kiri (Ding et al., 2022). NIHSS telah ditemukan sebagai prediktor yang sangat baik untuk luaran pasien. Skor dasar NIHSS lebih besar dari 16 menunjukkan kemungkinan kuat kematian pasien, sementara skor dasar NIHSS kurang dari 6 menunjukkan kemungkinan kuat pemulihan yang baik. Rata-rata, peningkatan 1 poin pada skor NIHSS pasien menurunkan kemungkinan hasil yang sangat baik sebesar 17%. Namun, korelasi antara pemulihan fungsional dan skor NIHSS lebih lemah ketika stroke diisolasi ke korteks (Ambresh & Sanjeeth, 2021).

Dalam penelitian ini, severitas klinis stroke iskemik dikategorikan menjadi dua kelompok untuk mempermudah analisis, yaitu severitas ringan bila skor NIHSS <5 dan severitas sedang-berat bila skor NIHSS \geq 5. Klasifikasi ini sejalan dengan penelitian terbaru yang menunjukkan bahwa NIHSS \leq 5 dapat digunakan untuk mendefinisikan *minor stroke* dengan luaran klinis yang lebih baik dibandingkan dengan NIHSS yang lebih tinggi (Zhao et al., 2021). Studi multicenter juga menemukan bahwa pasien dengan NIHSS \leq 5 tetap memiliki risiko perburukan neurologis dini, namun secara umum memperlihatkan prognosis fungsional yang lebih menguntungkan dibandingkan kelompok NIHSS >5 (Kim et al., 2025; Müller et al., 2023). Selain itu, penelitian lain menegaskan bahwa cutoff NIHSS <5 dapat membedakan kelompok pasien dengan kemungkinan luaran baik dari mereka yang membutuhkan intervensi lebih agresif (Saver et al., 2022). Oleh karena itu, penggunaan dua kategori ini dianggap relevan dalam konteks penelitian maupun praktik klinis.

1.6.5 Penilaian Fungsi Kognitif dengan *Montreal Cognitive Assessment-Indonesia (MoCA-InA)*

Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina) adalah salah satu alat penilaian kognitif yang banyak digunakan untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan hingga sedang, termasuk pada pasien pasca-stroke. MoCA pertama kali dikembangkan oleh Nasreddine et al. pada tahun 2005, kemudian diadaptasi secara budaya dan bahasa menjadi MoCA-Ina. Instrumen ini mencakup domain orientasi, perhatian, memori jangka pendek, bahasa, kemampuan visuospasial, fungsi eksekutif, dan abstraksi. Total skor maksimal adalah 30, dan skor di bawah 26 sering digunakan sebagai batas untuk mengidentifikasi gangguan kognitif ringan (*Mild Cognitive Impairment (MCI)*).

Keunggulan MoCA-Ina dibandingkan alat skrining lain seperti MMSE adalah sensitivitasnya yang lebih tinggi terhadap gangguan fungsi eksekutif frontal-subkortikal, yang sering terpengaruh pada stroke subkortikal atau lesi ganglia basalis. Waktu

pelaksanaan MoCA-Ina rata-rata 10–15 menit, sedikit lebih lama dibanding MMSE, tetapi memberikan cakupan penilaian yang lebih luas.

Beberapa studi terbaru mendukung keunggulan MoCA dalam mendeteksi defisit kognitif pasca-stroke. Meta-analisis tahun 2025 melaporkan sensitivitas dan spesifisitas MoCA (masing-masing 0,80 dan 0,79) lebih tinggi dibanding MMSE (0,76 dan 0,78), meskipun perbedaan statistiknya tidak selalu signifikan. Dalam studi kohort akut, MoCA menunjukkan *Area Under Curve* (AUC) sebesar 0,882 (dibanding MMSE: 0,839), menegaskan validitasnya sebagai indikator prognostik yang kuat (Khaw et al., 2021; Shen et al., 2016).

