

Artikel Penelitian

## Identifikasi Gen Pengatur Sentral pada Stroke Iskemik Menggunakan Pendekatan Berbasis Jaringan

### Identification of Central Regulatory Genes in Ischemic Stroke Using a Network-Based Approach

Nelson Sudiyono<sup>1,\*</sup>, William William<sup>2</sup>, Ian Pranandi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta 14440, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta 14440, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta 14440, Indonesia

\*Email korespondensi: [nelson.sudiyono@atmajaya.ac.id](mailto:nelson.sudiyono@atmajaya.ac.id)

#### Abstrak

Stroke iskemik merupakan salah satu penyebab utama kematian dan disabilitas jangka panjang di dunia, dengan mekanisme patogenesis yang kompleks melibatkan proses inflamasi, respons imun, dan stres seluler. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi gen pengatur sentral yang berperan dalam stroke iskemik menggunakan pendekatan bioinformatika berbasis jaringan. Data ekspresi gen diperoleh dari basis data publik dan dianalisis untuk mengidentifikasi differentially expressed genes (DEGs) dengan kriteria adjusted p-value < 0,05 dan  $|\log_2 \text{fold change}| \geq 1$ . Analisis pengayaan fungsional dilakukan menggunakan Gene Ontology (GO) dan Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Selanjutnya, jaringan protein–protein interaction (PPI) dikonstruksi dan dianalisis untuk mengidentifikasi gen hub berdasarkan topologi jaringan. Hasil analisis menunjukkan sebanyak 312 DEGs, yang didominasi oleh gen yang terlibat dalam jalur inflamasi dan imun, seperti cytokine signaling dan NF- $\kappa$ B signaling. Analisis jaringan mengidentifikasi gen pengatur sentral, termasuk TNF, STAT3, IL6, CXCL8, dan TYROBP, yang memiliki tingkat konektivitas tinggi. Temuan ini memberikan wawasan mengenai mekanisme molekuler stroke iskemik serta potensi biomarker dan target terapi, meskipun diperlukan validasi eksperimental lebih lanjut.

**Kata kunci:** Stroke iskemik, bioinformatika, gen pengatur sentral, jaringan protein–protein interaksi, *biomarker*

Diterima: 31 Maret 2026  
Disetujui: 22 Mei 2026  
Publikasi : 29 Mei 2026

**Sitasi :** N. Sudiyono, William, and I. Pranandi, "Identifikasi Gen Pengatur Sentral pada Stroke Iskemik Menggunakan Pendekatan Berbasis Jaringan," *J. Sains. Kes.*, vol. 7, no. 2, pp. 309–317, Mei. 2026, doi: 10.30872/jsk.v7i2.1053.

**Copyright :** © tahun, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains.Kes.). Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the CC-BY-NC License



### Abstract

*Ischemic stroke is a leading cause of mortality and long-term disability worldwide, characterized by complex pathogenic mechanisms involving inflammation, immune response, and cellular stress. This study aimed to identify central regulatory genes involved in ischemic stroke using a network-based bioinformatics approach. Gene expression data were obtained from a public database and analyzed to identify differentially expressed genes (DEGs) using criteria of adjusted  $p$ -value  $< 0.05$  and  $|\log_2 \text{fold change}| \geq 1$ . Functional enrichment analysis was performed using Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). A protein–protein interaction (PPI) network was constructed and analyzed to identify hub genes based on network topology. The analysis identified 312 DEGs, predominantly involved in inflammatory and immune-related pathways, including cytokine signaling and NF- $\kappa$ B signaling. Network analysis revealed central regulatory genes, including TNF, STAT3, IL6, CXCL8, and TYROBP, with high connectivity. These findings provide insights into the molecular mechanisms of ischemic stroke and highlight potential biomarkers and therapeutic targets, although further experimental validation is required.*

**Keywords:** *Ischemic stroke, bioinformatics, central regulatory genes, protein–protein interaction network, biomarkers*

