



TINJAUAN PUSTAKA—LITERATURE REVIEW

Gut-Brain Connection : Peran Mikrobiota Usus dalam Mencegah Stroke

Baiq Annisa Pratiwi¹, Putu Diah Ananda Putri Atmaja¹, Qurrata'yuni Pratiwi¹, Ilsa Hunaifi^{2*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

²Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram – RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

***Korespondensi:**

ilsahunaifi@gmail.com

Abstrak

Stroke merupakan penyakit penyebab kematian terbanyak kedua di dunia dan peringkat ketiga terbanyak sebagai penyebab kecacatan. Stroke tidak hanya berdampak pada bidang kesehatan, tetapi dapat mempengaruhi bidang sosial, fisik, dan psikologis karena penurunan kualitas hidup penderita dan bidang ekonomi karena memerlukan biaya yang besar dalam perawatannya. Hingga saat ini penanganan stroke masih terpusat dalam pengobatan dan rehabilitasi, diperlukan upaya promotif dan preventif dalam penanganan stroke. Beberapa studi menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara mikrobiota usus dan sistem saraf yang disebut *Gut-Brain Connection* atau *Gut-Brain Axis* (GBA). Mikrobiota usus memiliki peranan penting dalam GBA. Menjaga keseimbangan mikrobiota usus merupakan salah satu cara dalam mencegah terjadinya stroke, melalui komunikasi dua arah baik secara neuronal atau non-neuronal yang terjadi antara otak dan usus.

Kata Kunci: *Gut-Brain Connection, Gut-Brain Axis, Mikrobiota Usus, Stroke*

PENDAHULUAN

Stroke menduduki peringkat kedua sebagai penyebab kematian utama dengan angka kematian tahunan sekitar 5,5 juta dan peringkat ketiga sebagai penyebab disabilitas di dunia.^{1,2} Secara global 70% kejadian stroke menyebabkan kematian dan 87% stroke menyebabkan disabilitas atau kecacatan di negara berpenghasilan rendah dan menengah.² Selama dekade ini kejadian stroke mengalami penurunan sebesar 43% di negara-negara berpenghasilan tinggi, sedangkan di negara berpenghasilan rendah dan menengah kejadian stroke mengalami peningkatan 2 kali lipat. Di negara berpenghasilan rendah dan menengah jika dibandingkan dengan negara berpenghasilan tinggi rata-rata stroke terjadi 15 tahun lebih awal yaitu pada puncak usia produktif.² Stroke menjadi masalah kesehatan serius di Asia, insiden kejadian stroke di Asia mencapai 116-483/100.000 penduduk per tahun, hal ini tentu bervariasi di setiap negaranya dimana insiden terendah sebanyak 43.3/100.000 penduduk per tahun di Jepang dan insiden terbanyak yaitu 222.6/100.000 penduduk per tahun di Mongolia kemudian disusul oleh Indonesia dengan insiden sebanyak 193.3/100.000

penduduk per tahun.³ Indonesia menduduki peringkat kedua negara dengan insiden stroke tertinggi di Asia.³ Pada tahun 2018 berdasarkan diagnosis dokter, prevalensi penyakit stroke di Indonesia pada penduduk berumur diatas 15 tahun adalah sebesar 10,9% dan diperkirakan sebanyak 2.120.362 orang Indonesia menderita penyakit stroke.⁴

Sebagai penyebab kematian terbanyak kedua di dunia, tentunya stroke akan memberikan dampak yang signifikan tidak hanya pada aspek kesehatan tetapi juga pada aspek ekonomi, sosial, fisik, dan psikologi. Di Indonesia pada tahun 2019 biaya rata-rata per kapita untuk pasien stroke adalah \$135,55 per hari perawatan (3,88% dari PDB per kapita), beban ekonomi yang cukup besar membuat stroke memerlukan perhatian lebih dalam pencegahan primer dan sekunder serta deteksi dini dari penyakit stroke.³ Modifikasi faktor risiko merupakan salah satu cara pengendalian penyakit stroke karena 74.2% faktor risiko stroke merupakan faktor risiko yang berkaitan dengan gaya hidup yang dapat dimodifikasi.³ Menjaga keseimbangan mikrobiota usus merupakan salah satu cara dalam mencegah terjadinya stroke, melalui *Gut-Brain Connection* atau *Gut-Brain Axis*



(GBA) mikrobiota usus dapat mempengaruhi fungsi dan pensinyalan di otak. Hubungan ini dapat dimanfaatkan sebagai upaya pencegahan stroke.