Interpretasi skor MoCA-Ina: 26–30: fungsi kognitif normal; 21–25: gangguan kognitif ringan, pasien masih mandiri dalam aktivitas sehari-hari tetapi kesulitan pada tugas kompleks/multitasking; 11–20: gangguan kognitif sedang, penurunan nyata pada memori, perhatian, dan fungsi eksekutif, memerlukan bantuan sebagian; ≤10: gangguan kognitif berat, sering disertai disorientasi, kesulitan komunikasi, dan ketergantungan penuh pada orang lain (Pendlebury & Rothwell, 2019).

Pada pasien stroke, penilaian dengan MoCA-Ina penting karena dapat mengidentifikasi gangguan kognitif sejak fase akut hingga kronik. Instrumen ini sensitif terhadap defisit eksekutif dan atensi yang umum terjadi akibat kerusakan jalur fronto-subkortikal. Namun, MoCA-Ina membutuhkan waktu sedikit lebih lama dan memerlukan kemampuan bahasa/literasi yang memadai, sehingga hasil harus diinterpretasikan dengan mempertimbangkan latar belakang pendidikan pasien.

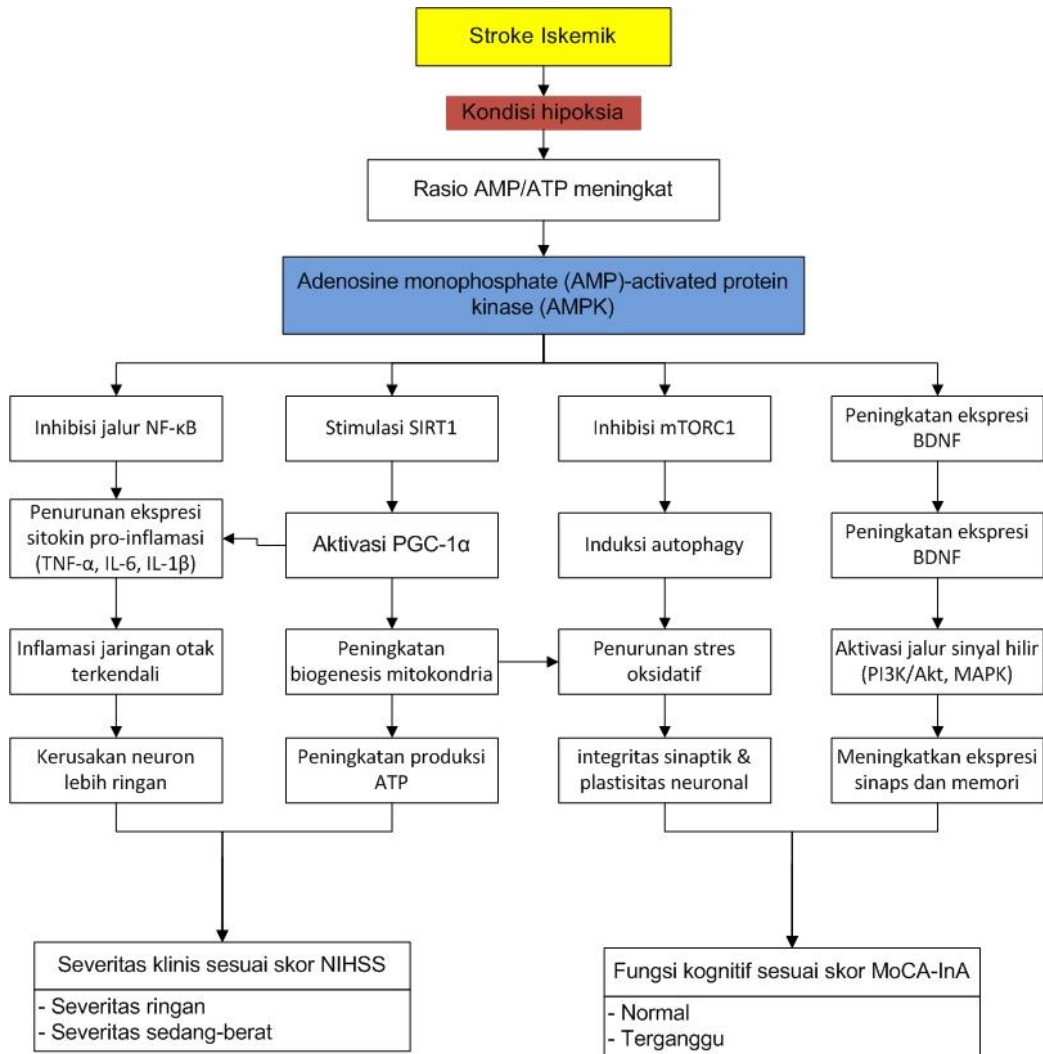
Dalam penelitian ini, *cutoff* <26 digunakan untuk mengidentifikasi pasien stroke dengan risiko gangguan kognitif. Pendekatan ini diharapkan mampu mendeteksi lebih dini pasien yang memerlukan intervensi rehabilitasi kognitif atau evaluasi lebih lanjut, termasuk mengkorelasikan skor MoCA-Ina dengan parameter biomolekuler seperti kadar AMPK serum.

