

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Stroke iskemik adalah kondisi neurologis akut kompleks yang melibatkan interaksi genetik, lingkungan, dan imunologi. *American Stroke Association* mendefinisikannya sebagai episode disfungsi neurologis akibat infark fokal di otak, medula spinalis, atau retina. Peran peradangan dan disregulasi imun dalam patogenesis stroke iskemik semakin diakui (Z.-R. Li *et al.*, 2024a). Menurut WHO, stroke merupakan penyebab kematian kedua secara global setelah penyakit jantung iskemik, dengan 87% merupakan stroke iskemik. Tercatat terdapat sekitar 12,2 juta kasus setiap tahun dan sekitar 6,5 juta kematian (Donkor, 2018).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2018 oleh Kementerian Kesehatan RI, prevalensi stroke adalah sebesar 10,9%. Sebanyak 713.783 orang menderita stroke setiap tahunnya. Kalimantan Timur merupakan provinsi dengan angka kejadian stroke tertinggi di Indonesia, yaitu sebanyak 9.696 atau sebesar 14,7% dari total penduduknya. Selain itu, penderita ditemukan paling banyak pada kelompok umur di atas 75 tahun (RISKESDAS, 2018).

Berdasarkan kelompok umur, kejadian penyakit stroke terjadi lebih banyak pada kelompok umur 55-64 tahun (33,393) dan proporsi penderita stroke paling sedikit adalah pada kelompok umur 15-24 tahun. Laki-laki dan perempuan memiliki proporsi kejadian stroke yang hampir sama. Sebagian besar penduduk yang terkena stroke memiliki pendidikan tamat SD (29,5%). Hal ini sama dengan karakteristik penyakit tidak menular lainnya. Sebagian besar penderita stroke juga tinggal di daerah perkotaan (63.9%), sedangkan yang tinggal di pedesaan sebesar 36,1% (RISKESDAS, 2018).

Imunitas dan peradangan memiliki peran vital dalam patobiologi stroke. Sistem kekebalan terlibat dalam kerusakan otak yang disebabkan oleh iskemia dan dalam proses kerusakan otak itu sendiri. Sinyal inflamasi berperan dalam semua tahap kaskade iskemik, mulai dari kerusakan awal yang dipicu oleh penyumbatan arteri hingga proses regeneratif akhir yang mendasari pemulihan jaringan setelah iskemia (Ladecola dan Anrather, 2011).

Oklusi pembuluh darah otak yang menyebabkan stroke iskemik sering kali diikuti oleh pembentukan kembali mikropembuluh darah yang disebut angiogenesis. Laju pertumbuhan pembuluh ini bisa menjadi faktor penting dalam meningkatkan aliran darah serebral, yang pada gilirannya berkontribusi pada pemulihan dan perbaikan neuron, pengurangan volume stroke, dan pada akhirnya tingkat pemulihan pasien (Fang, Wang & Miao, 2023).

Beberapa faktor pertumbuhan polipeptida, seperti *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), secara signifikan terlibat dalam proses pemulihan setelah stroke iskemik pada manusia. Studi sebelumnya telah menunjukkan

peningkatan ekspresi VEGF, TGF- $\beta$ , dan *platelet-derived growth factor* (PDGF) di zona perbatasan area infark (penumbra) setelah iskemia. Pemulihan perfusi di area jaringan yang disfungsi tetapi masih berpotensi diselamatkan dapat membantu memperbaiki kerusakan jaringan (Zi-Rong Li, 2024).

TGF- $\beta$ 1, homodimer yang tidak terglykosilasi dan terhubung oleh ikatan disulfida, disintesis oleh berbagai jenis sel, termasuk astrosit, neuron, dan mikroglia. Sitokin ini menunjukkan kemampuan untuk menghambat pertumbuhan sel endotel secara *in vitro* sekaligus merangsang angiogenesis secara *in vivo*, kemungkinan melalui induksi infiltrasi inflamasi angiogenik. TGF- $\beta$ 1 juga diperkirakan terlibat dalam neuroproteksi karena sifat immunosupresifnya yang kuat, efek anti-inflamasi, dan kontribusinya terhadap remodeling matriks ekstraseluler. Efek pleiotropiknya pada neuron dan astrosit sudah dikenal luas (Grosso et al., 2021).

Beberapa studi eksperimental konsisten menunjukkan sifat neuroprotektif TGF- $\beta$ 1. Sebuah review terbaru dalam model hewan stroke mengonfirmasi bahwa ~76% studi pada stroke iskemik menunjukkan efek protektif TGF- $\beta$ 1, terutama melalui modulasi neuroinflamasi dan angiogenesis. Penelitian spesifik pada gangguan kognitif menunjukkan bahwa TGF- $\beta$ 1 dapat meredakan defisit kognitif dan mengurangi demyelination pada model hewan. Misalnya, TGF- $\beta$ 1 mampu memperbaiki gangguan kognitif pada model stenosis arteri karotid bilateral dan pada model toksin, memitigasi inflamasi mikroglia serta meningkatkan performa memori (Xie *et al.*, 2022).

Secara teori, gangguan kognitif dapat muncul akibat kerusakan struktural dan fungsional otak, termasuk akibat peradangan kronis dan gangguan sirkulasi serebral. TGF  $\beta$ 1 diketahui berperan dalam proses neuroinflamasi, neuroproteksi, dan regulasi plasticity sinaptik, yang semuanya relevan terhadap fungsi kognitif. Penurunan ekspresi atau disregulasi TGF  $\beta$ 1 telah dikaitkan dengan gangguan kognitif ringan hingga penyakit Alzheimer pada populasi umum (Su, Miao and Guo, 2025). Dalam konteks stroke, disregulasi TGF  $\beta$ 1 diyakini memperburuk kerusakan jaringan saraf, menghambat regenerasi, dan memperbesar risiko disfungsi kognitif, terutama pada wilayah otak yang terlibat dalam memori dan eksekusi (Elendu *et al.*, 2023). Namun, sejauh ini data klinis yang menilai hubungan langsung antara kadar TGF  $\beta$ 1 dan gangguan kognitif pasca-stroke masih terbatas dan bervariasi antar studi, sehingga memerlukan eksplorasi lebih lanjut.

Secara klinis, penelitian Mawardi (2022) pada pasien stroke menunjukkan hubungan antara kadar TGF- $\beta$ 1 serum dan derajat klinis stroke, meski korelasi signifikan dengan gangguan kognitif belum ditemukan. Selain itu, meta-analisis genetik mengindikasikan bahwa varian rs1800470 (T869C) pada gen TGF- $\beta$ 1 berhubungan dengan peningkatan risiko stroke, khususnya pada populasi Asia (Zabihi sheshpoli, Eslami and Seyedalipour, 2024).

Meski telah ada bukti mendukung peran perlindungan TGF- $\beta$ 1, data klinis mengenai korelasinya dengan gangguan kognitif pasca-stroke iskemik masih terbatas. Mengingat dampak signifikan pada kualitas hidup, penelitian ini bertujuan membandingkan kadar TGF- $\beta$ 1 pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa gangguan kognitif untuk memberikan pemahaman molekular tambahan serta potensi penggunaan TGF- $\beta$ 1 sebagai biomarker atau target terapeutik. Oleh karena kurangnya penelitian terkait TGF- $\beta$ 1 terutama perannya pada Stroke Iskemik, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan dalam penelitian ini sebagai berikut : Apakah terdapat hubungan antara kadar *Transforming Growth Factor- $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1) perawatan hari pertama dengan perubahan fungsi kognitif pada subjek stroke iskemik akut.

## 1.3 Hipotesis Penelitian

H0 : Tidak terdapat hubungan antara kadar *Transforming Growth Factor- $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1) perawatan hari pertama dengan perubahan fungsi kognitif pada subjek stroke iskemik akut.

H1 : Terdapat hubungan antara kadar *Transforming Growth Factor- $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1) perawatan hari pertama dengan perubahan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut dimana kadar *Transforming Growth Factor- $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1) lebih tinggi pada kelompok pasien stroke iskemik akut yang tidak mengalami gangguan kognitif.

## 1.4 Tujuan Penelitian

### 1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar *Transforming Growth Factor- $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1) perawatan hari pertama dengan perubahan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut yang mengalami gangguan kognitif dan tanpa mengalami gangguan kognitif.

### 1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar *Transforming Growth Factor- $\beta$ 1* pada pasien stroke iskemik akut dengan gangguan kognitif.
2. Mengukur kadar *Transforming Growth Factor- $\beta$ 1* pada pasien stroke iskemik akut tanpa gangguan kognitif.
3. Mengetahui hubungan kadar *Transforming Growth Factor- $\beta$ 1* dengan perubahan fungsi kognitif pada kelompok yang mengalami gangguan kognitif dan tanpa gangguan kognitif pada pasien stroke iskemik akut.

