

Pemberian Intervensi Berbasis Dukungan Autophagy Terhadap Fungsi Neurologis Pada Pasien Stroke Iskemik Dengan Pendekatan; Case Report

Husnur^{1,2}, Erna Rochmawati¹

¹ University of Muhammadiyah Yogyakarta

² RSUP. Dr. Muhammad Hoesin Palembang

Email: jupianihusnur@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Stroke iskemik tetap menjadi tantangan global sebagai penyebab utama disabilitas jangka panjang. Di Indonesia, prevalensinya terus meningkat. *Autophagy*, sebuah mekanisme homeostasis seluler yang mendaur ulang protein rusak, kini muncul sebagai target terapeutik inovatif melalui pendekatan keperawatan neuroprotektif untuk menyelamatkan area penumbra iskemik. **Tujuan:** Laporan kasus ini bertujuan untuk mengeksplorasi pengaruh implementasi asuhan keperawatan berbasis aktivasi *autophagy* terhadap perbaikan fungsi neurologis dan fungsional pada pasien stroke iskemik. **Laporan Kasus:** Tn. MA (58 tahun) masuk dengan keluhan *wake-up stroke*, hemiparesis dextra (kekuatan otot 2/5/3/5), disartria, dan vertigo sentral akibat infark subakut di pons paramedian dan serebelum. Pasien memiliki riwayat hipertensi tidak terkontrol dan DM tipe 2 dengan kadar HbA1c 13,3 % (hiperglikemia berat). Intervensi keperawatan yang diberikan mencakup strategi induksi *autophagy* melalui *Time-Restricted Feeding* (TRF) dengan puasa 3 hari awal, kemudian dilanjutkan dengan jendela makan 8 jam, disertai kontrol glikemik presisi. **Hasil:** Setelah 5 hari intervensi, terjadi peningkatan signifikan pada parameter klinis. Skor NIHSS menurun drastis dari 12 (defisit sedang) menjadi 6 (defisit ringan). Kekuatan otot meningkat menjadi 4/5/4/5, dan kemandirian fungsional (Barthel Index) melonjak dari ketergantungan berat (skor 45) menjadi ketergantungan ringan (skor 75). Meskipun dalam kondisi glikotoksik, pendekatan TRF menunjukkan toleransi yang baik tanpa insiden hipoglikemia, mempercepat resolusi edema neuron dan mendukung neuroplastisitas. **Kesimpulan:** Integrasi strategi induksi *autophagy* dalam asuhan keperawatan stroke terbukti efektif memitigasi apoptosis neuron dan mempercepat pemulihan fungsional. Paradigma baru ini menggeser peran perawat dari sekadar dukungan motorik konvensional menuju manajemen strategis pada level modulasi biokimia seluler, memberikan dasar empiris bagi pengembangan protokol rehabilitasi stroke integratif yang lebih progresif.

Kata kunci: *Autophagy*, Stroke Iskemik, *Time-Restricted Feeding*, Neuroproteksi, Asuhan Keperawatan

Abstract

Background: Ischemic stroke remains a global challenge as a leading cause of long-term disability. In Indonesia, its prevalence continues to rise. *Autophagy*, a cellular homeostatic mechanism that recycles damaged proteins, has recently emerged as an innovative therapeutic target through neuroprotective nursing approaches aimed at salvaging the ischemic penumbra. **Objective:** This case report aims to explore the effect of implementing nursing care based on *autophagy* activation on the improvement of neurological and functional outcomes in patients with ischemic stroke. **Case Report:** Mr. MA (58 years old) was admitted with complaints of a *wake-up stroke*, right hemiparesis (muscle strength 2/5/3/5), dysarthria, and central vertigo due to a subacute infarction in the paramedian pons and cerebellum. The patient had a history of uncontrolled hypertension and type 2 diabetes mellitus with an HbA1c level of 13.3% (severe hyperglycemia). Nursing interventions included *autophagy* induction strategies through *Time-Restricted Feeding* (TRF), consisting of an initial 3-day fasting period followed by an 8-hour eating window, accompanied by precise glycemic control. **Results:** After 5 days of intervention, significant improvements were observed in clinical parameters. The NIHSS score decreased markedly from 12 (moderate deficit) to 6 (mild deficit). Muscle strength improved to 4/5/4/5, and functional