Dalam penelitian ini, fungsi kognitif dikategorikan menjadi dua kelompok, yaitu normal bila skor MoCA ≥ 26 dan terganggu bila skor MoCA <26. Klasifikasi ini merujuk pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa cut-off 26 memiliki sensitivitas tinggi dalam mendeteksi gangguan kognitif ringan pada berbagai kondisi neurologis, termasuk stroke (Nasreddine et al., 2005). Penelitian terbaru juga menegaskan bahwa skor MoCA <26 berhubungan dengan penurunan fungsi eksekutif, memori, dan atensi yang berdampak pada kualitas hidup serta kemandirian pasien (Dong et al., 2021; Mai et al., 2023). Selain itu, studi longitudinal menemukan bahwa pasien pasca-stroke dengan MoCA <26 lebih berisiko mengalami gangguan kognitif persisten maupun progresi menuju demensia dibandingkan dengan mereka yang memiliki skor ≥ 26 (Lees et al., 2022). Oleh karena itu, penggunaan dua kategori ini dianggap relevan untuk analisis status kognitif pada pasien stroke iskemik.

1.7 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

1.7.1 Kerangka Teori

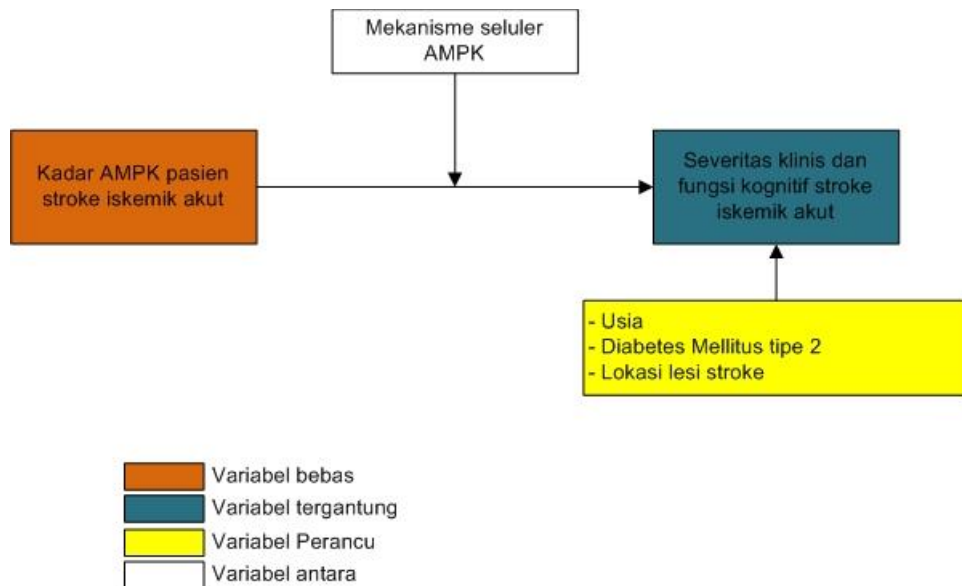
Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka teori penelitian ini.