## 1.5 Manfaat Penelitian

1. Menyediakan informasi ilmiah mengenai kadar *Transforming Growth Factor-β1* (TGF-β1) pada pasien stroke iskemik akut dengan gangguan kognitif dan tanpa gangguan kognitif.
2. Dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian yang lebih lanjut mengenai *Transforming Growth Factor-β1* (TGF-β1)

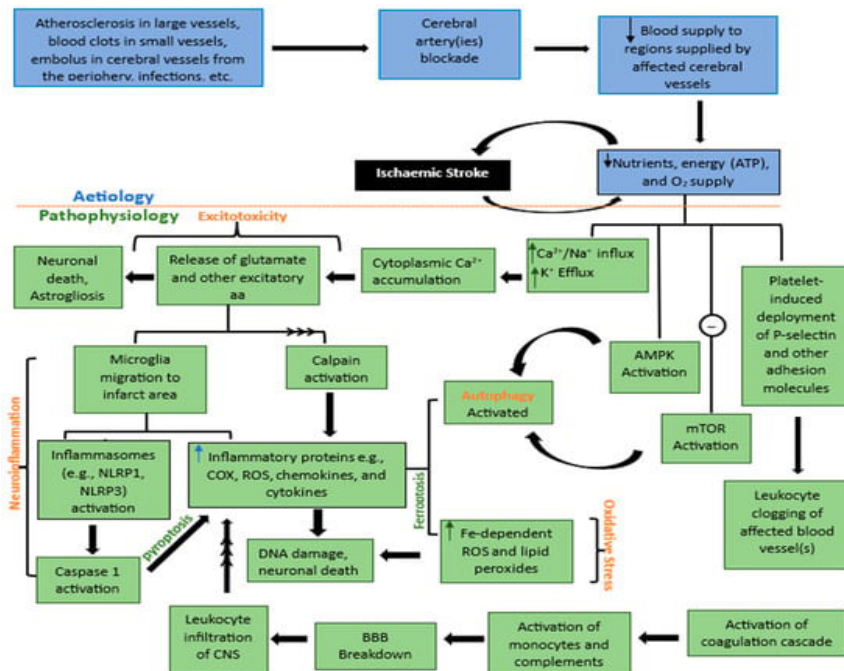
## 1.6 Kajian dan Kerangka Teori

### 1.6.1 Mekanisme Terjadinya Stroke Iskemik

Stroke merupakan salah satu penyebab utama disabilitas dan kematian di seluruh dunia, dengan lebih dari 80% kasusnya disebabkan oleh stroke iskemik. Stroke iskemik ditandai dengan perubahan anatomis regional pada jaringan otak yang disebabkan oleh tromboemboli atau stenosis pembuluh darah. Penyumbatan pembuluh darah menyebabkan defisiensi nutrisi pada jaringan otak, serta iskemia dan hipoksia yang berkepanjangan. Kondisi ini memicu inflamasi, aktivasi abnormal aliran autophagi pada sel saraf, gangguan fungsi sel endotel vaskular (VECs), dan sawar darah otak (BBB). Akibatnya, cedera otak semakin parah dan menimbulkan berbagai komplikasi (Li et al., 2024).

Pasien umumnya menunjukkan gejala seperti disfungsi neurologis, gangguan penglihatan, dan gangguan motorik. Saat ini, pengobatan klinis untuk stroke iskemik terbatas pada reperfusi menggunakan aktivator plasminogen jaringan rekombinan (rt-PA) untuk melarutkan trombus dan trombektomi intravaskular dalam kasus tertentu. Namun, reperfusi rt-PA sangat terbatas oleh jendela waktu terapi dan memiliki efek samping yang signifikan. Oleh karena itu, prognosis pasien dengan stroke iskemik cenderung tidak optimis (Ajoolabady et al., 2021).

Area otak yang terkena sering kali dianggap sebagai inti iskemik, di mana sebagian besar sel mengalami kematian yang tidak dapat diperbaiki sebelum efek agen neuroprotektif dapat bekerja. Di sekitar inti iskemik terdapat area dengan sel-sel yang masih dapat diselamatkan, yang dikenal sebagai penumbra iskemik. Area ini sering menjadi target utama intervensi terapeutik. Interaksi antara mekanisme molekuler dan seluler yang kompleks menghasilkan manifestasi fenotipik seperti hemiplegia, paraplegia, disartria, dan paresis. Manifestasi lain dapat terjadi tergantung pada area otak yang mendapat suplai darah dari arteri yang tersumbat (Salaudeen et al., 2023).



**Gambar 1.** Mekanisme Stroke Iskemik (Salaudeen et al., 2023)

Pasokan darah yang berkelanjutan sangat penting bagi kelangsungan hidup otak karena otak selalu membutuhkan oksigen dan nutrisi untuk berfungsi dengan baik, bergantung pada sirkulasi darah yang efektif. Ketika arteri otak utama tersumbat, pasokan darah ke area otak yang terkena menjadi berkurang. Sirkulasi yang terganggu ini menyebabkan gangguan energi akibat hipoksia dan iskemia dengan mengganggu produksi ATP. Akibatnya, gradien ion pada saluran ion, termasuk calcium ATPase, sodium/calcium exchange, dan sodium/potassium ATPase pada membran plasma dan organel neuron, terganggu (Shen et al., 2022).

Hal ini menyebabkan peningkatan masuknya ion kalsium ke dalam neuron, dan aktivasi enzim-enzim yang bergantung pada ion kalsium akhirnya memicu pelepasan glutamat berlebih serta penurunan penyerapan kembali glutamat. Serangkaian kejadian ini membentuk eksitotoksitas akibat stimulasi berlebihan reseptor N-methyl-D-Aspartate (NMDAR) pada membran neuron postsinaptik, yang menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), menyebabkan stres oksidatif, mengganggu fungsi mitokondria, dan berujung pada kematian neuron. Aktivasi berlebihan reseptor NMDA juga berkontribusi pada gangguan plastisitas neuron, yang memengaruhi penuaan, memori, dan pembelajaran, sehingga menyebabkan penurunan kognitif yang terkait dengan stroke (Shen et al., 2022).

Ketika aliran darah ke otak terganggu, hal ini juga menyebabkan gangguan metabolisme energi dan cedera akibat stres oksidatif. Rekanalisasi dan reperfusi setelah obstruksi aliran darah telah diidentifikasi sebagai penyebab cedera yang disebabkan oleh stres oksidatif. Stres oksidatif, mekanisme utama dalam stroke iskemik, mengganggu keseimbangan oksidan–antioksidan, terutama di sel otak yang kaya akan asam lemak tak jenuh ganda. Faktor-faktor seperti rendahnya antioksidan, tingginya pro-oksidan (misalnya besi), dan metabolisme oksidatif yang meningkat berkontribusi pada kerusakan oksidatif yang lebih parah (Pawluk et al., 2022).

Stroke iskemik akut mengganggu homeostasis kalsium, melepaskan kalsium di otak dan mengaktifkan jalur yang menghasilkan ROS dan kerusakan oksidatif. Ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan ini mengakibatkan ROS dan radikal hidroksil yang berlebihan, menyebabkan kerusakan luas pada otak. Pembentukan ROS seluler semakin meningkat selama stroke iskemik akibat kekurangan glukosa dan oksigen, memperburuk stres oksidatif dan kerusakan otak. Produksi anion superoksida selama iskemia terutama disebabkan oleh *xantin oksidase (XO)* dan *NADPH oksidase (NOX)*. Depleksi ATP selama iskemia menyebabkan akumulasi hipoksantin dan xantin, substrat untuk XO, yang mengarah pada pembentukan ROS. Ekspresi XO yang meningkat di area infark setelah stroke iskemik telah diamati. NOX, sumber utama ROS lainnya, meningkat pasca-stroke, dengan NOX2 diidentifikasi sebagai sumber utama produksi superoksida yang diaktifkan oleh reseptor *N-methyl-D-aspartate* (Pawluk et al., 2022).

Mitokondria yang dikenal sebagai pembangkit tenaga seluler, memainkan peran penting dalam mempertahankan homeostasis energi sel, menjadikannya pemain integral dalam kematian neuron iskemik. Kerusakan fungsi respirasi mitokondria dan potensi membran memicu rangkaian peristiwa yang mengarah pada kematian neuronal setelah iskemia. Depolarisasi mitokondria memulai produksi ROS yang berlebihan, pengurangan pembentukan ATP, dan akumulasi *PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)* dan respons protein yang terlipat (UPR). Seiring dengan meningkatnya kadar ROS dan kelebihan kalsium, *Mitochondrial permeability transition pore (MPTP)* terbuka, melepaskan sitokrom c. Aktivasi ini memicu kaspase efektor, yang pada akhirnya mengeksekusi kematian apoptosis. *PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)*, sebagai respons terhadap kerusakan mitokondria, merekrut Parkin dan memfosforilasi baik Parkin maupun ubiquitin, yang memulai mitofagi (Pawluk et al., 2022).