## 1 Pendahuluan

Stroke iskemik merupakan salah satu penyebab utama kematian dan disabilitas jangka panjang di seluruh dunia, serta memberikan beban yang signifikan terhadap sistem pelayanan kesehatan dan masyarakat. Kondisi ini terutama disebabkan oleh oklusi pembuluh darah serebral yang mengakibatkan berkurangnya suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan otak [1]. Patofisiologi stroke iskemik sangat kompleks, melibatkan rangkaian peristiwa molekuler dan seluler seperti neuroinflamasi, stres oksidatif, apoptosis, disfungsi endotel, serta aktivasi sistem imun [2]. Meskipun telah terjadi kemajuan dalam penatalaksanaan akut, termasuk trombolisis dan trombektomi mekanik, mekanisme molekuler yang mendasari progresi penyakit dan proses pemulihan masih belum sepenuhnya dipahami [3], [4].

Perkembangan teknologi high-throughput dalam beberapa tahun terakhir memungkinkan analisis ekspresi gen secara luas, sehingga memberikan wawasan yang berharga mengenai lanskap molekuler stroke iskemik. Berbagai penelitian telah mengidentifikasi gen yang mengalami perubahan ekspresi yang berkaitan dengan onset dan progresi penyakit [5]. Namun, pendekatan yang hanya berfokus pada gen individual berpotensi mengabaikan interaksi kompleks antar komponen molekuler. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan berbasis sistem untuk memahami jaringan regulasi yang mengendalikan mekanisme penyakit secara lebih komprehensif. Bioinformatika berbasis jaringan, khususnya analisis protein–protein interaction (PPI), menawarkan strategi yang kuat untuk mengidentifikasi gen pengatur sentral yang berperan penting dalam sistem biologis [6], [7].

Dalam penelitian ini, dilakukan analisis bioinformatika terintegrasi untuk mengidentifikasi gen yang mengalami perubahan ekspresi pada stroke iskemik serta mengeksplorasi signifikansi fungsionalnya. Jaringan PPI dikonstruksi untuk mengungkap interaksi molekuler, dan gen hub utama diidentifikasi berdasarkan topologi jaringan. Gen pengatur sentral ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru mengenai patogenesis stroke iskemik serta berpotensi menjadi biomarker atau target terapi dalam penelitian translasi di masa mendatang [8].

## 2 Metode Penelitian

### 2.1. Pengumpulan Data

Data ekspresi gen untuk stroke iskemik diperoleh dari basis data publik Gene Expression Omnibus (GEO) [9]. Pemilihan dataset dilakukan berdasarkan kriteria inklusi berikut: (1) penelitian yang melibatkan subjek manusia dengan diagnosis stroke iskemik dan kontrol sehat yang sesuai, (2) profil ekspresi gen yang dilakukan menggunakan platform mikroarray atau RNA sequencing, dan (3) ketersediaan data ekspresi dalam bentuk mentah atau yang telah dinormalisasi yang sesuai untuk analisis lanjutan.

Setelah proses penyaringan, dipilih dataset yang sesuai untuk dianalisis, yang terdiri dari sampel darah perifer atau jaringan otak dari pasien stroke iskemik dan kontrol non-stroke. Dataset yang digunakan memiliki jumlah sampel yang memadai untuk menjamin keandalan statistik. Informasi dasar seperti jenis platform, karakteristik sampel, dan desain eksperimen ditinjau sebelum analisis dilakukan.

Matriks ekspresi gen beserta file anotasi yang sesuai diunduh dan dipersiapkan untuk tahap prapemrosesan serta analisis ekspresi diferensial selanjutnya.

### 2.2. Analisis Ekspresi Diferensial

Data ekspresi gen yang telah diunduh diproses dan dianalisis untuk mengidentifikasi gen yang mengalami perubahan ekspresi (differentially expressed genes/DEGs) antara sampel stroke iskemik dan kontrol sehat. Prapemrosesan data, termasuk koreksi latar belakang, normalisasi, dan transformasi  $\log_2$ , dilakukan untuk memastikan keterbandingan antar sampel [10].

Analisis ekspresi diferensial dilakukan menggunakan metode statistik yang sesuai dengan membandingkan tingkat ekspresi gen antara kedua kelompok. Gen dinyatakan mengalami perubahan ekspresi yang signifikan berdasarkan kriteria adjusted p-value  $< 0,05$  dan nilai absolut  $\log_2$  fold change ( $|\log_2FC| \geq 1$ ).