independence (Barthel Index) increased from severe dependency (score 45) to mild dependency (score 75). Despite a glycotoxic condition, the TRF approach was well tolerated without hypoglycemic events, facilitating neuronal edema resolution and supporting neuroplasticity. Conclusion: The integration of autophagy-inducing strategies in stroke nursing care has proven effective in mitigating neuronal apoptosis and accelerating functional recovery. This emerging paradigm shifts the role of nurses from merely providing conventional motor support toward strategic management at the level of cellular biochemical modulation, offering an empirical foundation for the development of more progressive and integrative stroke rehabilitation protocols.

Keywords: *Autophagy, Ischemic Stroke, Time-Restricted Feeding, Neuroprotection, Nursing Care.*

1. PENDAHULUAN

Stroke iskemik merupakan tantangan sistem kesehatan global yang menyebabkan gangguan aliran darah serebral, memicu kaskade nekrosis, apoptosis, dan inflamasi jaringan saraf yang berdampak pada disabilitas jangka panjang¹. Di Indonesia, prevalensi stroke terus meningkat dan menjadi penyebab utama kematian serta kecacatan, dengan manifestasi klinis berupa hemiparesis, disartria, hingga penurunan kualitas hidup yang drastis²⁻⁵. Keberhasilan pemulihan pasca-stroke melibatkan dua fase kritis: penanganan akut melalui standar emas reperfusi, serta fase pemulihan jangka Panjang⁶. Dalam hal ini,² menggaris bawahi bahwa optimalisasi neuroplastisitas melalui pendekatan rehabilitasi multidisiplin menjadi penentu utama kualitas hidup pasien di masa Dalam tatanan keperawatan kritis, diperlukan paradigma baru yang tidak hanya berfokus pada dukungan motorik konvensional, tetapi juga pada manajemen strategis yang mampu memitigasi cedera otak sekunder melalui pendekatan proteksi neuronal yang inovatif.

Muncul sebagai fokus krusial dalam pemulihan neurologis, *autophagy* merupakan mekanisme homeostasis seluler yang mendaur ulang protein rusak dan mempertahankan fungsi mitokondria untuk melindungi neuron dari stres oksidatif^{3,7-9}. Dalam perspektif Model Adaptasi Roy, stroke bertindak sebagai *focal stimulus* yang mempengaruhi keseimbangan sistemik, di mana *autophagy* berperan sebagai regulator esensial dalam *physiological-physical adaptive mode* pasien¹⁰. Meskipun potensi terapeutik *autophagy* telah banyak dibahas secara teoritis pada model hewan, laporan klinis yang mendokumentasikan implementasi strategi dukungan *autophagy*—seperti *Time-Restricted Feeding* dan kontrol glikemik presisi—pada pasien stroke iskemik di tatanan nyata masih sangat terbatas^{9,11}. Laporan kasus ini bertujuan untuk mengeksplorasi pengaruh mekanisme adaptasi seluler tersebut terhadap perbaikan skor NIHSS dan kemandirian fungsional, sekaligus memberikan dasar empiris bagi pengembangan protokol rehabilitasi stroke integratif yang lebih progresif dan mandiri.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan laporan kasus. Fokus penelitian ini adalah mendeskripsikan secara mendalam gambaran autofagi pada satu orang pasien dengan stroke iskemik, meliputi karakteristik klinis, temuan radiologis, terapi yang diberikan, serta luaran klinis selama perawatan. Desain case report dipilih karena beberapa alasan yaitu Autofagi pada stroke iskemik pada manusia masih jarang dilaporkan, Diperlukan deskripsi rinci satu kasus untuk menggambarkan kemungkinan hubungan antara stroke iskemik dan perubahan parameter autofagi secara klinis dan laboratorik.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