Neuroinflamasi yang melibatkan beberapa sel imun, seperti sel imun bawaan dan sel imun adaptif, juga memainkan peran penting dalam stroke iskemik (IS). Cedera otak yang terjadi setelah stroke iskemik mengarah pada nekrosis dan apoptosis, yang memicu reaksi inflamasi yang dikendalikan oleh pelepasan ROS, kemokin, dan sitokin. Proses ini terjadi di mikrosirkulasi dan

melibatkan berbagai tipe sel, seperti sel imun bawaan (misalnya mikroglia) dan sel imun adaptif (misalnya limfosit), yang menyebabkan kematian neuron (Shaheryar et al., 2021).

Proses neuroinflamasi tergantung pada lokasi, periode, dan jalannya cedera neurologis. Mikroglia memainkan peran ganda dalam neuroinflamasi selama fase akut stroke. MikroRNA, seperti miR-203, telah ditemukan dapat mengurangi cedera iskemia-reperfusion serebral dengan menargetkan mikroglia. Selain itu, polarisasi mikroglia, khususnya polarisasi M1, telah dikaitkan dengan perburukan iskemia serebral. Neuroinflamasi yang intens selama fase akut stroke terkait dengan kerusakan penghalang darah-otak (BBB), cedera neuron, dan hasil yang buruk. Kematian neuron adalah penentu utama morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh IS, dan keberhasilan penanganannya ditentukan oleh sejauh mana kematian neuron ini dapat dicegah (Shaheryar et al., 2021).

### 1.6.2 Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ )

*Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ) adalah keluarga sitokin yang terdiri dari tiga isoform utama pada manusia: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, dan TGF- $\beta$ 3. Meskipun memiliki struktur homolog dan menempati reseptor yang serupa, masing-masing isoform menunjukkan ekspresi jaringan yang berbeda dan memiliki fungsi biologis yang spesifik. TGF- $\beta$  berperan penting dalam homeostasis jaringan, pengaturan sistem imun, serta proses regeneratif dan fibrotik. Dalam konteks sistem saraf pusat, TGF- $\beta$  diketahui memediasi mekanisme neuroprotektif, terutama melalui pengurangan peradangan, perlindungan sawar darah-otak (BBB), serta fasilitasi neuroplastisitas dan angiogenesis (Luo, 2023).

TGF- $\beta$ 1 merupakan isoform yang paling dominan dan paling banyak diteliti dalam konteks gangguan neurologis, termasuk stroke iskemik. Isoform ini disekresikan oleh berbagai sel, seperti neuron, astrosit, mikroglia, dan sel endotel vaskular. Di otak, TGF- $\beta$ 1 memiliki peran kunci dalam menekan respons inflamasi melalui inhibisi aktivasi mikroglia dan produksi sitokin proinflamasi, serta mempromosikan pemulihan jaringan saraf melalui regulasi ekspresi gen anti-apoptosis dan peningkatan faktor pertumbuhan (Luo, 2022). Studi eksperimental menunjukkan bahwa peningkatan kadar TGF- $\beta$ 1 pasca stroke berhubungan dengan perbaikan struktur dan fungsi jaringan otak, serta dapat mengurangi risiko gangguan kognitif pasca stroke (Peng et al., 2023).

Sementara itu, TGF- $\beta$ 2 memiliki peran penting selama perkembangan embrionik sistem saraf, namun ekspresinya pada otak dewasa cenderung lebih rendah dibanding TGF- $\beta$ 1. TGF- $\beta$ 2 tetap berperan dalam pemeliharaan sel saraf dan proteksi jaringan selama fase inflamasi. Meskipun fungsinya mirip dengan TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 menunjukkan efek yang lebih halus terhadap imunitas dan lebih terlibat dalam homeostasis dan pembentukan jaringan ikat di otak (Meyers &

Kessler, 2017; Zhang et al., 2019). TGF- $\beta$ 3, di sisi lain, lebih banyak ditemukan dalam jaringan epitel dan mesenkim, dan berperan utama dalam proses morfogenesis, remodelasi jaringan, serta penyembuhan luka. Peran TGF- $\beta$ 3 dalam sistem saraf pusat belum sepenuhnya dipahami, namun beberapa laporan menyebutkan keterlibatannya dalam regulasi migrasi sel progenitor dan pembentukan jaringan saraf pada masa perkembangan (Li et al., 2020).

Nilai normal kadar TGF- $\beta$ , khususnya TGF- $\beta$ 1, bervariasi tergantung pada teknik laboratorium dan jenis sampel (plasma atau serum). Pada individu sehat, kadar TGF- $\beta$ 1 aktif umumnya berada dalam kisaran 200–1000 pg/mL, sementara kadar total (termasuk bentuk laten) dapat mencapai 1.000–10.000 pg/mL. Untuk TGF- $\beta$ 2 dan TGF- $\beta$ 3, nilai referensinya cenderung lebih rendah, dengan rentang yang dilaporkan masing-masing adalah 50–400 pg/mL dan 40–200 pg/mL, meskipun data populasi luas masih terbatas (Elkoshi, 2024). Variabilitas ini juga dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti usia, status inflamasi, dan kondisi penyakit komorbid.

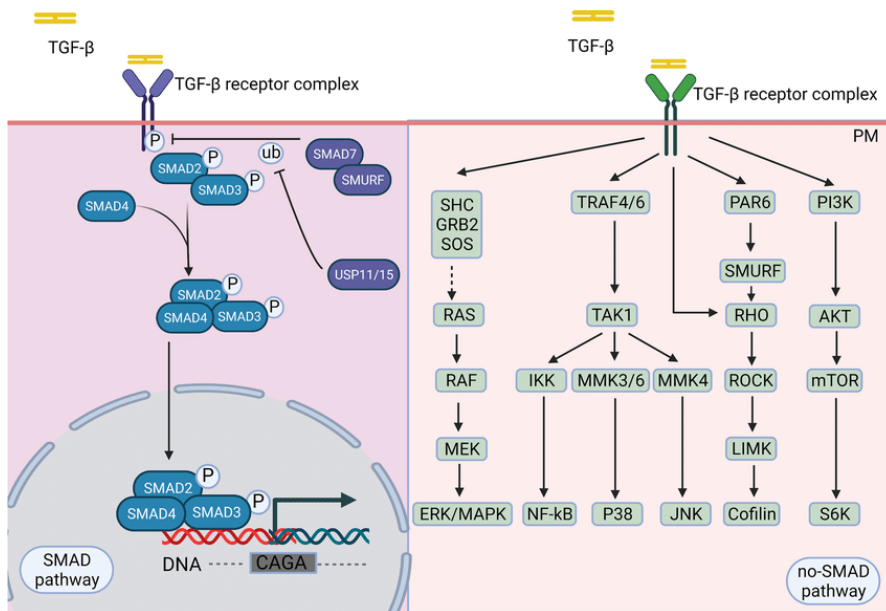
Secara keseluruhan, pemahaman terhadap peran TGF- $\beta$ , terutama TGF- $\beta$ 1, dalam patofisiologi stroke iskemik dan gangguan kognitif pasca stroke membuka peluang untuk pengembangan biomarker dan target terapi baru. Namun, karena interaksi kompleks TGF- $\beta$  dengan berbagai jalur molekuler lainnya, penelitian lanjutan diperlukan untuk mengklarifikasi mekanisme spesifik dan aplikasinya.

### 1.6.3 TGF- $\beta$ 1 sebagai Neuroprotector

TGF- $\beta$ 1 dikenal luas sebagai faktor yang menginisiasi pembentukan jaringan parut. Baru-baru ini, TGF- $\beta$ 1 dilaporkan dapat memfasilitasi perbaikan jaringan otak pasca-iskemik dengan beberapa mekanisme. TGF- $\beta$ 1 mampu mengurangi autophagi berlebihan pada neuron setelah iskemia, mendorong remodeling vaskular di penumbra iskemik, dan menjaga fungsi BBB. Selain itu, TGF- $\beta$ 1 menghambat ekspresi sitokin yang merugikan serta mencegah aktivasi neuroglia. Jalur utama yang digunakan TGF- $\beta$ 1 melibatkan jalur sinyal Smad, yang mengaktifkan reseptor *serin treonin kinase heterotrimerik transmembran tipe II* (T $\beta$ RII) dan *tipe I* (T $\beta$ RI). Kedua reseptor ini tersebar luas di korteks serebral dan otak tengah, serta membentuk kompleks dengan mediator protein sitoplasma Smad (Yu et al., 2018).