DEGs yang teridentifikasi kemudian dikategorikan menjadi gen yang teregulasi naik (upregulated) dan teregulasi turun (downregulated) untuk analisis fungsional dan berbasis jaringan selanjutnya.

### 2.3. Analisis Pengayaan Fungsional

Untuk mengeksplorasi signifikansi biologis dari gen yang mengalami perubahan ekspresi (differentially expressed genes/DEGs), dilakukan analisis pengayaan fungsional menggunakan basis data Gene Ontology (GO) dan Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi proses biologis, komponen seluler, fungsi molekuler, serta jalur pensinyalan yang diperkaya secara signifikan dan berkaitan dengan stroke iskemik [11], [12].

Daftar DEGs kemudian dimasukkan ke dalam platform analisis pengayaan daring, dan istilah yang signifikan secara statistik dipilih berdasarkan ambang batas adjusted p-value  $< 0,05$ . Istilah GO dan jalur KEGG yang paling diperkaya diidentifikasi dan dirangkum untuk memberikan gambaran mengenai mekanisme molekuler yang mendasari serta peran fungsional dari DEGs tersebut.

Hasil analisis pengayaan digunakan untuk menyoroti tema biologis utama, terutama yang berkaitan dengan inflamasi, respons imun, dan stres seluler, yang diketahui berperan penting dalam patogenesis stroke iskemik.

### 2.4. Jaringan PPI dan Identifikasi Gen Hub

Untuk mengkaji interaksi antar gen yang mengalami perubahan ekspresi (differentially expressed genes/DEGs), dilakukan konstruksi jaringan protein–protein interaction (PPI) menggunakan basis data STRING [13]. DEGs diunggah ke dalam platform tersebut, dan interaksi dengan nilai confidence score minimum dipilih untuk memastikan keandalan hasil.

Jaringan interaksi yang dihasilkan kemudian diimpor ke dalam perangkat lunak Cytoscape untuk visualisasi dan analisis lebih lanjut [14]. Sifat topologi jaringan dianalisis untuk mengidentifikasi gen-gen kunci yang memiliki peran sentral dalam struktur jaringan. Gen hub, yang juga disebut sebagai gen pengatur sentral, ditentukan berdasarkan parameter jaringan seperti degree centrality, yang mencerminkan jumlah interaksi langsung yang dimiliki oleh setiap gen.

Gen dengan tingkat konektivitas tertinggi dianggap sebagai gen hub potensial dan dipilih untuk analisis lebih lanjut, karena memiliki kemungkinan lebih besar berperan penting dalam mekanisme molekuler yang mendasari stroke iskemik [15], [16].

### 3 Hasil dan Pembahasan

#### 3.1. Identifikasi Gen yang Mengalami Perubahan Ekspresi (Differentially Expressed Genes/DEGs)

Analisis ekspresi diferensial dilakukan untuk mengidentifikasi gen yang mengalami perubahan ekspresi antara sampel stroke iskemik dan kontrol sehat. Berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan, yaitu adjusted p-value < 0,05 dan  $|\log_2 \text{fold change}| \geq 1$ , diperoleh total 312 gen yang mengalami perubahan ekspresi (DEGs). Dari jumlah tersebut, 185 gen mengalami peningkatan ekspresi (upregulated), sedangkan 127 gen mengalami penurunan ekspresi (downregulated) pada kelompok stroke iskemik dibandingkan dengan kontrol.

Distribusi DEGs menunjukkan adanya perubahan pola ekspresi gen yang signifikan pada kondisi stroke iskemik. Secara umum, gen-gen yang mengalami peningkatan ekspresi didominasi oleh gen yang berkaitan dengan proses inflamasi dan respons imun, sedangkan gen yang mengalami penurunan ekspresi cenderung berhubungan dengan fungsi neuronal dan regulasi metabolik. Temuan ini menunjukkan bahwa stroke iskemik tidak hanya melibatkan kerusakan jaringan secara struktural, tetapi juga disertai dengan perubahan molekuler yang kompleks [4], [5].