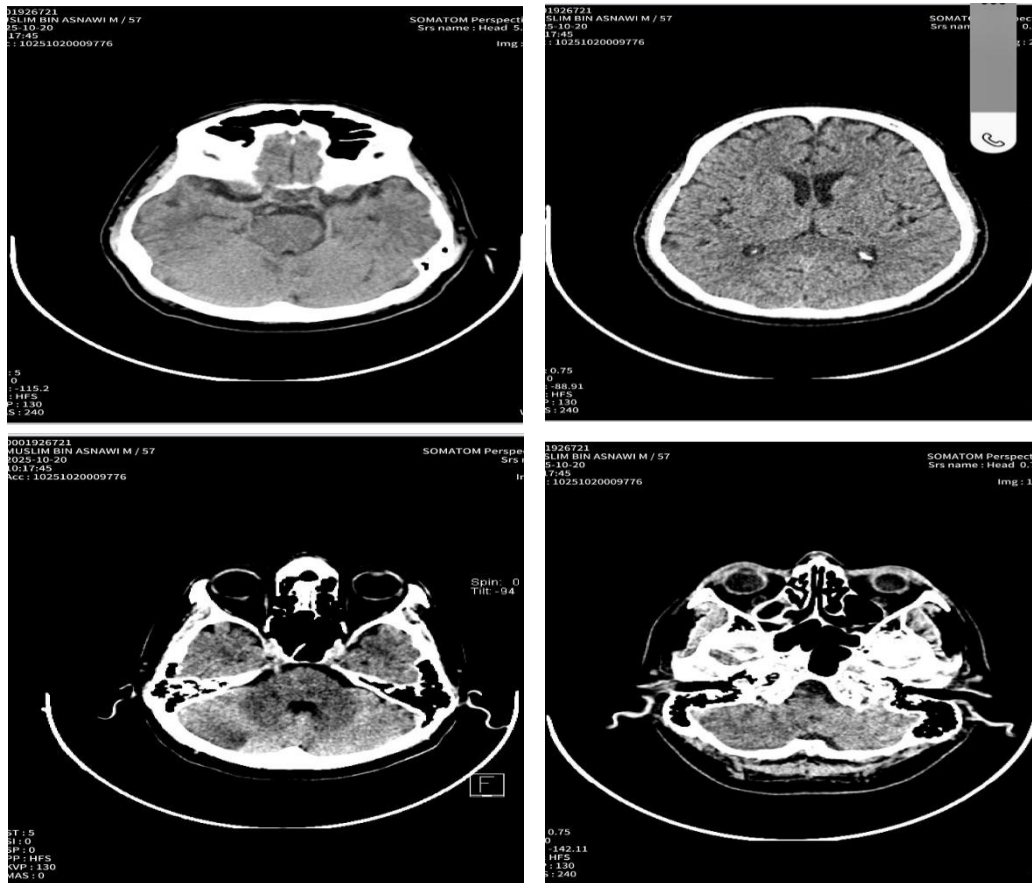
Pasien berinisial Tn, MA, laki-laki berusia 58 tahun bekerja sebagai wiraswasta. Pasien memiliki Riwayat hipertensi selama ±4 tahun yang tidak terkontrol dan tidak rutin

mengonsumsi obat anti hipertensi, status fungsional sebelum kejadian stroke Adalah mandiri ditunjukkan oleh mRS pre-stroke dengan nilai 0.

Pasien datang ke Instalasi Gawat Darurat dengan keluhan utama bicara pelo yang muncul secara tiba-tiba sejak kurang lebih 5 jam sebelum pasien masuk rumah sakit, dan di sadari setelah pasien bangun tidur (wake up stroke). Keluhan disertai mulut mencong ke kiri, pusing berputar yang dirasakan terus menerus, memberat saat membuka mata dan berkurang saat menutup mata. Pasien juga mengeluhkan gangguan pendengaran pada telinga kanan dan tidak terdapat Riwayat trauma kepala maupun kejang.

Pada saat masuk rumah sakit, pasien dalam keadaan sadar compos mentis dengan nilai GCS E4M6V5. Tanda vital menunjukkan tekanan darah 163/79 mmHg, denyut nadi 92 x/menit, frekuensi nafas 20 x/menit suhu 36,8⁰c, dan saturasi oksigen 98%. Pemeriksaan neurologis menunjukkan kelemahan ekstremitas kanan dengan kekuatan otot 2/5/3/5. Bicara pasien tidak jelas (disartria), pasien mengalami gangguan nervus XII di lihat dari deviasi lidah ke kanan dan gangguan nervus VII di tandai dengan Plika nasolabialis kanan datar. Pasien mengalami gangguan sensori berupa hemihipestesi dextra.