Selain jalur Smad, TGF- $\beta$ 1 juga bekerja melalui jalur non-Smad atau jalur hilir alternatif. Jalur ini mencakup mediator protein intraseluler seperti *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinases* (MAPK/Erk), *p38 mitogen-activated protein kinases* (p38), *nuclear factor- $\kappa$ -gene binding* (NF- $\kappa$ B), *phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B* (PI3K/Akt), dan *c-jun-N terminal kinase* (JNK). Dengan berbagai jalur tersebut, TGF- $\beta$ 1 berperan sebagai inti dari rekonstruksi fungsional jaringan otak pasca-stroke iskemik. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme perbaikan TGF- $\beta$ 1 setelah stroke iskemik

sangat penting untuk memberikan petunjuk dalam pengembangan penelitian dan pengobatan stroke iskemik (Chen et al., 2016 & Cai et al., 2015).

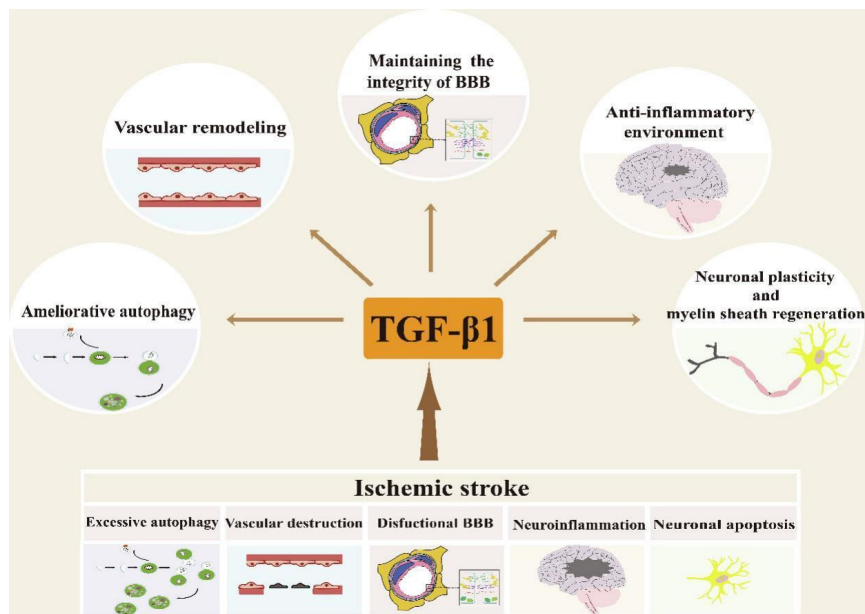


**Gambar 2.** Jalur SMAD & Non-SMAD TGF- $\beta$  1 (Peng et al, 2022)

Dalam sebuah penelitian yang menguji efek TGF- $\beta$ 1 terhadap cedera neuronal yang diinduksi oleh deprasi oksigen-glukosa, neuron diinokulasi dengan TGF- $\beta$ 1 pada konsentrasi 0,1 ng/mL, 0,5 ng/mL, 1 ng/mL, 2 ng/mL, 5 ng/mL, dan 10 ng/mL. Efek perlindungan TGF- $\beta$ 1 hanya signifikan pada konsentrasi 10 ng/mL. Penemuan ini juga dikonfirmasi pada neuron normoksik yang menunjukkan hasil serupa. Dalam model ko-kultur, neuron yang dikultur dengan mikroglia normoksik atau hipoksik menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih baik. Perlakuan small interfering RNA TGF- $\beta$ 1 mengurangi kelangsungan hidup neuron, sementara perlakuan TGF- $\beta$ 1 membalikkan efek mikroglia yang diperlakukan lipopolisakarida. Selain itu, Triacsin C, inhibitor tetesan lipid, meningkatkan kelangsungan hidup neuron dalam kondisi hipoksia. Temuan ini menyoroti peran penting TGF- $\beta$ 1 dan pembentukan tetesan lipid dalam mediasi komunikasi mikroglia-neuron dan memengaruhi kelangsungan hidup neuron (Xin et al. 2023).

Autofagi merupakan faktor kunci dalam menjaga metabolisme normal dan keseimbangan dekomposisi sel setelah stroke iskemik. Proses ini sangat menentukan tingkat kelangsungan hidup neuron pada jaringan otak yang mengalami iskemia. Namun, keadaan aktivasi autofagi sangat dipengaruhi oleh kondisi stres eksternal seperti waktu, nutrisi, dan energi (Zhang et al., 2021).

Di satu sisi, autofagi ringan memberikan manfaat bagi kelangsungan hidup neuron. Sebagai contoh, iskemia dan hipoksia kronis atau ringan dapat memicu autofagi ringan hingga sedang, yang berfungsi untuk memecah protein berbahaya, menghilangkan organel yang rusak, mencegah kerusakan berlebihan pada neuron, serta mendukung pertumbuhan saraf. Namun, di sisi lain, aktivasi autofagi yang berlebihan dapat menyebabkan kematian neuron akibat proses autofagi. Selain itu, penurunan kadar glukosa dan peningkatan stimulasi hipoksia dapat meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) (Xie et al., 2018).



**Gambar 3.** Peran TGF-B1 pada Perbaikan Stroke Iskemik (Li et al., 2024)

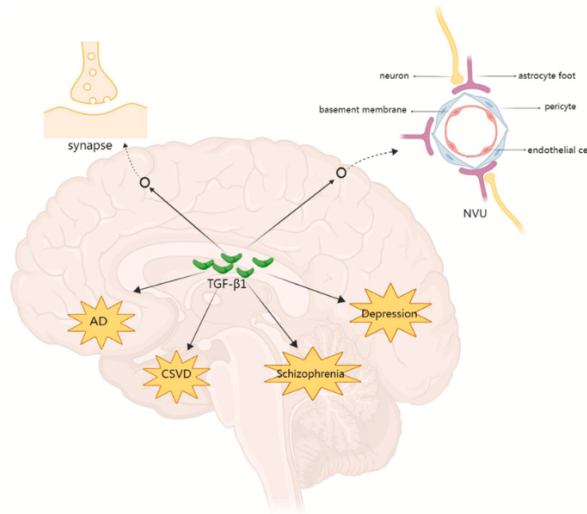
ROS yang terakumulasi memicu autofagi melalui dua mekanisme. Pertama, akumulasi ROS mendorong pengikatan cell cycle checkpoint kinase 2 (CHK2) dengan domain konservasi evolusi (ECD) dan domain coiled-coiled (CCD) dari Beclin1, yang menyebabkan fosforilasi Ser90/Ser93 pada jalur ataxia-telangiectasia mutated (ATM)-CHK2-Beclin1 dan akhirnya memisahkan Beclin1 dari B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) untuk memicu autofagi. Kedua, ROS yang terakumulasi menyebabkan pelepasan  $Ca^{2+}$  dari saluran lysosomal cadherin-1 (MCOLN1) dan *translokasi transcription factor-EB* (TFEB) yang bergantung pada kalkineurin untuk menginduksi autofagi. Lebih parah lagi, pemulihan aliran darah yang cepat setelah reperfusi iskemik juga dapat memproduksi ROS yang memperburuk cedera setelah iskemia. Ketika cedera melebihi batas toleransi tubuh, kondisi ini berkembang menjadi "*autofagi berlebihan*", yang menyebabkan gangguan metabolisme jaringan otak dan memperparah cedera iskemik (Xie et al., 2018).

TGF- $\beta$ 1 diketahui mengalami peningkatan regulasi untuk mengatur aliran autofagi setelah cedera. Sebagai faktor regulasi kunci setelah cedera otak, TGF- $\beta$ 1 eksogen melindungi mikroglia, astrosit, dan neuron dari kematian sel yang disebabkan oleh kekurangan glukosa, oksigen, dan serum (GOSD) dengan efek neuroprotektifnya. Efek ini mencakup penghambatan produksi dan pelepasan sitokin proinflamasi, nitrogen oksida, serta radikal bebas oksigen, mendorong ekspresi protein anti-apoptosis seperti Bcl-2, dan mengurangi kematian neuron akibat autofagi berlebihan (Marin et al., 2018).

#### **1.6.4 Hubungan antara TGF- $\beta$ 1 terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif Pasien Stroke**

*Transforming Growth Factor- $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1) merupakan sitokin multifungsi yang berperan sentral dalam berbagai proses di sistem saraf pusat, termasuk pembentukan dan plastisitas sinaps serta regulasi unit neurovaskular (neurovascular unit/NVU). Proses-proses ini mendasari kemampuan otak untuk melakukan fungsi kognitif seperti memori, pembelajaran, dan pemrosesan informasi. Dalam konteks gangguan kognitif, penelitian terkini mengungkap bahwa TGF- $\beta$ 1 tidak hanya menjadi penanda biologis, tetapi juga aktor penting yang dapat memperburuk atau memperbaiki disfungsi kognitif tergantung pada konteks dan jalur sinyal yang terlibat (Ye et al., 2022).