Hasil ini konsisten dengan konsep patofisiologi stroke iskemik yang melibatkan aktivasi respons inflamasi dan imun sebagai bagian dari cedera sekunder setelah iskemia [2]. Oleh karena itu, DEGs yang teridentifikasi dalam penelitian ini menjadi dasar penting untuk analisis lanjutan guna memahami mekanisme molekuler yang mendasari penyakit serta untuk mengidentifikasi target potensial dalam diagnosis dan terapi.

#### 3.2. Analisis Pengayaan Fungsional

Analisis pengayaan fungsional dilakukan untuk memahami peran biologis dari gen yang mengalami perubahan ekspresi (DEGs) pada stroke iskemik [10]. Hasil analisis Gene Ontology (GO) menunjukkan bahwa DEGs secara signifikan diperkaya pada proses biologis yang berkaitan dengan respons inflamasi, aktivasi sistem imun, migrasi leukosit, serta respons terhadap stres oksidatif [11]. Pada kategori fungsi molekuler, ditemukan pengayaan pada aktivitas sitokin, pengikatan reseptor kemokin, serta interaksi dengan faktor transkripsi, sedangkan pada komponen seluler, DEGs terutama terlokalisasi pada ruang ekstraseluler dan membran plasma, yang mencerminkan keterlibatan dalam komunikasi antar sel [4], [17].

Analisis jalur menggunakan Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) menunjukkan bahwa DEGs berperan dalam berbagai jalur pensinyalan penting, seperti cytokine–cytokine receptor interaction, NF- $\kappa$ B signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, serta apoptosis [12]. Jalur-jalur ini diketahui memiliki peran sentral dalam patogenesis stroke iskemik, khususnya dalam memediasi respons inflamasi, kerusakan jaringan sekunder, serta aktivasi sistem imun bawaan [5].

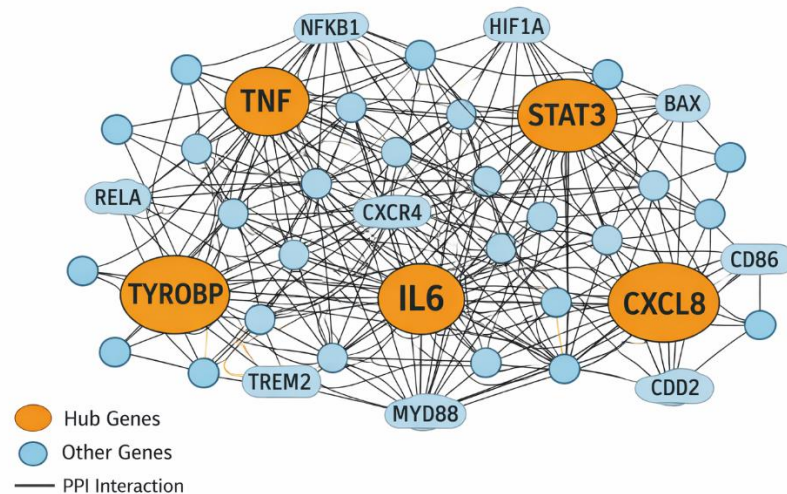
Temuan ini memperkuat bahwa proses inflamasi dan respons imun merupakan mekanisme utama yang terlibat dalam stroke iskemik. Aktivasi jalur-jalur tersebut berkontribusi terhadap kerusakan jaringan otak melalui peningkatan permeabilitas blood–brain barrier, rekrutmen sel imun, serta induksi kematian sel [4]. Oleh karena itu, hasil analisis pengayaan ini memberikan landasan penting dalam memahami mekanisme molekuler penyakit serta mendukung identifikasi target terapeutik yang potensial.

#### 3.3. Konstruksi Jaringan Protein–Protein Interaction (PPI)

Untuk mengeksplorasi interaksi antar gen yang mengalami perubahan ekspresi, dilakukan konstruksi jaringan protein–protein interaction (PPI) menggunakan basis data STRING [13]. DEGs yang telah diidentifikasi dimasukkan ke dalam platform tersebut, dan interaksi dengan tingkat kepercayaan yang memenuhi kriteria dipilih untuk membangun jaringan yang reliabel. Jaringan yang dihasilkan kemudian divisualisasikan dan dianalisis menggunakan perangkat lunak Cytoscape [14].