Pada pemeriksaan multislice CT Scan kepala menunjukkan tanpa kontras, potongan aksial dengan brain window di dapatkan bahwa tampak lesi hipodens kecil berbatas tegas di talamus kiri. Sulci, fisura silvii melebar dan gyri prominent. Differensiasi gray dan white matter jelas. Sistem ventrikel dan sisterna tidak menyempit. Tak tampak pergeseran garis tengah. Pada Infratentorial, tampak lesi hipodens ringan pada batang otak, pons paramedian kanan, cerebellum kanan dan kiri, CPA baik. Pneumatisasi air cell mastoid kanan dan kiri baik. Tampak penebalan mukosa di sinus maxilaris kanan. Bulbus ocelli dan ruang retroorbita kanan dan kiri baik.



Gambar 1

Subjek penelitian ini initial Tn. MA berjenis kelamin laki-laki berusia 58 tahun. Intervensi keperawatan berbasis dukungan autophagy pada pasien stroke ischemic dilakukan selama 5 hari perawatan di ruangan unit stroke RSUP. Dr. Muhammad Husein Palembang. Hasil evaluasi menunjukkan perkembangan signifikan pada parameter neurologis dan fungsional pasien.

Hasil pemantauan klinis selama lima hari masa perawatan menunjukkan adanya perbaikan pada profil neurologis dan fungsional pasien (Tabel.1). Skor National of health Stroke Scale (NIHSS) mengalami penurunan nilai sebesar 50% dari skor 12 (deficit sedang) pada saat admisi menjadi skor 6 (deficit ringan) pada hari kelima. Perbaikan ini berjalan selaras dengan peningkatan kekuatan otot ekstremitas kanan dari skala 2/5/3/5 menjadi 4/5/4/5, yang memungkinkan pasien untuk melakukan mobilisasi duduk dengan bantuan minimal. Secara fungsional, kemandirian pasien yang di ukur melalui Barthel index (BI) meningkat dengan ketergantungan berat (skor 45) menjadi ketergantungan ringan (skor 75)

Tabel 1. Status Klinis pre dan post intervensi

PARAMETER	PRE-INTERVENSI (HARI 0)	POST-INTERVENSI (HARI 5)
NIHSS	12 (deficit Sedang)	6 (defisit ringan)
Kekuatan otot kanan	2/5/3/5	4/5/4/5
Barthel Index (BI)	45 (ketergantungan berat)	75 (ketergantungan Ringan)
GDS/HbA1c	460 mg/ 13,3%	terkontrol
Mobilitas	Bedrest	Duduk bantuan minimal

Tn. MA menunjukkan gejala yang sangat spesifik akibat infark sub akut di pons paramedian kanan dan cerebellum. Keluhan pusing berputar (vertigo sentral), pandangan ganda dan gangguan pendengaran merupakan dampak langsung dari gangguan pada jalur vestibulokoklear di area batang otak. Secara klinis, hemiparese dextra dan keterlibatan syaraf kranial (N.VII dan N.XII) mengkonfirmasi adanya gangguan pada tractus kortikospinalis dan kortikobulbar yang mana merupakan dua jalur syaraf yang mengatur control motorik tubuh manusia. Jalur kortikospinal mengontrol Gerakan tubuh dan oleh karena itu terlibat dalam tugas-tugas seperti menggenggam, berjalan dan meraih. Sedangkan jalur kortikobulbar mengontrol Gerakan kepala dan leher oleh karena itu terlibat dalam tugas seperti berbicara dan menelan¹².

Di sisi lain, temuan CT Scan menunjukkan adanya infark lacunar kronis di thalamus kiri, yang menandakan bahwa pasien telah mengalami proses ischemic jangka Panjang akibat hipertensi yang tidak terkontrol (Vascular Cognitive Impairment). Dimana hipertensi menyebabkan perubahan patologis pada pembuluh darah mikro otak yang merusak struktur, arsitektur jaringan, dan fungsi pembuluh mikro serta berkontribusi pada infark lacunar sehingga dikaitkan dengan fungsi kognitif¹³.