STROKE

Stroke adalah manifestasi klinis dari gangguan fungsi otak, baik fokal maupun global (menyeluruh), yang berlangsung cepat, berlangsung lebih dari 24 jam atau sampai menyebabkan kematian, tanpa penyebab lain selain gangguan vaskuler.⁵ Stroke disebabkan oleh gangguan vaskular seperti trombosis, aterosklerosis, transient iskemik, emboli, perdarahan hipertensi, ruptur dan sakular aneurisma atau malformasi arterivena, arteritis, tromboflebitis serebral, kelainan hematologi, trauma atau kerusakan karotis dan arteri basilar, angiopati amiloid, kerusakan aneurisma aorta, dan komplikasi angiografi.⁶ Stroke dapat dibagi menjadi dua jenis yaitu stroke non-hemoragik (iskemik) dan hemoragik. Stroke non-hemoragik (iskemik) terjadi pada 85% kejadian stroke, disebabkan oleh trombosis atau stenosis pada pembuluh darah besar atau pembuluh darah kecil, hal ini akan menyebabkan terjadi peningkatan resistensi vaskuler dan kemudian penurunan dari tekanan perfusi sehingga terjadi iskemik dan perluasan daerah iskemik.⁷ Stroke hemoragik disebabkan karena pecahnya pembuluh darah di otak yang didahului oleh kerusakan dinding pembuluh darah kecil di otak akibat hipertensi. Pecahnya pembuluh darah dapat disebabkan oleh peningkatan tekanan darah yang mendadak. Pada hipertensi kronik dapat terjadi aneurisma pembuluh darah yang akan menyebabkan terjadinya turbulensi aliran darah dan terbentuknya nekrosis fibrinoid.⁸

GUT BRAIN CONNECTION

Gut-Brain Connection atau *Gut-Brain Axis* (GBA) merupakan sinyal biokimia yang terjadi antara saluran pencernaan dan sistem saraf pusat (SSP). Sumbu ini mengacu pada komunikasi dua arah antara sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf enterik, yang menghubungkan pusat emosional dan kognitif otak dengan fungsi usus perifer.⁹ Pensinyalan antara usus dan otak terjadi baik dengan mekanisme neuronal ataupun non-neuronal antara sistem saraf pusat dan sistem

saraf enterik.^{10,11} Pensinyalan *top-down* (otak ke usus) melalui saraf simpatik dan parasimpatik atau secara tidak langsung melalui sistem saraf enterik, pensinyalan ini akan mempengaruhi motilitas usus, permeabilitas usus, keragaman mikrobiota, dan aktivasi sel imun residen. Selain melalui saraf, aksis hipotalamus pituitari adrenal (HPA) juga memiliki peran penting dalam merespon stress.^{10,11}

Pensinyalan *bottom-up* (usus ke otak) melalui beberapa mekanisme berbeda seperti saraf vagus, endotoksin imunogenik dari mikrobiota, dan rangsangan akibat pelepasan metabolit oleh mikroba. Pertama, melalui saraf vagus terjadi pensinyalan dua arah dengan serat aferen (80%) dan serat eferen (20%). Serat aferen dapat dirangsang oleh senyawa mikrobial dan metabolit yang dilepaskan sel enteroendokrin epitel usus seperti hormon, GABA, serotonin, melatonin, histamin, asetilkolin, kolesistokin, *glukagon like peptida-1* (GLP-1) dan peptida YY.^{11,12,13} Stimulasi ini akan memberikan sinyal ke seluruh otak termasuk ke hipotalamus yang meregulasi sekresi hipofisis dan nukleus traktus solitarius.¹² Kedua, melalui endotoksin imunogenik dari mikrobiota seperti lipopolisakarida (LPS) yang dapat menyebabkan peradangan saraf baik secara langsung maupun tidak langsung melalui aktivasi perifer.¹² Ketiga, rangsangan akibat pelepasan metabolit oleh mikrobiota seperti neurotransmitter, asam lemak rantai pendek/ *short chain fatty acids* (SCFA), *indoles*, dan asam empedu masuk kedalam darah dan dapat mempengaruhi fungsi saraf, mikroglia, astrosit, dan sawar darah otak/ *blood brain barrier* (BBB).¹² Mikrobiota tidak hanya menghasilkan neurotransmitter yang akan mempengaruhi inang tetapi dapat juga mempengaruhi metabolisme, proliferasi, dan virulensi bakteri.