Gambar 7. Kerangka teori

1.7.2 Kerangka Konsep

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



Gambar 8. Kerangka konsep

BAB 2 METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*.

2.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah sakit jejaring pada bulan Juli 2025 sampai jumlah sampel terpenuhi.

2.3 Populasi Penelitian

Populasi target adalah penderita stroke iskemik. Populasi terjangkau adalah penderita stroke iskemik akut yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah Sakit jejaring lainnya.

2.4 Sampel Penelitian

Sampel diambil dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria yang telah ditentukan. Sampel diperoleh berdasarkan urutan masuknya ke rumah sakit (*consecutive sampling*) selama kurun waktu yang ditentukan.

2.5 Kriteria Penelitian

2.5.1 Kriteria inklusi kelompok kasus

1. Penderita stroke iskemik akut onset 1-7 hari
2. Penderita memiliki data klinis yang lengkap
3. Berusia 18 sampai 70 tahun
4. Penderita menyetujui untuk diikuti sertakan dalam penelitian

2.5.2 Kriteria eksklusi kelompok kasus

1. Pasien dengan penyakit ginjal kronik
2. Pasien dengan penyakit keganasan
3. Pasien dengan penyakit infeksi
4. Pasien dengan penyakit hati berat
5. Pasien dengan penyakit autoimun
6. Pasien buta huruf dan angka
7. Pasien dengan afasia

2.6 Besar Sampel

Sampel penelitian ini adalah pasien dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel adalah *consecutive sampling*. Estimasi besaran sampel minimum yang dibutuhkan untuk mencari perbedaan ekspresi pada setiap kelompok, sebagai berikut:

$$n = \left\{ \frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0,5 \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right]} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{(1,64 + 1,28)}{0,5 \ln \left[\frac{1+0,4}{1-0,4} \right]} \right\}^2 + 3n = 51$$

Keterangan :

- n = Besar sampel
 $Z\alpha$ = Nilai standar alpha 1,64
 $Z\beta$ = Nilai standar beta 1,28
 r = korelasi 0,4

Berdasarkan rumus diatas diperoleh 51 subjek penelitian.

2.7 Prosedur Penelitian

2.7.1 Cara Kerja

1. Penelitian dilakukan pada sampel yang telah memenuhi kriteria
2. Data diperoleh secara primer
3. Data yang diperoleh kemudian diolah dengan menggunakan analisa statistik

2.7.2 Alat dan Bahan

1. Formulir informasi untuk subjek penelitian dan surat kesediaan untuk mengikuti penelitian
2. Formulir identitas dan data pemeriksaan fisik subjek penelitian
3. Plasma darah pasien yang dikumpulkan sesuai prosedur
4. Seperangkat kit spektroskopi elektron paramagnetik resonansi (EPR) langsung atau spin trapping sebagai pengukur kadar AMPK serum
5. Serangkaian alat yang menunjang untuk menilai skor NIHSS dan MoCA-InA

2.7.3 Prosedur Penelitian

1. Subjek penelitian adalah pasien yang terdaftar pada unit rawat inap RS Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS jejaring pendidikan yang memenuhi kriteria kasus.
2. Pada hari pertama, peneliti memberikan penjelasan mengenai prosedur penelitian dan meminta persetujuan dari pasien dan keluarga. Apabila pasien bersedia ikut serta dalam penelitian.
3. Peneliti mengumpulkan sampel darah pasien, kemudian membawa ke laboratorium untuk dilakukan pengolahan untuk mendapatkan serum darah serta dilakukan pemeriksaan kadar AMPK.
4. Peneliti kemudian mengumpulkan data pemeriksaan pasien sesuai dengan pengukuran skor NIHSS dan MoCA-InA.
5. Data yang diperoleh kemudian dicatat dan dianalisis.