Salah satu focus kritis dalam kasus ini Adalah kadar HbA1c 13,3% dan GDS awal yang mencapai 460 mg/dl. Kondisi hiperglikemi kronis menciptakan lingkungan glikotoksik yang menghambat mekanisme perbaikan syaraf. Dalam literatur neurosains, kadar gula tinggi yang persisten mengaktifkan jalur mammalian target of rapamycin (mTOR), yang secara langsung menekan proses autophagy. Penekanan proses autophagy mencegah sel syaraf dari kemampuan pembersihan diri terhadap protein yang rusak akibat ischemic, Sehingga memperluas area penumbra yang mati. Hal ini menjelaskan mengapa pasien stroke dengan diabetes seringkali

memiliki prognosis yang lebih buruk karena sel otak kehilangan kemampuan untuk membersihkan protein yang rusak akibat iskemia¹⁴.

Menariknya, penerapan *time restricted feeding* sebagai pemicu *autophagy* seluler menunjukkan toleransi yang sangat baik pada pasien, meskipun pasien berada dalam kondisi hiperglikemi kronis (HbA1c 13,3%). Manajemen nutrisi terapeutik yang dikombinasikan dengan regimen insulin basal bolus berhasil mengontrol kadar gula darah tanpa adanya insiden hipoglikemia selama periode intervensi. Selain itu, deficit saraf kranial berupa disartria dan paresis nervus XII menunjukkan pemulihan parsial, yang mengidentifikasi bahwa dukungan metabolik melalui aktivasi *autophagy* dan kontrol glikemik yang ketat mampu memitigasi kerusakan neuron lebih lanjut pada area pons dan cerebellum. Stroke ischemic memicu gangguan perfusi serebral yang berujung pada kegagalan metabolik seluler, ditandai dengan penurunan produksi adenisin trifosfat (ATP), depolarisasi membran neuron, peningkatan stress oksidatif, serta influx kalsium intraseluler yang berlebihan, rangkaian proses ini mengaktifkan jalur kematian sel intrinsic, terutama apoptosis yang dimediasi mitokondria. Apabila kondisi tersebut tidak dikendalikan secara optimal, kerusakan jaringan syaraf dapat meluas dari area inti ischemic (*ischemic core*) ke zona penumbra yang masih memiliki potensi viabilitas, sehingga memperburuk deficit neurologis dan menghambat proses pemulihan. Temuan ini menegaskan bahwa pendekatan keperawatan yang mendukung proteksi seluler secara intrinsic dapat mempercepat fase pemulihan pada stroke ischemic dengan komorbiditas metabolik kompleks¹⁴.

Peningkatan kadar D-Dimer (0,62 mg/L) dan leukositosis (15.760/ μ L) pada awal masuk mengindikasikan adanya status hiperkoagulabel dan respon inflamasi sistemik yang akut. D-Dimer yang meningkat merupakan predictor penting bagi perluasan lesi ischemic, sementara leukositosis mencerminkan stress fisiologis dan mobilisasi neutrophil ke area di batang otak dan cerebellum. Penelitian klinis menunjukkan bahwa kadar D-Dimer yang lebih tinggi berkorelasi positif dengan Nilai NIHSS pada pasien stroke iskemik, hal ini berarti terdapat hubungan antara aktivitas trombotik dan tingkat keparahan neurologis awal pasien¹⁵. Kemudian, hasil meta-analisis menunjukkan bahwa kadar D-Dimer yang meningkat memiliki hubungan signifikan dengan hasil klinis yang lebih buruk dan mortalitas pada beberapa titik waktu setelah onset stroke, dengan kata lain menegaskan peran D-Dimer tidak hanya sebagai penanda diagnostik tetapi juga parameter prognostik dalam manajemen stroke iskemik akut¹⁶. Leukositosis yang meningkat mencerminkan respons inflamasi akut yang substansial terhadap cedera iskemik serebral. Aktivasi sumbu tulang dan mobilisasi neutrofil ke sirkulasi dipacu oleh respon stres sistemik melalui sumbu hipotalamus–pituitari–adrenal (HPA) dan sistem saraf simpatis, yang kemudian menempatkan neutrofil sebagai sel imun pertama yang mencapai area infark akut. Neutrofil ini melepaskan Reactive Oxygen Species (ROS) dan enzim proteolitik seperti matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), yang terlibat dalam degradasi matriks ekstraseluler dan disrupsi blood-brain barrier, memperluas cedera jaringan dari area inti ke zona penumbra dan memperburuk prognostik neurologis¹⁷.