GBA berperan dalam memantau dan mengintegrasikan fungsi usus, menghubungkan pusat emosional dan kognitif otak dengan fungsi dan mekanisme usus perifer (aktivitas kekebalan, permeabilitas usus, refleks enterik, dan pensinyalan enteroendokrin).^{10,14} Hubungan GBA dengan Axis HPA yang merupakan pusat dari *axis eferen stress* akan mengkoordinasikan respon adaptif mikrobiota terhadap segala jenis stressor. Dalam merespon stress akan terjadi aktivasi



kaskade berikut : hipotalamus mensekresikan *corticotropin-releasing factor* (CRF) yang akan menstimulasi pelepasan *adenocorticotropic hormone* (ACTH) oleh kelenjar pituitari yang selanjutnya menyebabkan pelepasan hormon kortisol oleh kelenjar adrenal dan selanjutnya akan mempengaruhi otak. Hubungan ini memungkinkan otak untuk mempengaruhi aktivitas sel efektor fungsional usus, seperti sel imun, sel epitel, neuron enterik, sel otot polos, dan sel interstitial dari sel Cajal dan sel enterochromaffin.¹¹

MIKROBIOTA USUS

Mikrobiota usus memiliki peran penting dalam regulasi homeostasis intestinal dan ekstraintestinal. Bukti ilmiah berbasis model eksperimental maupun model manusia menunjukkan bahwa mikrobiota saluran cerna mempunyai peran dalam regulasi fungsi otak dan perilaku, yang terbukti dari berbagai riset dimana komposisi dan fungsi dari beberapa mikrobiota dikaitkan dengan berbagai gangguan tumbuh kembang. Hal tersebut memperkuat pendapat tentang sebuah konsep *microbiota-gut-brain axis* dan peranannya sebagai “penjaga” kesehatan dan kualitas otak.² Mikrobiota usus berperan dalam regulasi neuro-fisiologi perkembangan otak dan perilaku melalui beberapa jalur utama, yaitu: imunologi, endokrin, dan neural.⁷ Komunikasi antara saluran cerna dan otak tersebut berlangsung dengan dua arah. Perubahan yang terjadi pada mikrobiota usus akan memengaruhi regulasi fungsi otak dan perilaku, sebaliknya perubahan pada pusat emosional dan kognitif otak akan menyebabkan perubahan pada komposisi mikrobiota usus.⁸ Dengan adanya hubungan antara perubahan komposisi mikrobiota usus dan gangguan fungsi regulasi otak, maka homeostasis mikrobiota usus yang sehat sangat diperlukan untuk mendukung regulasi normal dari *microbiota-gut-brain axis*.^{9,10}

Berbagai bukti ilmiah menunjukkan bahwa mikrobiota saluran cerna berperan secara fungsional tidak hanya terbatas di dalam saluran cerna saja, tetapi juga mempunyai peran ekstra-intestinal. Peran tersebut dapat melibatkan berbagai organ untuk berbagai kondisi atau penyakit tertentu meliputi organ otak, paru, liver, kulit, jaringan lemak, dan sebagainya.¹¹ Dalam hal

tumbuh kembang, mikrobiota usus berperan penting dalam mekanisme pertumbuhan badan (seperti malnutrisi dan obesitas) dan perkembangan otak dengan berbagai jenis gangguannya (autisme, gangguan kecemasan, stroke, dsb).^{12,13}