Pada Gambar 4. TGF- $\beta$ 1 dapat memengaruhi pembentukan sinaps (sinaptogenesis) dan plastisitas, serta struktur dan fungsi unit neurovaskular (*neurovascular unit*/NVU), sehingga berdampak pada fungsi kognitif. TGF- $\beta$ 1 memiliki keterkaitan erat dengan berbagai gangguan neurologis yang berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif, seperti penyakit Alzheimer (AD), penyakit pembuluh darah kecil otak (CSVD), skizofrenia, dan depresi. Pertama, dalam kaitannya dengan sinaptogenesis dan plastisitas sinaptik, TGF- $\beta$ 1 terbukti terlibat dalam pembentukan dan pemeliharaan sinaps, baik eksitatorik maupun inhibitorik. Proses sinaptogenesis sangat penting untuk pembentukan jaringan sirkuit saraf yang mendasari proses kognitif. TGF- $\beta$ 1 yang dilepaskan oleh astrosit mampu meningkatkan jumlah sinaps neuron kortikal melalui peningkatan kadar D-serin, yaitu koagonis reseptor NMDA yang memfasilitasi transmisi sinaptik dan plastisitas. Bukti eksperimental juga menunjukkan bahwa pada model penyakit Parkinson dan Alzheimer, peningkatan kadar TGF- $\beta$ 1 berhubungan dengan peningkatan jumlah sinaps glutamatergik serta perbaikan defisit memori. Selain itu, TGF- $\beta$ 1 juga berperan dalam mengatur keseimbangan antara sinaps eksitatorik dan inhibitorik melalui interaksi dengan jalur *CaMKII* dan *Smad3*, menjadikannya sebagai pengatur homeostasis sirkuit saraf yang kompleks (Su, Miao and Guo, 2025).

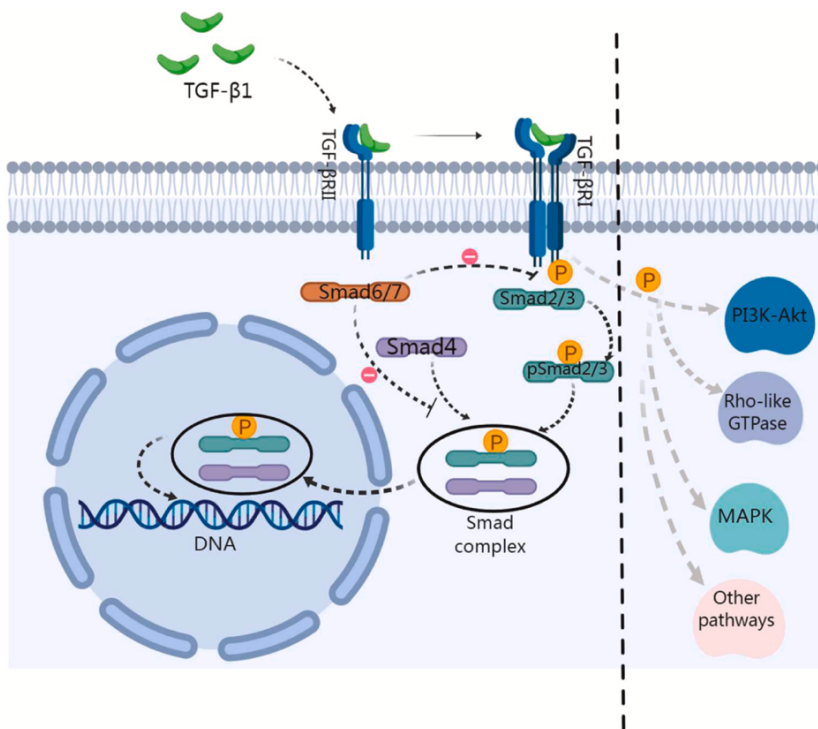


**Gambar 4.** Efek TGF-β1 terhadap fungsi kognitif (Su, Miao and Guo, 2025)

Selanjutnya, peran TGF-β1 dalam *long-term potentiation* (LTP) yaitu bentuk utama plastisitas sinaptik yang terlibat dalam pembentukan memori jangka panjang—juga telah diidentifikasi. Penghambatan jalur sinyal TGF-β1 menghasilkan gangguan LTP dan memori pengenalan objek pada model tikus, sementara pemberian TGF-β1 eksogen mampu membalikkan gangguan tersebut. Efek protektif ini dikaitkan dengan peningkatan ekspresi CREB terfosforilasi, yaitu faktor transkripsi yang penting untuk konsolidasi memori. Dengan demikian, TGF-β1 memegang peranan penting dalam memperkuat sinyal sinaptik dan menjaga keberlangsungan memori jangka panjang (Levin *et al.*, 2021; Su, Miao and Guo, 2025).

Lebih jauh, TGF-β1 juga memainkan peran penting dalam menjaga fungsi *neurovascular unit* (NVU), yang terdiri atas sel endotel, mikroglia, astrosit, perisit, dan neuron. NVU bertanggung jawab terhadap perfusi otak dan integritas *blood–brain barrier* (BBB), yang krusial untuk menjaga lingkungan mikro otak yang optimal bagi aktivitas kognitif. Penurunan kadar TGF-β1 atau gangguan pada jalur sinyalnya telah dikaitkan dengan kebocoran BBB, disfungsi endotel, dan gangguan perfusi serebral—semuanya merupakan faktor risiko utama untuk penurunan kognitif, baik pada proses penuaan normal maupun penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan *cerebral small vessel disease* (CSVD). TGF-β1 yang dilepaskan oleh astrosit diketahui meningkatkan ekspresi protein tight junction seperti ZO-1, yang memperkuat BBB dan mencegah kebocoran molekul inflamasi ke jaringan otak. Dengan demikian, peran protektif TGF-β1 dalam mempertahankan fungsi NVU menjadikannya target yang menjanjikan untuk intervensi gangguan kognitif akibat vaskulopati serebral (Chen *et al.*, 2024; Divecha *et al.*, 2025).

Dalam konteks penyakit neurologis, seperti *Alzheimer Disease* (AD), peran TGF- $\beta$ 1 bersifat dualistik dan kontekstual. Beberapa studi menunjukkan bahwa overekspresi TGF- $\beta$ 1 oleh astrosit dapat meningkatkan ekspresi *amyloid precursor protein* (APP), yang berkontribusi terhadap pembentukan plak A $\beta$ . Namun, pada studi lainnya, pemberian TGF- $\beta$ 1 justru mengurangi akumulasi A $\beta$  dan memperbaiki defisit memori dengan mengaktifasi jalur PI3K/Akt/Wnt/ $\beta$ -catenin. Selain itu, TGF- $\beta$ 1 juga menekan pelepasan sitokin proinflamasi oleh mikroglia dan mendukung produksi IL-10 serta faktor neurotropik seperti BDNF dan IGF-1. Peran protektif ini penting dalam menekan peradangan dan kerusakan sinaptik yang menyertai AD (Luo, 2022).



**Gambar 5.** Jalur sinyal TGF- $\beta$ 1 (Su, Miao and Guo, 2025)

TGF- $\beta$ 1 juga berhubungan dengan gangguan kognitif pada penyakit lain, termasuk skizofrenia dan depresi. Pada skizofrenia, peningkatan kadar TGF- $\beta$ 1 dikaitkan dengan penurunan ketebalan korteks lateral oksipital dan gangguan fungsi visual kognitif. Sementara itu, pada pasien depresi, kadar TGF- $\beta$ 1 plasma yang rendah diasosiasikan dengan penurunan memori dan disfungsi hippocampus. Peningkatan kadar TGF- $\beta$ 1 pada model hewan depresi terbukti dapat memperbaiki gejala afektif dan defisit kognitif melalui peningkatan ekspresi BDNF dan aktivitas sinaptik. Hal ini menunjukkan bahwa TGF- $\beta$ 1 dapat menjadi

penghubung molekular antara depresi dan gangguan neurodegeneratif seperti Alzheimer.

Gambar 5 menjelaskan dua jalur utama transmisi sinyal *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF- $\beta$ 1), yaitu jalur kanonik dan nonkanonik. Pada jalur kanonik, TGF- $\beta$ 1 mengikat reseptor tipe II di permukaan sel, yang kemudian merekrut dan mengaktifkan reseptor tipe I. Aktivasi ini memicu fosforilasi protein Smad2 dan Smad3, yang selanjutnya membentuk kompleks dengan Smad4. Kompleks Smad ini kemudian berpindah ke inti sel untuk mengatur ekspresi gen target yang berkaitan dengan pertumbuhan sel, diferensiasi, inflamasi, dan fungsi sinaptik. Jalur ini merupakan mekanisme utama regulasi gen oleh TGF- $\beta$ 1 (Su, Miao and Guo, 2025).