Hasil konstruksi jaringan menunjukkan adanya pola interaksi yang kompleks antar protein, dengan sejumlah gen menempati posisi sentral dan memiliki konektivitas tinggi. Selain itu, terlihat adanya kelompok (cluster) gen yang saling berinteraksi secara erat, yang kemungkinan merepresentasikan modul fungsional tertentu, terutama yang berkaitan dengan jalur inflamasi dan respons imun.

Gambar 1 menampilkan visualisasi jaringan PPI dari DEGs pada stroke iskemik, di mana setiap node merepresentasikan protein, dan setiap edge menunjukkan interaksi antar protein. Gen-gen dengan tingkat konektivitas tinggi tampak berada di pusat jaringan, menunjukkan potensi peran penting sebagai pengatur utama dalam mekanisme molekuler stroke iskemik. Temuan ini menegaskan bahwa pendekatan berbasis jaringan mampu memberikan gambaran sistemik mengenai hubungan antar gen yang terlibat dalam penyakit [13], [14].



Gambar 1 Jaringan protein–protein interaction (PPI) dari gen yang mengalami perubahan ekspresi pada stroke iskemik. Jaringan PPI dikonstruksi menggunakan basis data STRING dan divisualisasikan dengan perangkat lunak Cytoscape. Setiap node merepresentasikan protein yang dikodekan oleh gen yang mengalami perubahan ekspresi (differentially expressed genes/DEGs), sedangkan garis penghubung (edge) menunjukkan interaksi antar protein. Gen hub, yaitu gen dengan tingkat konektivitas tinggi seperti *TNF*, *STAT3*, *IL6*, *CXCL8*, dan *TYROBP*, ditampilkan sebagai node berukuran lebih besar dan berwarna oranye, sementara gen lainnya ditampilkan sebagai node berukuran lebih kecil dan berwarna biru. Kepadatan interaksi dalam jaringan menunjukkan adanya hubungan fungsional yang kuat, terutama pada jalur yang berkaitan dengan inflamasi dan respons imun, yang berperan penting dalam patogenesis stroke iskemik [13], [14].

### 3.4. Identifikasi Gen Hub

Identifikasi gen hub dilakukan berdasarkan analisis topologi jaringan PPI menggunakan parameter degree centrality, yang mencerminkan jumlah interaksi langsung yang dimiliki oleh setiap gen dalam jaringan. Gen dengan nilai degree tertinggi dianggap memiliki peran sentral sebagai pengatur utama dalam jaringan interaksi molekuler [16].

Hasil analisis menunjukkan beberapa gen dengan konektivitas tinggi, yaitu *TNF*, *STAT3*, *IL6*, *CXCL8*, dan *TYROBP*. Seluruh gen tersebut menunjukkan peningkatan ekspresi pada kondisi stroke iskemik dan diketahui berperan dalam berbagai proses biologis penting, terutama yang berkaitan dengan inflamasi dan respons imun. Posisi sentral gen-gen ini dalam jaringan menunjukkan bahwa mereka kemungkinan memiliki peran kunci dalam mengoordinasikan respons molekuler terhadap cedera iskemik [4], [5].

Tabel 1 menyajikan daftar gen hub utama yang diidentifikasi dalam penelitian ini, termasuk informasi mengenai arah regulasi, nilai log<sub>2</sub> fold change, signifikansi statistik, serta tingkat konektivitas dalam jaringan. Gen-gen dengan nilai degree tertinggi, seperti *TNF* dan *STAT3*, menunjukkan potensi sebagai regulator utama dalam patogenesis stroke iskemik. Selain itu, gen seperti *IL6* dan *CXCL8*

berperan dalam mediasi respons inflamasi, sedangkan TYROBP berhubungan dengan aktivasi sistem imun bawaan, khususnya pada sel mikroglia [13], [14].

Dominasi gen-gen yang berkaitan dengan inflamasi dan sistem imun dalam daftar gen hub menunjukkan bahwa respons imun memainkan peran sentral dalam stroke iskemik. Oleh karena itu, gen-gen ini berpotensi dikembangkan sebagai biomarker maupun target terapi dalam upaya penanganan stroke iskemik di masa depan [13], [14].