Berbagai penelitian sudah membuktikan bahwa gangguan pembentukan komposisi mikrobiota saluran cerna berdampak pada perkembangan otak yang dapat mengakibatkan gangguan motorik, sosial-emosi, dan perkembangan kognitif. Faktor-faktor yang memengaruhi komposisi mikrobiota saluran cerna harus diperhatikan, seperti: kondisi stres, penggunaan antibiotik, kelahiran bayi dengan operasi SC, serta penggunaan susu formula pada bayi.^{14,15} Kondisi stres dapat memicu perubahan komposisi mikrobiota saluran cerna yang sangat berkaitan dengan peningkatan produksi berbagai sitokin proinflamasi (seperti IL-6) dan dapat mengakibatkan kerusakan pada otak yang sedang berkembang, menghambat pembentukan white matter, dan mengganggu plastisitas otak, yang dalam jangka panjang dapat menimbulkan berbagai gangguan perkembangan terutama pada anak di usia dini.¹⁶

PERANAN MIKROBIOTA USUS DALAM PENCEGAHAN STROKE

GBA berperan dalam memantau dan mengintegrasikan fungsi usus, menghubungkan pusat emosional dan kognitif otak dengan fungsi dan mekanisme usus perifer (aktivitas kekebalan, permeabilitas usus, refleks enterik, dan pensinyalan enteroendokrin).^{10,14} Komunikasi ini dilakukan dengan pensinyalan dari mikrobiota usus ke otak dan dari otak ke mikrobiota usus melalui hubungan saraf, endokrin, imunitas, dan humoral.^{10,14} Komunikasi GBA melibatkan mediator neuro-imun-endokrin dan mencakup sistem saraf pusat (SSP), sistem saraf otonom, sistem saraf enterik dan sumbu hipotalamus pituitary adrenal (HPA).^{10,11} Sistem saraf otonom (simpatis dan parasimpatis) berperan dalam mengendalikan sinyal aferen dari lumen usus dan ditransmisikan melalui saraf enterik dan mengendalikan sinyal eferen dari SSP ke dinding intestinal. Sistem saraf otonom mengaktivasi sistem kekebalan di intestinal dengan



memodulasi respon sel makrofag dan sel mast terhadap bakteri luminal.¹¹ Mikrobiota intestinal berperan dalam mempengaruhi pelepasan peptida aktif dari sel enteroendokrin, yang akan mempengaruhi GBA.

Berbagai penelitian klinis dan bukti eksperimental mendukung bahwa microbiota memberikan dampak penting pada GBA, tidak hanya dengan sel interstisial dan saraf enterik tetapi secara langsung dengan SSP melalui jalur neuroendokrin dan metabolik.¹⁰ Hubungan ini melibatkan sel-sel enteroendokrin sepanjang usus yang mengandung berbagai kombinasi molekul pensinyalan yang akan dilepaskan ke dalam sirkulasi sistemik.¹⁵ Asam lemak rantai pendek merupakan molekul yang memediasi pensinyalan antara sel enteroendokrin dan mikroba. Molekul ini dihasilkan oleh mikrobiota yang memfermentasi polisakarida yang tidak dapat dicerna oleh sistem pencernaan manusia dan menjadi bagian penting dalam asupan energi manusia serta menstimulasi aliran darah kolon, penyerapan cairan dan elektrolit serta proliferasi mukosa.^{10,11,16} Asam lemak rantai pendek berperan dalam mengatur pelepasan peptida usus dari sel enteroendokrin dan telah terbukti mengatur sintesis serotonin intestinal secara langsung dari sel enterochromaffin serta mempengaruhi komunikasi hormonal antara intestinal dan otak. Sekitar 95% serotonin tubuh berasal dari intestinal dan berada di dalam plasma, selain memiliki peran intrinsik dalam usus dan metabolisme perifer, serotonin berperan dalam mengaktifkan ujung saraf eferen secara lokal dan terhubung secara langsung ke SSP.¹¹