Sementara itu, pada jalur nonkanonik, TGF- $\beta$ 1 memediasi pengaruhnya melalui jalur alternatif yang tidak melibatkan protein Smad, seperti jalur MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), PI3K/Akt, JNK, dan Rho-like GTPase. Jalur-jalur ini terlibat dalam berbagai proses seluler seperti reorganisasi sitoskeleton, migrasi sel, serta respons terhadap stres dan inflamasi. Jalur nonkanonik ini memungkinkan TGF- $\beta$ 1 berperan lebih luas dan kontekstual dalam berbagai kondisi patologis, termasuk gangguan neurodegeneratif dan inflamasi kronis yang berkaitan dengan penurunan fungsi kognitif (Su, Miao and Guo, 2025). Dengan demikian, TGF- $\beta$ 1 memiliki fleksibilitas biologis melalui kedua jalur tersebut dalam mengatur ekspresi gen dan fungsi sel, yang berkontribusi terhadap mekanisme perlindungan atau kerusakan jaringan saraf tergantung pada konteks seluler dan molekular yang terlibat.

Secara keseluruhan, temuan-temuan ini menggarisbawahi bahwa TGF- $\beta$ 1 berperan penting dalam mempertahankan integritas struktur dan fungsi otak yang berkaitan dengan kognisi (L. Li *et al.*, 2024). Namun, efeknya sangat bergantung pada kadar, jenis sel target, tahap perkembangan, dan kondisi mikro lingkungan otak, sehingga dapat bersifat protektif maupun merugikan. Oleh karena itu, pengembangan terapi berbasis modulasi jalur TGF- $\beta$ 1 perlu dilakukan dengan pendekatan yang presisi dan kontekstual. Dengan pemahaman lebih dalam mengenai mekanisme TGF- $\beta$ 1 dalam fungsi kognitif, pendekatan terapeutik inovatif untuk gangguan neurokognitif dapat dikembangkan di masa depan.

Selain itu, terdapat variabilitas kontribusi dari tingkat keparahan cedera, lokasi lesi, serta interaksi antara patologi otak yang sudah ada sebelumnya dengan kejadian stroke akut, yang mungkin berfungsi sebagai pemicu atau mempercepat penurunan kognitif pada otak yang rentan (Rost *et al.*, 2021 & Montine *et al.*, 2019).

Konsep cadangan otak (*brain reserve*) dan ketahanan otak (*brain resilience*) dalam kaitannya dengan kesehatan otak terus berkembang. Cadangan otak mengacu pada perbedaan antara tingkat kerusakan otak yang diamati pada individu dan manifestasi klinis dari kerusakan tersebut. Ketahanan

otak mencakup kapasitas otak untuk melawan akumulasi kerusakan seumur hidup dan mekanisme kompensasi yang dapat digunakan untuk mengurangi dampak dari kerusakan tersebut. Kemungkinan besar, cadangan otak dan ketahanan otak, serta faktor-faktor yang mempengaruhinya, juga memainkan peran penting dalam derajat gangguan kognitif yang terjadi akibat cedera otak terkait stroke (Gambar. 1) (El – Husseini et al., 2023).

Setelah stroke iskemik, terganggunya struktur dan fungsi blood-brain barrier (BBB), serta interaksi yang tidak seimbang antara sel endotel vaskular (VECs) dan membran dasar vaskular, dapat memungkinkan masuknya zat neurotoksik ke dalam jaringan otak, yang mengakibatkan kerusakan yang tidak dapat diperbaiki. Oleh karena itu, penting untuk memberikan perhatian khusus pada upaya merombak sistem mikrovaskuler fungsional dalam pengobatan pasien stroke (Marin et al., 2018).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) berperan sebagai pusat molekuler spesifik yang sangat penting dalam proses perombakan vaskular. Selain itu, angiopoietin (Ang), yang diekspresikan secara tinggi pada tahap akhir perombakan vaskular, mendorong pematangan sel endotel vaskular (VECs) dan menciptakan lingkungan yang stabil untuk angiogenesis. Lebih lanjut, VEGF dan Ang telah terbukti secara menyeluruh bekerja secara terkoordinasi untuk mendorong perbaikan vaskular di area penumbra iskemik selama stroke iskemik (Zhao et al., 2024).

Berbagai studi telah menunjukkan bahwa TGF- $\beta$ 1 mengatur proliferasi, diferensiasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel endotel vaskular (VECs). TGF- $\beta$ 1 juga mengaktifasi jalur PI3K/Akt dan ALK1/Smad untuk memengaruhi VEGF dan angiopoietin (Ang), sehingga mendorong perbaikan vaskular di area penumbra iskemik (Li et al., 2024).

### **1.6.5 Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-INA)**

Gangguan kognitif merupakan salah satu komplikasi penting pada pasien dengan stroke iskemik, terutama jika melibatkan struktur otak seperti korteks prefrontal, hipokampus, atau jalur subkortikal. Stroke dapat menyebabkan penurunan fungsi pada domain seperti memori, atensi, dan eksekutif, yang merupakan domain utama yang diukur oleh MoCA. Oleh karena itu, MoCA-INA sangat relevan digunakan sebagai alat skrining pada pasien pasca stroke. Studi sistematis yang dilakukan oleh Pinto et al. (2018) menegaskan bahwa MoCA memiliki sensitivitas sebesar 90% dalam mendeteksi MCI dan 100% dalam mendeteksi Alzheimer ringan, menjadikannya alat yang lebih unggul dibandingkan dengan *Mini Mental State Examination* (MMSE), terutama dalam konteks pasca stroke yang rentan terhadap MCI. Selain itu, domain eksekutif dan memori episodik yang sering terganggu akibat stroke iskemik lebih akurat terdeteksi oleh MoCA dibanding MMSE, yang hanya menilai fungsi dasar seperti orientasi, perhitungan, dan memori jangka pendek (Pinto et al., 2019).

*Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* merupakan instrumen skrining neuropsikologis yang dikembangkan oleh Ziad Nasreddine pada tahun 2005 untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan (*Mild Cognitive Impairment/MCI*) maupun demensia secara dini (Nasreddine *et al.*, 2005). Instrumen ini dirancang untuk mengevaluasi berbagai domain fungsi kognitif, yaitu: memori jangka pendek, visuospasial, fungsi eksekutif, perhatian, konsentrasi, bahasa, abstraksi, serta orientasi waktu dan tempat. Di Indonesia, MoCA telah mengalami proses adaptasi linguistik dan budaya sehingga dikenal sebagai MoCA-INA. Validasi MoCA-INA menunjukkan reliabilitas dan sensitivitas yang baik untuk mendeteksi penurunan fungsi kognitif, khususnya pada kelompok usia lanjut serta populasi dengan faktor risiko seperti hipertensi, diabetes melitus, dan riwayat stroke.

MoCA mengukur berbagai domain kognitif secara komprehensif, meliputi:

1. Atensi dan Konsentrasi (6 poin): Melalui tugas pengulangan digit, tapping terhadap huruf, dan subtraksi seri.
2. Fungsi Eksekutif (4 poin): Menggunakan tes pengurutan huruf-angka (trail making B), abstraksi, dan verbal fluency.
3. Memori (5 poin): Pemberian lima kata untuk diingat dan di-*recall*.
4. Bahasa (3 poin): Tugas penamaan hewan, pengulangan kalimat kompleks.
5. Kemampuan Visuospasial dan Konstruksi (5 poin): Penyalinan kubus dan jam.
6. Abstraksi (2 poin): Menghubungkan konsep dua kata.
7. Orientasi (6 poin): Terhadap waktu dan tempat.

Total skor maksimal adalah 30, dan nilai <26 menunjukkan kemungkinan adanya gangguan kognitif. Untuk mengurangi bias pendidikan, peserta dengan pendidikan  $\leq 12$  tahun diberikan tambahan 1 poin koreksi.

Versi Indonesia dari MoCA, yakni MoCA-INA, telah melalui proses adaptasi linguistik dan budaya oleh tim ahli neuropsikologi, yang melibatkan proses translasi, back-translasi, serta uji validitas dan reliabilitas. Studi oleh Fitriana *et al.* (2019) menunjukkan bahwa MoCA-INA memiliki nilai sensitivitas sebesar 85,5% dan spesifisitas sebesar 78,5% dalam mendeteksi MCI, menjadikannya alat yang layak digunakan dalam konteks lokal. MoCA-INA juga menunjukkan reliabilitas internal yang baik dengan nilai *Cronbach's alpha* sebesar 0,79.