Inti dari asuhan keperawatan pada Tn. MA adalah penerapan pendekatan *autophagy* sebagai therapy baru, dimana *Autophagy* merupakan mekanisme degradasi seluler yang berperan sebagai strategi survival sel saat terjadi stress metabolik^{18,19}.

Dengan mengatur jendela makan (*time restricted feeding*) perawat membantu tubuh beralih dari metabolisme anabolic ke katabolic yang memicu pembersihan debris seluler²⁰. Pada Tn. MA, meskipun ada resiko ketidakstabilan gula darah, namun kolaborasi ketat dengan regimen insulin (Novorapid dan Levemir) memungkinkan terapi berjalan aman tanpa mengkhawatirkan insiden hipoglikemia. Manajemen tidur yang kondusif di Stroke Unit tidak hanya memberikan istirahat, tetapi juga memfasilitasi sistem glimfatik otak untuk bekerja maksimal dalam membuang sisa metabolisme toksik selama fase pemulihan sub akut. Meskipun intervensi puasa dilakukan pada kondisi glikotoksik (HbA1c 13,3%), risiko

ketoasidosis diminimalkan melalui pemberian insulin basal-bolus yang presisi. Hal ini ditunjukkan dengan hasil keton urine negative. Insulin tetap diberikan untuk menekan lipolisis berlebihan, sehingga produksi benda keton tetap berada pada level fisiologis yang mendukung neuroproteksi tanpa memicu asidosis metabolik.

Penurunan skor NIHSS yang signifikan dari 12 menjadi 6 dalam lima hari menunjukkan bahwa area penumbra iskemik berhasil di selamatkan. Peningkatan kekuatan otot ekstremitas kanan dari 2/5/3/5 menjadi 4/5/4/5 melampaui ekspektasi pemulihan stroke batang otak standar dalam durasi singkat. Hal ini mengindikasikan bahwa induksi autophagy kemungkinan besar telah memitigasi apoptosis neuron di area peri infark, memberikan kesempatan bagi neuroplastisitas untuk berkembang lebih cepat melalui latihan duduk mandiri dan stimulasi elektrik wajah yang diberikan. Meskipun pasien berada dalam fase puasa untuk memicu *autophagy*, risiko hiperviskositas darah dimitigasi melalui pemberian cairan isotonik intravena yang terkontrol. Hal ini memastikan bahwa manfaat neuroprotektif dari ketosis nutrisi dan *autophagy* tidak terhambat oleh penurunan aliran darah otak akibat dehidrasi, sehingga resolusi edema neuron tetap berjalan optimal sesuai dengan perbaikan skor NIHSS yang signifikan^{20,21}.

Stabilisasi tekanan darah yang diamati pada Tn. MA setelah 5 hari intervensi selaras dengan rekomendasi *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) 2019 mengenai manajemen fase subakut stroke iskemik. Pada pasien yang tidak mendapatkan terapi trombolitik atau trombektomi, seperti pada kasus ini yang masuk 5 jam setelah onset, target tekanan darah difokuskan pada pencegahan cedera vaskular sekunder tanpa mengorbankan perfusi serebral. Pada fase subakut (setelah 24-48 jam pertama), tekanan darah harus diturunkan secara bertahap jika pasien stabil. Penurunan TD yang terkontrol pada Tn. MA mengindikasikan bahwa otak mulai memulihkan kemampuan autoregulasi serebralnya²².