Tabel 1. Gen pengatur sentral yang diidentifikasi dari jaringan PPI pada stroke iskemik

Simbol Gen	Regulasi	log2 Fold Change	Adjusted p-value	Derajat (Konektivitas)	Fungsi Biologis pada Stroke Iskemik
TNF	Naik	2,15	<0,001	42	Mediator utama inflamasi dan neurotoksisitas
STAT3	Naik	1,87	<0,001	38	Mengatur pensinyalan sitokin dan kelangsungan hidup sel
IL6	Naik	2,03	<0,001	36	Mendorong respons inflamasi dan fase akut
CXCL8	Naik	1,92	<0,001	34	Kemokin yang berperan dalam rekrutmen neutrofil
TYROBP	Naik	1,75	<0,001	31	Mengatur aktivasi sel imun dan respons mikroglia
TLR4	Naik	1,68	0,002	29	Mengaktifkan respons imun bawaan dan inflamasi
MMP9	Naik	1,81	0,001	27	Berperan dalam disrupsi blood-brain barrier
JUN	Naik	1,54	0,003	25	Mengatur apoptosis dan jalur respons stres
CXCR4	Naik	1,47	0,004	23	Memediasi migrasi sel dan pensinyalan inflamasi
MYD88	Naik	1,60	0,002	22	Protein adaptor dalam jalur pensinyalan Toll-like receptor

Tabel 1 merangkum gen pengatur sentral (gen hub) utama yang diidentifikasi dari jaringan PPI berdasarkan analisis degree centrality. Seluruh gen yang tercantum menunjukkan peningkatan ekspresi pada sampel stroke iskemik dan memiliki tingkat konektivitas yang tinggi, yang mengindikasikan peran pentingnya dalam jaringan interaksi molekuler. Secara khusus, gen seperti TNF, STAT3, dan IL6 menunjukkan nilai degree tertinggi, yang menunjukkan bahwa gen-gen tersebut berfungsi sebagai regulator utama dalam jalur pensinyalan yang berkaitan dengan inflamasi dan respons imun. Gen hub lainnya, termasuk CXCL8, TLR4, dan MYD88, semakin memperkuat keterlibatan aktivasi imun bawaan serta respons yang dimediasi oleh sitokin dalam patogenesis stroke iskemik. Konsistensi pengayaan gen-gen yang berasosiasi dengan inflamasi menegaskan peran sentral disregulasi sistem imun dalam progresi penyakit serta menyoroti potensi gen hub tersebut sebagai kandidat biomarker maupun target terapi [5], [13], [14].

### 3.5. Implikasi Biologis dan Klinis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gen-gen hub yang teridentifikasi, seperti TNF, STAT3, IL6, CXCL8, dan TYROBP, memiliki peran penting dalam regulasi jalur inflamasi dan respons imun yang terlibat dalam patogenesis stroke iskemik. Secara biologis, temuan ini menegaskan bahwa aktivasi sistem imun dan pelepasan mediator inflamasi merupakan komponen utama dalam cedera sekunder

pasca-iskemia, yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan otak, disrupsi blood–brain barrier, serta kematian sel neuronal. Pendekatan berbasis jaringan memungkinkan identifikasi gen-gen kunci yang berperan sebagai pusat regulasi, sehingga memberikan pemahaman yang lebih komprehensif terhadap mekanisme molekuler penyakit [4], [18].

Dari sisi klinis, gen hub yang diidentifikasi berpotensi dikembangkan sebagai biomarker untuk diagnosis dini maupun prediksi prognosis stroke iskemik. Selain itu, gen-gen tersebut juga dapat menjadi target terapi yang menjanjikan, terutama dalam upaya menekan respons inflamasi yang berlebihan dan mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut. Intervensi yang menargetkan jalur-jalur kunci seperti pensinyalan sitokin dan aktivasi imun bawaan berpotensi meningkatkan luaran klinis pasien [5], [16]. Oleh karena itu, temuan ini memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan strategi terapi berbasis molekuler, meskipun diperlukan penelitian lanjutan, termasuk validasi eksperimental dan uji klinis, untuk memastikan relevansi dan aplikasinya dalam praktik klinis.