2.8 Variabel Penelitian

2.8.1 Variabel Bebas (Independen)

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah: Kadar AMPK serum pasien stroke iskemik akut.

2.8.2 Variabel Tergantung (Dependen)

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah: Severitas klinis stroke iskemik akut (diukur dengan skor NIHSS) dan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut (diukur dengan skor MoCA-InA).

2.8.3 Variabel Antara

Variabel antara dalam penelitian ini adalah: mekanisme seluler AMPK.

2.8.4 Variabel Perancu

Variabel perancu dalam penelitian ini adalah: usia, diabetes mellitus tipe 2, perbedaan lokasi lesi stroke.

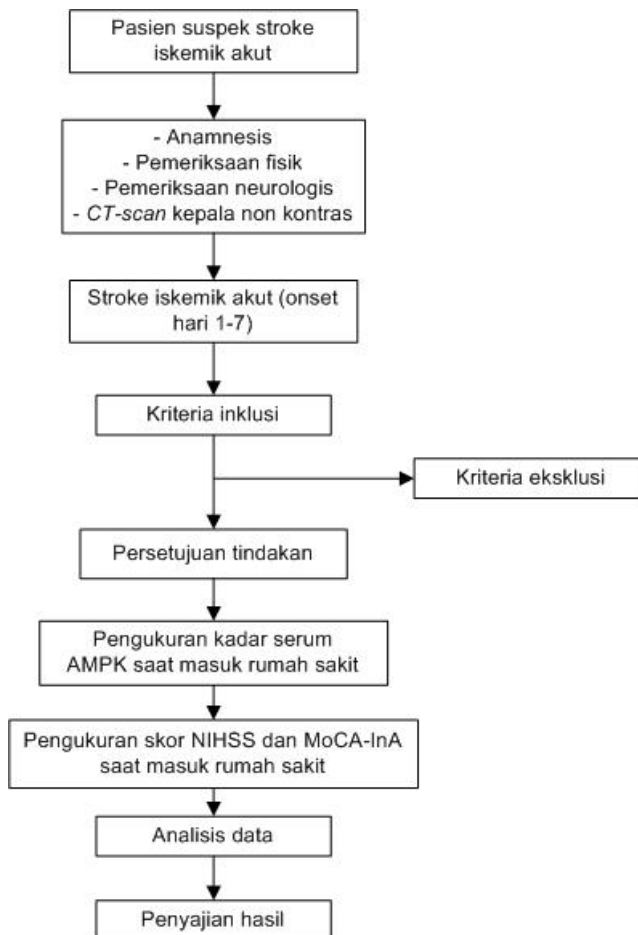
2.9 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Stroke iskemik akut	Stroke iskemik akut yaitu defisit neurologis berupa defisit fokal (kelemahan separuh badan, kesemutan separuh badan, gangguan penglihatan, bicara pelo, sulit menelan, gangguan memori dan bahasa, gangguan bicara dan lain-lain atau defisit global (kesadaran menurun) yang terjadi secara tiba-tiba karena gangguan vaskular tanpa ada demam dan trauma kepala, dikonfirmasi dengan pencitraan otak (CT scan kepala tanpa kontras), dengan onset gejala 1-7 hari.	Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan hasil CT scan kepala tanpa kontras	Akut: onset 1-7 hari	Interval
2.	AMP-Activated Protein Kinase (AMPK)	Konsentrasi protein AMPK yang terdeteksi pada sampel serum pasien, diukur menggunakan <i>immunoassay kuantitatif</i> (ELISA) sesuai protokol pabrikan. Diperoleh dengan pengambilan darah vena pada onset 1-7 hari stroke iskemik, kemudian dilakukan sentrifugasi dan didapatkan serum darah.	Sampel darah vena 5 cc diperiksa dengan Metode ELISA.	Satuan kadar AMPK dalam ng/mL.	Numerik
3.	Severitas klinis	Tingkat keparahan yang terjadi akibat serangan pertama stroke iskemik akut yang dinilai menggunakan NIHSS. NIHSS adalah instrumen yang digunakan untuk menilai severitas atau kehilangan fungsi akibat serangan stroke iskemik.	Formulir penilaian NIHSS	1. Severitas ringan (1-4) 2. Severitas sedang-berat (>4)	Ordinal