Trimethylamine N-oxide (TMAO) merupakan suatu metabolit mikrobiota usus yang telah banyak dipelajari kaitannya antara mikrobiota usus dan faktor risiko stroke.¹⁷ Mikrobiota usus berperan dalam memetabolisme fosfatidikolin makanan. Fosfatidikolin menyebabkan pembentukan trimetilamin yang akhirnya akan diubah menjadi TMAO oleh flavin hati yang mengandung monooksigenase.¹⁷ Hal ini dibuktikan pada studi awal yang menunjukkan peran mikrobiota usus dalam patogenesis aterosklerosis pada hewan dengan diet kaya fosfatidilkolin. Asosiasi yang kuat juga ditunjukkan pada beberapa penelitian lain yang menunjukkan bahwa peningkatan TMAO berhubungan dengan peningkatan kejadian buruk kardiovaskular (kematian, infark miokard, atau

stroke). Selain itu pada penelitian *case-control* yang dilakukan di China peningkatan kadar TMAO berkaitan dengan peningkatan indeks risiko stroke.¹⁷

Mekanisme hubungan TMAO, aterosklerosis, dan risiko stroke masih kurang dipahami, tetapi salah satu mekanisme yang meningkatkan risiko kardiovaskular dan kejadian aterosklerosis adalah peningkatan TMAO memediasi peningkatan monosit pro-inflamator dan inflamasi vaskular.¹⁷ Pada sebuah penelitian kohort menunjukkan peningkatan kadar TMAO berkaitan dengan risiko stroke berulang. Mekanisme lain menunjukkan bahwa TMAO berperan dalam hiperaktivitas platelet, metabolisme kolesterol, dan memediasi pembentukan sel foam. Kadar TMAO plasma berkaitan dengan faktor risiko stroke seperti atrium fibrilasi dan diabetes melitus (DM).¹⁷

Mikrobiota usus dapat mempengaruhi peradangan saraf paska stroke dan pengaruh pada luaran stroke. Hal ini dibuktikan dalam sebuah studi yang dilakukan dengan mentransplantasi mikrobiota tikus post stroke pada tikus penerima bebas kuman yang dibandingkan dengan tikus penerima transplantasi palsu, pada tikus yang mendapatkan transplantasi mikrobiota memiliki infark yang jauh lebih besar dibandingkan dengan tikus transplantasi palsu dan pada tikus penerima transplantasi mikrobiota memiliki ekspresi sel T inflamasi (Th1 dan Th7) lebih tinggi.^{17,18}

Komunikasi dua arah mikrobiota-GBA dan *immune axis* menunjukkan bahwa mikrobiota usus merupakan regulator utama homeostasis imun. Lesi otak akut dapat menginduksi disbiosis mikrobiota dan perubahan mikrobiota usus akan mempengaruhi neuroinflamasi setelah cedera otak.¹⁸ Reaksi inflamasi pada jaringan yang rusak merupakan salah satu hal penting dalam patofisiologi organ yang mengalami kerusakan jaringan tersebut seperti pada stroke iskemik, infark miokard, dan kondisi lainnya.¹⁸ Pada penelitian sebelumnya didapatkan bahwa sel T memegang peran penting dalam peradangan saraf sekunder setelah iskemia otak. Limfosit terutama sel T merupakan mediator penting dalam kerusakan kolateral pada otak akibat inflamasi setelah stroke, sel T pro-inflamasi (Th1, Th17, sel T $\gamma\delta$) dikaitkan dengan peningkatan inflamasi yang berakibat buruk, sedangkan sel T regulator



terbukti menekan reaksi peradangan saraf berlebihan terhadap cedera otak.¹⁸ Iskemia otak akut akan menginduksi aktivasi sistem imun lokal dan perifer yang cepat.