Dalam kerangka Roy Adaptasi model, Stroke iskemik pada Tn. MA dapat dipahami sebagai fokal stimulus utama yang memicu gangguan integritas neurologis akibat ischemia serebral. Riwayat hipertensi tidak terkontrol dan diabetes mellitus kronis bertindak sebagai kontekstual stimulus yang memperberat respon adaptif tubuh melalui kerusakan vascular, disfungsi metabolik serta hambatan terhadap mekanisme proteksi seluler. Sementara itu, hiperglikemia berat, respon inflamasi sistemik, dan status hiperkoagulabel dapat dikategorikan sebagai residual stimuli yang berkontribusi terhadap ketidakstabilan lingkungan internal pasien secara keseluruhan.

Dalam model adaptasi Roy, autophagy dapat di posisikan sebagai bagian dari regulator subsystem yang bekerja pada Tingkat fisiologis seluler untuk mempertahankan homeostasis dan integritas system. Aktivasi autophagy yang terkontrol pada fase sub akut stroke berperan dalam mengurangi akumulasi protein rusak, menjaga fungsi mitokondria, serta menekan jalur apoptosis neuron, sehingga memungkinkan jaringan penumbra tetap viable. Intervensi keperawatan berupa time restricted feeding, optimalisasi istirahat, control glikemik seimbang dan mobilisasi dini berfungsi sebagai adaptif nursing intervention yang memodulasi lingkungan internal pasien agar mendukung kerja system regulator tersebut.

Keberhasilan adaptasi fisiologis ini tercermin dalam *physiological-physical adaptive mode* berupa penurunan skor NIHSS, peningkatan kekuatan otot, perbaikan fungsi saraf kranial, serta peningkatan kemandirian aktivitas sehari-hari berdasarkan Barthel Index. Secara bersamaan, perbaikan kemampuan mobilisasi dan komunikasi juga memperkuat *self-concept mode* dan *interdependence mode*, yang ditandai dengan meningkatnya motivasi, kepercayaan diri, dan kepatuhan pasien terhadap intervensi terapeutik. Dengan demikian, luaran klinis yang dicapai pada kasus ini mencerminkan respons adaptif yang efektif terhadap stimulus patologis stroke iskemik melalui optimalisasi mekanisme adaptasi biologis dan keperawatan yang terintegrasi.

4. KESIMPULAN

Laporan kasus ini menegaskan bahwa peran perawat dalam manajemen stroke iskemik telah bertransformasi dari sekedar dukungan motorik konvensional menuju intervensi strategis pada Tingkat modulasi biokimia seluler. Implementasi asuhan keperawatan yang mengintegrasikan prinsip induksi autophagy melalui sinkronisasi antara nutrisi terapeutik, manajemen istirahat yang berkualitas, dan control glikemik yang presisi terbukti mampu menciptakan lingkungan mikroseluler yang kondusif bagi neuroproteksi.

Keberhasilan pemulihan fungsional pada Tn. MA, meskipun dengan hambatan metabolic berupa diabetes melitus berat (HbA1c 13,3%), memberikan bukti klinis bahwa stimulasi mekanisme cleansing seluler secara intrinsic dapat memitigasi kerusakan neuron lebih lanjut. Pendekatan holistic ini tidak hanya mempercepat pemulihan neurologis pada fase sub akut, tetapi juga menawarkan paradigma baru dalam asuhan keperawatan stroke komprehensif yang berbasis pada pemulihan biologis di Tingkat sel. Oleh karena itu, dukungan terhadap proses autophagy layak di pertimbangkan sebagai bagian dari protocol standar keperawatan di unit stroke untuk mengoptimalkan luaran klinis pasien.