4.	Fungsi Kognitif	Status kognitif pasien pada serangan pertama stroke iskemik akut yang dinilai menggunakan MoCA-InA. Penilaian fungsi kognitif menggunakan formulir MoCA-InA saat pasien masuk rumah sakit pertama kali. Pasien tidak ada riwayat gangguan fungsi kognitif sebelumnya.	Formulir penilaian MoCA-InA	1. Fungsi kognitif normal (MoCA-InA ≥ 26) 2. Fungsi kognitif terganggu (MoCA-InA < 26)	Ordinal
5.	<i>Computed tomography</i> (CT)	<i>Computed tomography</i> (CT) scan kepala tanpa kontras adalah prosedur pencitraan otak non invasif dengan menggunakan sinar X untuk menghasilkan gambar 3 dimensi dari otak.	Hasil gambar CT scan	Untuk kasus stroke: 1. Stroke Iskemik 2. Stroke perdarahan	Nominal
6.	Jenis kelamin	Jenis kelamin adalah identitas diri sampel penelitian sesuai biologis dan fisiknya. Jenis kelamin penderita dan subjek kontrol sesuai dengan data pada rekam medis yang dicatat sesuai dengan tanda pengenal (KTP atau KK). Jenis kelamin di kelompokkan laki-laki dan perempuan.	Data rekam medis/ Kartu tanda pengenal	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal
7.	Usia	Usia adalah umur sampel penelitian dihitung sejak tanggal lahir tercantum pada kartu identitas atau rekam medis.	Data rekam medis/ Kartu tanda pengenal	1. 25-44 tahun 2. 44-59 tahun 3. >60 tahun	Interval
8.	Diabetes Mellitus	Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit kronis yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi. Berdasarkan <i>American Diabetes Association</i> (ADA), kriteria diagnosis DM bila memenuhi salah satu kondisi dibawah ini: <ul style="list-style-type: none"> • kadar HbA1C $\geq 6.5\%$ atau • kadar gula darah puasa > 126 mg/dL atau • kadar gula darah 2 jam post prandial ≥ 200 mg/dL atau • kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan gejala hiperglikemia klasik (poliuri, polidipsi, penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya) 	Anamnesis, riwayat penyakit dan hasil pemeriksaan penunjang (Gula Darah Puasa atau HbA1C)	1. Ada DM 2. Tidak ada DM	Nominal

9.	Lesi Stroke	Lesi stroke didefinisikan sebagai area hipodens pada CT scan kepala atau area hiperintens pada sekuens DWI/FLAIR MRI yang sesuai dengan gambaran infark iskemik akut, ditentukan oleh dokter radiologi yang memeriksa.	CT scan Kepala atau MRI Kepala	1. Kortikal 2. Subkortikal	nominal
10.	Penyakit Autoimun	Penyakit autoimun adalah kondisi sistem imun dari tubuh menyerang sel, jaringan dan organ sehat. Penyakit autoimun dibuktikan dengan anamnesis dan riwayat pemeriksaan penunjang	Kuesioner dan pemeriksaan fisik serta riwayat hasil pemeriksaan penunjang	1. Ada 2. Tidak ada	Nominal
11.	Buta huruf	Ketidakmampuan untuk membaca dan/atau menulis kalimat sederhana dalam bahasa yang dipahami. Subjek tidak dapat membaca atau menulis kalimat sederhana (misalnya: "ini ibu budi") meskipun diberi contoh.	Tes membaca & menulis kalimat sederhana	1. Buta huruf 2. Tidak buta huruf	Nominal
12.	Buta angka	Ketidakmampuan untuk mengenali, memahami, dan menggunakan angka dalam perhitungan sederhana. Subjek tidak mampu melakukan operasi aritmetika dasar (misalnya: penjumlahan atau pengurangan bilangan satu angka, seperti 7+5 atau 9-3)	Tes pengenalan angka & hitungan sederhana	1. Buta angka 2. Tidak buta angka	Nominal
13.	Afasia	Gangguan bahasa akibat kerusakan otak (biasanya lesi hemisfer dominan kiri) yang ditandai dengan kesulitan dalam memahami, menghasilkan, atau mengulang bahasa lisan maupun tulisan	NIHSS item bahasa	1. Ada 2. Tidak ada	Nominal
14.	Penyakit Infeksi	penyakit yang disebabkan oleh masuknya dan berkembang biaknya mikroorganisme patogen (bakteri, virus, jamur, atau parasit) ke dalam tubuh, yang dapat menimbulkan gejala klinis maupun subklinis.	Anamnesis keluhan saat ini dan riwayat penyakit infeksi serta hasil pemeriksaan fisik	1. Ada 2. Tidak ada	Nominal