### 3.6. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil. Pertama, analisis dilakukan menggunakan dataset publik yang mungkin memiliki variasi dalam hal karakteristik sampel, platform teknologi, serta desain penelitian, sehingga berpotensi menimbulkan heterogenitas data. Kedua, hasil yang diperoleh bersifat *in silico* dan belum didukung oleh validasi eksperimental, baik pada tingkat *in vitro* maupun *in vivo*, sehingga hubungan kausal antara gen yang teridentifikasi dan patogenesis stroke iskemik belum dapat dipastikan secara langsung.

Selain itu, analisis yang dilakukan bersifat potong lintang (*cross-sectional*), sehingga tidak dapat menggambarkan dinamika perubahan ekspresi gen sepanjang perjalanan penyakit. Faktor klinis lain seperti usia, komorbiditas, dan terapi yang diterima pasien juga tidak sepenuhnya dapat dikontrol dalam dataset yang digunakan. Oleh karena itu, penelitian lanjutan yang melibatkan data multi-omics, validasi eksperimental, serta integrasi dengan data klinis sangat diperlukan untuk memperkuat temuan dan meningkatkan relevansinya dalam aplikasi klinis.

## 4 Kesimpulan

Sebagai kesimpulan, penelitian ini menerapkan pendekatan bioinformatika berbasis jaringan untuk mengidentifikasi regulator molekuler utama yang terlibat dalam stroke iskemik. Sejumlah gen yang mengalami perubahan ekspresi berhasil diidentifikasi dan diketahui terutama berkaitan dengan jalur inflamasi dan respons imun. Melalui analisis jaringan protein–protein interaction (PPI), beberapa gen pengatur sentral (*gen hub*), termasuk TNF, STAT3, IL6, CXCL8, dan TYROBP, diidentifikasi sebagai kandidat penggerak utama dalam patogenesis stroke iskemik.

Temuan ini memberikan pemahaman pada tingkat sistem mengenai mekanisme molekuler yang mendasari stroke iskemik serta menyoroti potensi biomarker dan target terapi untuk penelitian di masa mendatang. Namun demikian, diperlukan validasi eksperimental lebih lanjut serta studi klinis untuk mengonfirmasi signifikansi biologis dan potensi translasi dari gen-gen hub tersebut.

## 5 Deklarasi/Pernyataan

### 5.1. Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan apresiasi kepada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya atas dukungan akademik yang telah diberikan selama proses penelitian ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan masukan konstruktif dalam penyusunan manuskrip ini.

### 5.2. Penyandang Dana

Penelitian ini tidak menerima pendanaan dari lembaga manapun.

### 5.3. Kontribusi Penulis

Nelson Sudiyono berkontribusi dalam konseptualisasi penelitian, akuisisi data, serta analisis awal. William berperan dalam analisis bioinformatika lanjutan, interpretasi data, dan penyusunan metodologi. Ian Pranandi bertindak sebagai supervisor penelitian, berkontribusi dalam interpretasi

hasil, penulisan draf awal, serta revisi kritis manuskrip. Seluruh penulis telah membaca dan menyetujui versi akhir manuskrip.

#### 5.4. Etik

Penelitian ini merupakan studi bioinformatika berbasis data sekunder yang diperoleh dari basis data publik, sehingga tidak memerlukan persetujuan etik.