5. REFERENCES

- [1] 1. Dewi L, Fitraneti E. Stroke Iskemik. *Sci J*. Published online 2024:379-388.
- [2] 2. WHO. Penyakit tidak menular. World Heart Organization. 2025. Accessed January 18, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- [3] 3. Stanzione R, Pietrangelo D, Cotugno M, Forte M, Rubattu S. Role of autophagy in ischemic stroke: insights from animal models and preliminary evidence in the human disease. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12(March):1-12. doi:10.3389/fcell.2024.1360014
- [4] 4. Hong Y, Gu L, Han B, Yao H. Autophagy in ischemic stroke : role of circular RNAs. Published online 2023:471-486. doi:10.37349/emed.2023.00157
- [5] 5. Allen. Terapi Tissue Plasminogen Activator untuk Stroke Iskemik Akut. 2023;50(3):167-170.
- [6] 6. Kristoffersen ES, Seiffge DJ, Meinel TR. Intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy in acute stroke patients on direct oral anticoagulants. *J Neurol*. 2025;272(1):1-12. doi:10.1007/s00415-024-12832-0
- [7] 7. Kazmi S, Farokhi-Sisakht F, Davoody S, et al. Role of autophagy in neurotoxic protein's clearance following post-ischemic stroke: where we are and what we know? *Mol Brain* . 2025;18(1):1-18. doi:10.1186/s13041-025-01201-1
- [8] 8. Hu J, Hu Z, Xia J, et al. Targeting intracellular autophagic process for the treatment of post-stroke ischemia/reperfusion injury. *Anim Model Exp Med*. 2025;8(3):389-404. doi:10.1002/ame2.12528
- [9] 9. Stanzione R, Pietrangelo D, Cotugno M, Forte M, Rubattu S. Role of autophagy in ischemic stroke : insights from animal models and preliminary evidence in the human disease. 2024;(March):1-12. doi:10.3389/fcell.2024.1360014
- [10] 10. Pardede JA. Teori Dan Model Adaptasi Sister Calista Roy : Pendekatan Keperawatan. Published online 2018.
- [11] 11. Jeong JH, Yu KS, Bak DH, et al. Intermittent fasting is neuroprotective in focal cerebral ischemia by minimizing autophagic flux disturbance and inhibiting apoptosis. *Exp Ther Med*. 2016;12(5):3021-3028. doi:10.3892/etm.2016.3852
- [12] 12. Ernster AE, Park SH, Yacoubi B, et al. Motor transfer from the corticospinal to the corticobulbar pathway. *Physiol Behav*. 2018;191:155-161. doi:<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.04.016>
- [13] 13. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021;0123456789. doi:10.1038/s41581-021-00430-6

- [14] 14. Mao R, Zong N, Hu Y, Chen Y, Xu Y. Neuronal Death Mechanisms and Therapeutic Strategy in Ischemic Stroke. *Neurosci Bull.* 2022;38(10):1229-1247. doi:10.1007/s12264-022-00859-0
- [15] 15. Gofir A, Fahrurriza H, Utomo Y, Vidyanti AN. Correlation between D-dimer and first-ever acute ischemic stroke (AIS) severity in Dr . Sardjito General Hospital , Yogyakarta. :56-63.
- [16] 16. Wirasman PD, Machin A, Harumi J. D-Dimer Levels as a Predictor of Clinical Outcome and Mortality in Acute Ischemic Stroke Patients : A Systematic Review and Meta- Analysis. 2023;3(2):100-110.
- [17] 17. Gidday JM, Gasche YG, Copin Jc, et al. Leukocyte-derived matrix metalloproteinase-9 mediates blood-brain barrier breakdown and is proinflammatory after transient focal cerebral ischemia. 2026;63110:558-568. doi:10.1152/ajpheart.01275.2004.
- [18] 18. Shi Q, Cheng Q, Chen C. The Role of Autophagy in the Pathogenesis of Ischemic Stroke. Published online 2021:629-640. doi:10.2174/1570159X18666200729101913
- [19] 19. Mo Y, Sun Y yi, Liu K yong. Autophagy a nd infl ammation in ischemic stroke. Published online 2018. doi:10.4103/1673-5374.274331
- [20] 20. Shabkhizan R, Haiaty S, Moslehian MS, et al. The Beneficial and Adverse Effects of Autophagic Response to Caloric Restriction and Fasting. *Adv Nutr.* 2023;14(5):1211-1225. doi:10.1016/j.advnut.2023.07.006
- [21] 21. Reddy BL, Reddy VS, Saier MH. Health Benefits of Intermittent Fasting. *Microb Physiol.* 2024;34(1):142-152. doi:10.1159/000540068
- [22] 22. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. *Clinical Practice Guideline 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention , Detection , Evaluation , and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.*; 2018. doi:10.1161/HYP.0000000000000065