2.10 Alur Penelitian



Gambar 9. Alur penelitian

2.11 Cara Kerja Penelitian

2.11.1 Sampel

1. Pasien masuk di ruang perawatan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS jejaring dengan diagnosis stroke iskemik akut berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologi, dan pemeriksaan penunjang, yaitu CT scan kepala non kontras.
2. Seluruh pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan ke dalam penelitian.
3. Peneliti menjelaskan mengenai prosedur penelitian dan meminta *informed consent* dari pasien/keluarga.
4. Dilakukan penilaian severitas pasien stroke iskemik dengan skor NIHSS.
5. Dilakukan penilaian fungsi kognitif pasien stroke iskemik dengan skor MoCA-InA.

6. Peneliti melakukan pengambilan data dengan mengambil sampel darah vena sebanyak 5 cc dalam tabung plain untuk pemeriksaan kadar AMPK di laboratorium HUMRC RSP Universitas Hasanuddin pada onset 1-7 hari, sebanyak 1 kali pengambilan.
7. Pengukuran ekspresi AMPK pada serum dilakukan dengan menggunakan reagen *Human AMPK alpha-1,2 phospho* ELISA KIT merek *Thermo Scientific*.
8. Semua data yang diperoleh dicatat kemudian dianalisis.

2.12 Analisis Data Dan Uji Statistik

Data dianalisis secara deskriptif dan analitik. Uji normalitas dilakukan menggunakan Kolmogorov–Smirnov karena jumlah sampel >50 ($n=58$). Perbandingan kadar AMPK pada kelompok severitas klinis (ringan vs sedang-berat berdasarkan skor NIHSS) maupun kelompok fungsi kognitif (normal vs terganggu berdasarkan skor MoCA-InA) dianalisis menggunakan uji t Independen, karena distribusi data memenuhi asumsi normalitas.

Untuk mengetahui hubungan antara kadar AMPK dengan skor NIHSS maupun skor MoCA-InA dilakukan uji korelasi Spearman, mengingat distribusi data tidak sepenuhnya parametrik. Selain itu, analisis kurva Receiver Operating Characteristic (ROC) digunakan untuk mengevaluasi kemampuan kadar AMPK dalam membedakan pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif, serta menentukan nilai ambang (cut-off point) yang optimal beserta sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif (PPV), dan nilai prediktif negatif (NPV). Seluruh analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak GraphPad Prism v9 dan SPSS v25, dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

2.13 Izin Penelitian Dan Kekayaan Etik

Penelitian ini telah mendapatkan rekomendasi persetujuan etik dari komisi etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor 528/UN4.6.4.5.31/PP36/2025.

Dalam pelaksanaan penelitian ini, semua subjek penelitian diberi penjelasan tentang maksud, tujuan dan kegunaan penelitian termasuk risiko yang dapat terjadi. Setelah mendapat penjelasan, subjek menandatangani surat persetujuan peserta penelitian dan setiap tindakan dilakukan atas seizin, serta sepengetahuan subjek melalui lembar *informed consent*.