MoCA-INA memiliki sejumlah keunggulan yang menjadikannya sebagai alat skrining utama dalam mendeteksi gangguan fungsi kognitif ringan (MCI) dan demensia secara dini, terutama pada populasi Indonesia. Keunggulan utama dari MoCA-INA adalah sensitivitasnya yang tinggi. Berbagai penelitian dalam negeri menunjukkan bahwa MoCA-INA mampu mengenali tanda-tanda awal penurunan kognitif lebih baik dibandingkan MMSE, bahkan pada individu yang tampak sehat secara fungsional. Hal ini sangat penting karena pada tahap awal, gejala kognitif sering kali bersifat halus dan mudah terabaikan. Dalam hal ini, MoCA-INA tidak hanya lebih akurat, tetapi juga lebih relevan bagi populasi Indonesia karena

disusun berdasarkan pertimbangan konteks lokal, termasuk tingkat pendidikan. Untuk peserta dengan pendidikan 12 tahun atau kurang, misalnya, skor MoCA-INA dapat disesuaikan dengan tambahan satu poin sebagai bentuk kompensasi, yang membuat hasil penilaiannya tetap adil (Akbar, Effendy and Camellia, 2019).

MoCA terdiri dari 30 poin yang mencerminkan penilaian dalam domain berikut (Nasreddine *et al.*, 2005).

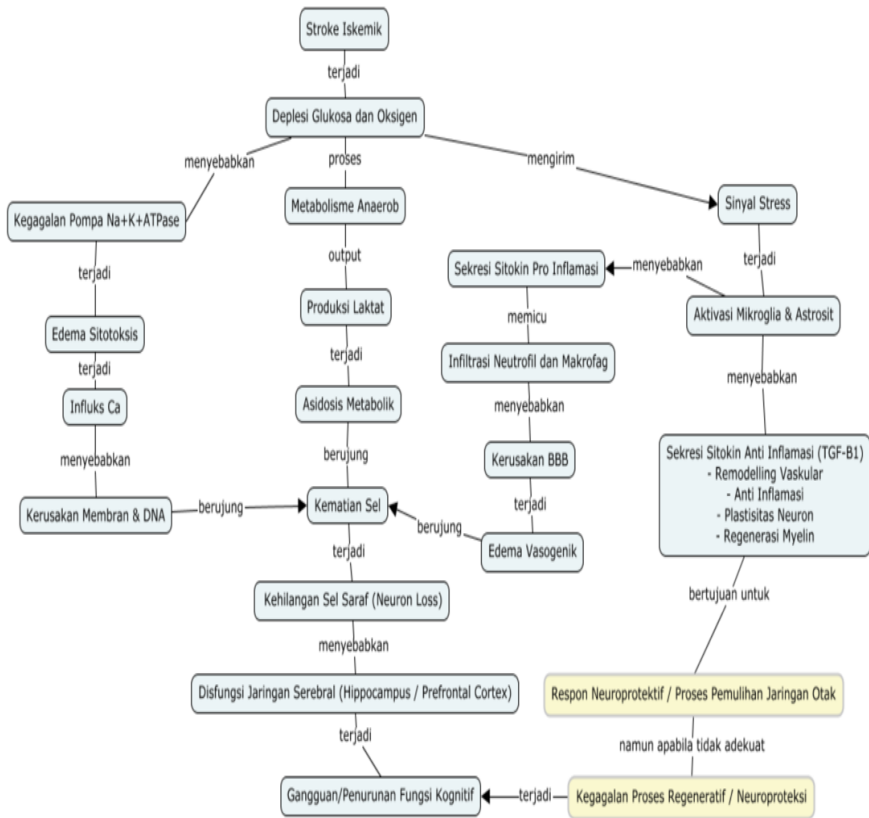
**Tabel 1.** Domain penilaian MoCA-INA

<b>Domain Kognitif</b>	<b>Tugas/Item Penilaian</b>	<b>Skor Maksimum</b>
Visuospasial/ Eksekutif	Gambar kubus, gambar jam, Trail Making B	5
Penamaan	Menyebutkan 3 hewan	3
Memori	5 kata yang diulang dan diingat	5
Atensi	Digit span, tapping huruf, serial 7	6
Bahasa	Pengulangan kalimat, fluensi verbal	3
Abstraksi	Menentukan kesamaan dua konsep	2
Orientasi	Tanggal, hari, lokasi	6
<b>Total Skor</b>		<b>30</b>

Dalam praktik sehari-hari, penggunaan MoCA-INA menjadi pilihan utama, terutama di klinik-klinik yang melayani pasien geriatri, pasien pascastroke, atau pasien dengan faktor risiko lain seperti hipertensi dan diabetes. MoCA-INA dianggap lebih praktis dan menyeluruh karena dalam waktu kurang dari 15 menit, tenaga kesehatan sudah bisa mendapatkan gambaran umum tentang kondisi kognitif seseorang. Di sisi lain, pasien pun merasa lebih nyaman karena bentuk soalnya tidak terlalu kaku dan lebih menyerupai aktivitas biasa, seperti menggambar, mengingat kata, atau menghubungkan angka dan huruf (Rambe and Fitri, 2017).

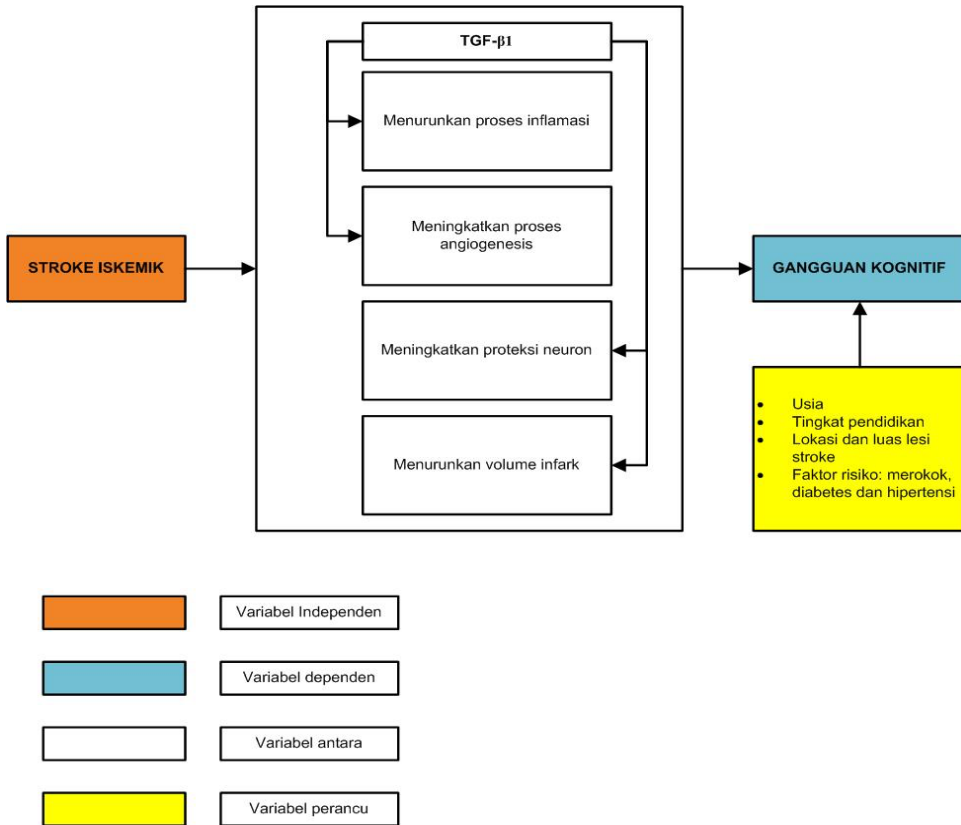
Dengan berbagai kelebihan tersebut, MoCA-INA telah menjadi alat skrining kognitif yang cukup ideal untuk digunakan di Indonesia, baik dalam setting klinik, komunitas, maupun penelitian. Adaptasinya yang baik terhadap budaya lokal serta kemampuannya dalam mengidentifikasi gangguan kognitif secara lebih dini membuat MoCA-INA menjadi alat yang sangat berguna dalam meningkatkan kualitas diagnosis dan intervensi di bidang neurologi dan kesehatan mental (Fitri *et al.*, 2022).

### 1.7 Kerangka Teori



**Gambar 6.** Kerangka Teori

## 1.8 Kerangka Konsep



**Gambar 7.** Kerangka Konsep

## BAB II METODOLOGI PENELITIAN

### 2.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian kuantitatif dengan menggunakan rancangan penelitian observasional analitik dilakukan dengan desain *cross sectional* untuk menganalisis hubungan kadar TGF- $\beta$ 1 pada pasien stroke iskemik dengan gangguan dan tanpa gangguan kognitif.