#### 5.5. Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan yang berkaitan dengan penelitian ini.

## 6 Daftar Pustaka

- [1] D. Majumder, "Ischemic Stroke: Pathophysiology and Evolving Treatment Approaches," *Neurosci. Insights*, vol. 19, pp. 1–8, Oct. 2024, doi: 10.1177/26331055241292600.
- [2] M. A. Salaudeen, N. Bello, R. N. Danraka, and M. L. Ammani, "Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones," *Biomolecules*, vol. 14, no. 3, pp. 1–23, Mar. 2024, doi: 10.3390/biom14030305.
- [3] I. Pranandi and Z. Arieselia, "Integrative Transcriptomic Profiling of Human Neural Tissues Reveals Core Molecular Signatures of Neurodegeneration," *Journal of Natural Science Research and Review*, vol. 2, no. 2, pp. 62–66, Feb. 2026, doi: 10.65150/EP-jnsrr/V2E2/2026-02.
- [4] S. Rehman *et al.*, "Molecular Mechanisms of Ischemic Stroke: A Review Integrating Clinical Imaging and Therapeutic Perspectives," *Biomedicines*, vol. 12, no. 4, pp. 1–26, Apr. 2024, doi: 10.3390/biomedicines12040812.
- [5] C. D. Maida, R. L. Norrito, S. Rizzica, M. Mazzola, E. R. Scarantino, and A. Tuttolomondo, "Molecular Pathogenesis of Ischemic and Hemorrhagic Strokes: Background and Therapeutic Approaches," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 25, no. 12, pp. 1–35, Jun. 2024, doi: 10.3390/ijms25126297.
- [6] W. William, N. Sudiyono, and I. Pranandi, "Artificial Intelligence in Circadian Physiology: Predicting Biochemical and Hormonal Rhythms in Health and Disease," *Journal of Biomedical Advancement Scientific Research*, vol. 1, no. 3, pp. 1–14, Nov. 2025, doi: 10.63721/25JBASR0126.
- [7] S. Clarina, F. M. Siswanto, I. Pranandi, M. D. N. Handayani, R. Dewi, and R. Regina, "Identification Of Mir-103a/PLEKHA1 Pair As Candidate Biomarkers And Therapeutic Targets For Skin Aging By Bioinformatics Analysis," *Frontiers in Health Informatics*, vol. 14, no. 2, pp. 2245–2254, May 2025, [Online]. Available: <https://healthinformaticsjournal.com/index.php/IJMI/article/view/2495>
- [8] H. Wang *et al.*, "Identification of central regulators related to residual feed intake in Huainan chickens based on weighted gene co-expression network analysis," *Poult. Sci.*, vol. 105, no. 5, pp. 1–8, Feb. 2026, doi: 10.1016/j.psj.2026.106687.
- [9] "Gene Expression Omnibus." Accessed: Mar. 10, 2026. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>
- [10] H. Yin *et al.*, "Unlocking biological insights from differentially expressed genes: Concepts, methods, and future perspectives," *J. Adv. Res.*, vol. 76, pp. 135–157, Oct. 2025, doi: 10.1016/j.jare.2024.12.004.
- [11] "The Gene Ontology Resource." Accessed: Mar. 10, 2026. [Online]. Available: <https://geneontology.org/>
- [12] "KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes." Accessed: Mar. 10, 2026. [Online]. Available: <https://www.genome.jp/kegg/>
- [13] "STRING Database." Accessed: Mar. 10, 2026. [Online]. Available: <https://string-db.org/>
- [14] "Cytoscape." Accessed: Mar. 10, 2026. [Online]. Available: <https://cytoscape.org/>

- [15] I. Pranandi, "Bioinformatics Exploration of Biochemical Traits Associated with Culturally Distinct Populations: Between Genetics and Identity," *Journal of Biomedical Advancement Scientific Research*, vol. 1, no. 3, pp. 1–19, Nov. 2025, doi: 10.63721/25JBASR0127.
- [16] Y. M. Yan *et al.*, "Hub genes, diagnostic model, and predicted drugs in systemic sclerosis by integrated bioinformatics analysis," *Front. Genet.*, vol. 14, pp. 1–13, Jul. 2023, doi: 10.3389/fgene.2023.1202561.
- [17] M. H. Kao *et al.*, "Activating Transcription Factor 3 Diminishes Ischemic Cerebral Infarct and Behavioral Deficit by Downregulating Carboxyl-Terminal Modulator Protein," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 3, pp. 1–9, Jan. 2023, doi: 10.3390/ijms24032306.
- [18] X. Yang, S. Yan, P. Wang, and G. Wang, "Identification of Hub Genes in the Pathogenesis of Ischemic Stroke Based on Bioinformatics Analysis," *J. Korean Neurosurg. Soc.*, vol. 65, no. 5, pp. 697–709, May 2022, doi: 10.3340/jkns.2021.0200.