Pada pasien stroke dengan serangan iskemik transien terjadi perubahan mikrobiota usus yang signifikan, bakteri komensal di usus merupakan sumber utama infeksi pada pasien stroke. Stroke yang parah dapat menyebabkan terjadinya disbiosis mikrobiota di usus yang dapat berakibat pada kerusakan sel pertahanan usus, gangguan motilitas usus, perubahan respon inflamasi dan perubahan homeostasis imun.¹⁹ Limfosit di lamina propria dan kompartemen intraepithelial di usus besar dan kecil berperan sebagai regulator dan efektor lokal maupun sistemik. Setelah stroke sel T $\gamma\delta$ dapat meningkatkan cedera otak iskemik dengan melakukan migrasi ke tempat cedera dan mengeluarkan sitokin inflamasi (IL-17) untuk menarik sel myeloid (neutrofil dan monosit).¹⁹ Pada daerah cedera aktivasi dan migrasi CD4+, CD25+, dan sel T regulator berperan melindungi dan melawan cedera iskemik cerebral. Fase akhir stroke, sel dendritik pada limfa nodi mesenterik meningkatkan migrasi sel Treg ke usus untuk menekan perubahan sel T $\gamma\delta$ penghasil IL-17, sehingga mengurangi migrasi sel T $\gamma\delta$ ke otak.^{19,20} Peningkatan sitokin anti-inflamatori (IL-10) lebih tinggi dibandingkan sel Treg berfungsi untuk mengurangi migrasi sel T $\gamma\delta$ dari usus ke meninges otak sehingga terjadi penurunan ekspresi IL-17 dan melindungi otak dari reperfusion iskemia otak.^{19,20}

Keseimbangan mikrobiota usus yang terdiri dari berbagai mikrobiota komensal dan mikroorganisme patogen penting dalam sistem kekebalan tubuh dan homeostasis sistem lainnya. Mikrobiota komensal berperan penting dalam mempertahankan homeostasis imun inang, disbiosis dapat menyebabkan ketidakseimbangan sel T termasuk Th1, Th2, Th17, dan Treg yang dapat memicu penyakit autoimun dan inflamasi. Sel Th1 mengeluarkan sitokin pro-inflamasi (IL-2, IL-12, TNF- α , dan TNF- γ) untuk meningkatkan respon imun seluler dan mungkin terlibat di dalam patogenesis stroke. Sistem gastrointestinal memegang peranan penting dalam pertahanan dari mikroorganisme dan patogen yang masuk, terdapat tiga pertahanan besar sistem gastrointestinal yaitu flora komensal di lumen intestinal, epithelium, dan sistem imun mukosa. Mikrobiota memegang

peranan penting dalam pertahanan tersebut.^{19,20}

PENUTUP

Stroke merupakan salah satu penyakit yang mendapatkan perhatian besar pemerintah dalam penanganannya. Dalam penanganannya diperlukan upaya yang berkesinambungan melalui upaya promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif. Saat ini upaya penanganan masih berfokus pada upaya kuratif dan rehabilitatif. Diperlukan upaya promotif dan preventif untuk memaksimalkan penanganan penyakit stroke. Menjaga keseimbangan mikrobiota usus dalam GBA dapat membantu mencegah terjadinya stroke, mikrobiota dapat mempengaruhi secara langsung SSP melalui jalur neuroendokrin dan metabolik ataupun secara tidak langsung melalui sel interstisial dan saraf enterik. Jalur neuroendokrin melibatkan sel enteroendokrin dalam kombinasi molekul pensinyalan yang akan dilepaskan ke dalam sirkulasi sistemik. Asam lemak rantai pendek merupakan molekul yang memediasi pensinyalan antara sel enteroendokrin dan mikroba. TMAO merupakan suatu metabolit mikrobiota usus yang telah banyak dipelajari kaitannya antara mikrobiota usus dan faktor risiko stroke, peningkatan TMAO berhubungan dengan peningkatan kejadian buruk kardiovaskular (kematian, infark miokard, atau stroke) dan peningkatan indeks risiko stroke. Selain berkaitan dengan faktor risiko stroke, mikrobiota usus juga mempengaruhi peradangan saraf pasca stroke dan mempengaruhi luaran stroke. Berdasarkan hubungan dan pengaruh mikrobiota usus dalam GBA, hal ini dapat dimanfaatkan sebagai pencegahan primer dan sekunder penyakit stroke.