### 2.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, RS Labuang Baji, RS Haji, RS Islam Faisal, RS Ibnu Sina, dan RS Pelamonia di kota Makassar. Penelitian berlangsung pada bulan Juli 2025 sampai sampel tercukupi.

### 2.3 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah pasien stroke iskemik akut yang berada di Makassar dan sekitarnya. Populasi target adalah pasien stroke iskemik akut yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS jejaring Pendidikan lainnya di kota Makassar.

### 2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

- a. Kriteria Inklusi penelitian ini adalah:
  1. Penderita *stroke iskemik* dengan onset akut
  2. Usia  $\geq$  18 tahun dan  $\leq$  80 tahun
  3. Bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani surat pernyataan persetujuan oleh pasien dan wali pasien.
- b. Kriteria Eksklusi pada penelitian ini:
  1. Pasien dengan penurunan tingkat kesadaran
  2. Penderita Alzheimer
  3. Pasien menolak untuk ikut serta dalam penelitian.
  4. Pasien yang mendapatkan terapi trombolisis

### 2.5 Perkiraan Besar Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini menggunakan desain potong lintang (*cross-sectional*) dengan pendekatan analitik, sehingga tidak dilakukan pembagian kelompok. Estimasi besar sampel dihitung berdasarkan rumus korelasi Pearson :

$$n = \left( \frac{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}}{C} \right)^2 + 3$$

dengan:

$$C = 0.5 \times \ln \left( \frac{1+r}{1-r} \right)$$

Keterangan:

$Z_{\alpha/2}$  : 1.96 (untuk  $\alpha = 0.05$ )

$Z_{\beta}$  : 0.84 (untuk power 80%)

$r$  : koefisien korelasi yang diharapkan

Perhitungan dengan asumsi  $r = 0.4$ :

$$C = 0.5 \times \ln \left( \frac{1+0.4}{1-0.4} \right) = 0.5 \times \ln (2.333) = 0.5 \times 0.847 = 0.4235$$

$$n = \left( \frac{1.96 + 0.84}{0.4235} \right)^2 + 3 = \left( \frac{2.8}{0.4235} \right)^2 + 3 = (6.61)^2 + 3 = 43.7 + 3 = 46.7$$

Dibulatkan ke atas, maka jumlah sampel minimal 47 orang

## 2.6 Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian diperoleh berdasarkan data sekunder di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan beberapa rumah sakit jejaring di Makassar.

## 2.7 Variabel Penelitian

- Variabel independen: *Transforming Growth Factor-β1* (TGF-β1)
- Variabel dependen: Gangguan Kognitif

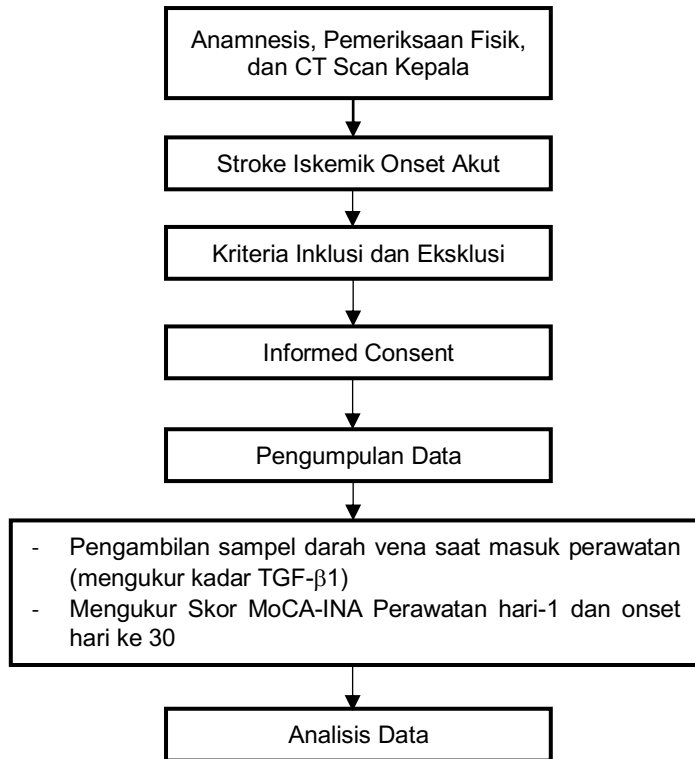
## 2.8 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Kriteria Objektif	Skala
<b>Gangguan Kognitif</b>	Gangguan kognitif yang ditandai dengan menurunnya kemampuan untuk mengingat hal-hal seperti tanggal dan nama, serta meningkatnya frekuensi lupa.	MoCA-INA : 1. Severe: Skor 0-9 2. Moderate: Skor 10-17 3. Mild: Skor 18 - 25	Ordinal
<b><i>Transforming Growth Factor-β1</i> (TGF-β1)</b>	<i>Transforming growth factor beta 1</i> (TGF-β1) merupakan sebuah sitokin yang dilepaskan saat inflamasi terjadi	1. Normal 2. Meningkat	Nominal

<b>Stroke Iskemik Akut</b>	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.	CT scan kepala non kontras, gambaran hipodens	Nominal
<b>Usia</b>	Usia subjek penelitian berdasarkan KTP	18-24 tahun (dewasa Awal) 25-44 tahun (dewasa lanjut) 44-59 tahun (prelansia) >60 tahun (lansia)	Ordinal
<b>Tingkat Pendidikan</b>	Jenjang pendidikan formal terakhir yang berhasil diselesaikan subjek	Tidak sekolah SD SMP SMA D3 S1 S2	Ordinal
<b>Luas Infark</b>	Luas infark pada stroke iskemik yang dinilai melalui hasil CT scan kepala non kontras	Lesi kecil: Aspects 8-10 Lesi sedang: Aspects 5-7 Lesi luas: <5	Ordinal

<b>Lokas Lesi</b>	Lokasi stroke iskemik yang secara anatomi dan fungsional sebagai area yang memiliki potensi memengaruhi fungsi kognitif diantaranya lobus frontal, lobus temporal, thalamus, ganglia basalis, kapsula interna	Berdasarkan pemeriksaan CT scan kepala	Nominal
<b>Penyakit Alzheimer</b>	Penyakit Neurodegeneratif progresif yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif secara bertahap, serta berdampak signifikan pada aktivitas sehari- hari	Sesuai dengan kriteria DSM IV	Nominal
<b>Faktor Risiko</b>	Kondisi atau kebiasaan yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya gangguan kognitif, meliputi merokok, diabetes, dan hipertensi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Merokok: dikategorikan menjadi tidak pernah merokok, pernah merokok tetapi berhenti <math>\geq</math> 6 bulan, dan masih merokok (<math>\geq</math> 1 batang/hari dalam 1 bulan terakhir).</li> <li>- Diabetes: ditetapkan berdasarkan riwayat medis/diagnosis dokter atau penggunaan obat antidiabetes.</li> <li>- Hipertensi: ditetapkan berdasarkan riwayat medis/diagnosis dokter atau penggunaan obat antihipertensi (atau hasil pengukuran tekanan darah <math>\geq</math>140/90 mmHg).</li> </ul>	Nominal

## 2.9 Alur Penelitian



**Gambar 8.** Alur Penelitian

## 2.10 Prosedur Penelitian

1. Mengidentifikasi pasien stroke iskemik akut yang dirawat inap di beberapa RS di Makassar selama Periode Juli 2025 hingga jumlah sampel terpenuhi.
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 fungsi kognitif pasien stroke iskemik dengan skor MoCA-INA dalam 24 jam pertama rawat inap dan onset hari ke 30
5. Peneliti melakukan pengumpulan data dengan mengambil sampel darah vena sebanyak 5 cc dalam tabung plain untuk pemeriksaan kadar TGF Beta 1 di laboratorium HUMRC RSP Universitas Hasanuddin
6. Melakukan pengelompokan pasien berdasarkan dengan dan tanpa gangguan kognitif.
7. Melakukan analisis data
8. Penyajian hasil penelitian

### **2.11 Rencana Analisis Data**

Data yang diperoleh diolah melalui analisis statistik dengan menggunakan metode hipotesis *korelatif Pearson* jika sebaran data normal, atau *Spearman* jika sebaran data tidak normal. Uji normalitas data menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* karena besar sampel  $>30$ . Analisis data menggunakan program SPSS versi 26.0. untuk menilai hubungan variabel tersebut dengan nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna.

### **2.12 Kelayakan Etik**

Protokol studi telah disetujui Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan No: 602/UN4.6.4.5.31/PP36/2025. Setiap subjek telah mendapat penjelasan tentang tujuan dan manfaat penelitian serta risiko yang dapat terjadi. Semua pemeriksaan dilakukan atas seizin dan sepengetahuan subjek. Persetujuan tertulis diperoleh dari setiap subjek sebelum menjalankan protokol studi.