DAFTAR PUSTAKA

1. N. Venketasubramanian, B. W. Yoon, J. Pandian and A. J. C. Navarro, "Stroke Epidemiology in South, East, and South-East," *Journal of stroke*, vol. 19, no. 3, pp. 286-294, (2017).
2. W. Johnson, O. Onuma, M. Owolabi and S. Sachdev, "Stroke: a global response is needed," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 94, no. 9, pp. 633-708, 2016.



3. Y. Turana, K. Kario and e. al, "Hypertension and stroke in Asia: A comprehensive review from HOPE Asia," *The Journal of Clinical Hypertension*, vol. 23, no. 3, pp. 513-521, 2020.
4. Kementerian Kesehatan RI, "Pusdatin Kemenkes," 28 Oktober 2019. [Online]. Available: <https://pusdatin.kemkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin-stroke-dont-be-the-one.pdf>. [Accessed 12 April 2021].
5. A. K. Hasan, "Study Kasus Gangguan Perfusi Jaringan Serebral dengan Penurunan Kesadaran pada Klien Stroke Hemoragik Setelah Diberikan Posisi Kepala Elevasi 30°," *Jurnal Ilmiah Multi Science Kesehatan Volume 9 NO 2*, 2018.
6. V. M. Adams RD, *The Neurology of Aging*. In Adams and Victor's *Principle Of Neurology*, 9th Edition, USA: The McGraw: Hill Companies, 2009.
7. A. K. Wijaya, "Patofisiologi Stroke Non-Hemoragik Akibat Trombus," *Bagian SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran universitas Udayana*, 2013.
8. T. d. W. Aninditha, *Buku Ajar Neurologi*, Jakarta: Departemen Neurologi FKUI, 2017.
9. M. Carabotti, A. Scirocco, M. A. Maselli and C. Severi, "The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems," *Ann Gastroenterol*, 2015.
10. M. Carabotti, A. Scirocco, M. A. Maselli and C. Severia, "The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems," *Annals of Gastroenterology*, vol. 28, no. 2, pp. 203-209, 2015.
11. J. Appleton, "The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health," *IMCJ*, vol. 17, no. 2, pp. 28-32, 2018.
12. P. David J. Durgan, P. Juneyoung Lee, M. P. Louise D. McCullough and P. Robert M. Bryan Jr, "Examining the Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Stroke," *ahajournals*, vol. 50, no. 8, pp. 2270-2277, 2019.
13. J. Appleton, "The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health," *Integrative Medicine : a Clinician's Journal*, vol. 17, no. 4, pp. 28-32, 2018.
14. C. R. Martin, V. Osadchiy, A. Kalani and E. A. Mayer, "The Brain-Gut-Microbiome Axis," *CMGH*, vol. 6, no. 2, pp. 133-148, 2018.
15. C. R. Martin, V. Osadchiy, A. Kalani and a. E. A. Mayer, "The Brain-Gut-Microbiome Axis," *Cellular and Molecular Gastroenterohepatology*, vol. 6, no. 2, pp. 133-148, 2018.
16. Y. K. K. a. C. Shin, "The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Patho-physiological Mechanisms and Novel Treatments," *Current Neuropharmacology*, vol. 16, no. 5, pp. 559-573, 2018.
17. B. Y. Q. Tan, P. R. Paliwal and a. V. K. Sharma, "Gut Microbiota and Stroke," *Annals of Indian Academy of Neurology*, vol. 23, no. 2, pp. 155-158, 2020.
18. V. Singh, S. Roth, G. Llovera, R. Sadler, D. Garzetti, B. Stecher, M. Dichgans and a. A. Liesz, "Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke," *The Journal of Neuroscience*, vol. 36, no. 28, pp. 7428-7440, 2016.
19. A. K. Arya and B. Hu, "Brain-gut axis after stroke," *Brain Circulation*, vol. 4, no. 4, pp. 165-173, 2018.
20. C. Benakis, D. Brea, S. Caballero, G. Faraco, J. Moore, M. Murphy, G. Sita, G. Racchumi, L. Ling, E. G. Pamer, C. Iadecola and a. J. Anrather, "Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells," *Nature Med*, vol. 22, no. 5, pp. 516-523, 2016.