

## PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP *OUTCOME* FUNGSIONAL PADA PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT

Yodha Bakti R.A.<sup>1\*</sup>, Ken Wirastuti<sup>2</sup>, Ika Rosdiana<sup>3</sup>

Universitas Islam Sultan Agung Semarang<sup>1,2,3</sup>

\*Corresponding Author : yodhabaktir@gmail.com

### ABSTRAK

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik terhadap outcome fungsional pada penderita stroke iskemik akut. Penelitian ini adalah *pre-test post-test control group design*. Sampel penelitian sebanyak 18 penderita stroke iskemik akut yang dikelompokkan menjadi kelompok probiotik 10 orang dan kelompok kontrol 8 orang. Kedua kelompok mendapat terapi standar stroke dan untuk kelompok probiotik diberikan probiotik selama 7 hari. Penilaian *outcome* fungsional melalui skoring *NIHSS* yang dilakukan hari ke-1 penderita di rumah sakit dan hari terakhir perlakuan. Rerata skor *NIHSS* kelompok perlakuan adalah  $6,40 \pm 2,836$  saat pre-test dan  $3,30 \pm 2,791$  saat post-test dengan selisih rerata  $3,10 \pm 1,449$ . Rerata skor *NIHSS* kelompok kontrol adalah  $11,25 \pm 7,517$  saat pre-test dan  $10,00 \pm 6,866$  saat post-test dengan selisih rerata  $1,25 \pm 1,753$ . Perbandingan selisih pre-post antara kelompok probiotik dan kontrol menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p=0,020$ ,  $p<0,05$ ).

Berdasarkan penelitian dan uji statistik yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa pemberian probiotik memiliki pengaruh terhadap skor *NIHSS* penderita stroke iskemik akut.

**Kata kunci** : *NIHSS*, probiotik, stroke iskemik akut

### ABSTRACT

*The aim of this study was to determine the effect of probiotic administration on functional outcomes in transport ischemic stroke sufferers. This study is a pre-test post-test control group design. The study sample was 18 patients with acute ischemic stroke who were grouped into a probiotic group of 10 people and a control group of 8 people. Both groups received standard stroke therapy and for the probiotic group were given probiotics for 7 days. Assessment of functional outcomes through NIHSS scoring conducted on day 1 of the patient in the hospital and last day of treatment. The mean NIHSS scores of the treatment group were  $6.40 \pm 2.836$  during the pre-test and  $3.30 \pm 2.791$  during the post-test with an average difference of  $3.10 \pm 1.449$ . The mean NIHSS scores of the control group were  $11.25 \pm 7.517$  during the pre-test and  $10.00 \pm 6.866$  during the post-test with an average difference of  $1.25 \pm 1.753$ . Comparison of the pre-post difference between the probiotic and control groups showed significant differences ( $p = 0.020$ ,  $p < 0.05$ ). Based on research and statistical tests that have been conducted, it can be concluded that the administration of probiotics has an influence on the NIHSS score of patients with acute ischemic stroke.*

**Keywords** : *acute ischemic stroke, probiotics, NIHSS*

### PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit serebrovaskular akibat penurunan suplai darah ke otak yang dapat menyebabkan kerusakan secara menetap (Kapral & Bushnell, 2021; Yonata & Pratama, 2016). Morbiditas stroke di Asia terbanyak adalah di Indonesia yakni 200 kasus setiap 100 ribu populasi dan tingkat mortalitas 193,3 kematian setiap 100 ribu populasi dengan pembiayaan perawatan yang tinggi dibanding penyakit lain (Venketasubramanian et al., 2017). Stroke iskemik memiliki prevalensi yang lebih tinggi, yakni 85% kasus, dibandingkan dengan stroke hemoragik yang hanya berjumlah 15% dari jumlah kasus. Penderita stroke berpotensi 40-96% mengalami komplikasi paska stroke. Infeksi paska stroke iskemik yang paling banyak disebabkan infeksi saluran kemih dan saluran napas menjadi penyebab kematian paling banyak penderita stroke (Venketasubramanian et al., 2017). Penurunan kualitas saluran cerna yang

menyebabkan disbiosis pada penderita stroke merangsang produksi mediator dan sel proinflamasi yang dapat menghambat proses penyembuhan jejas stroke iskemik pada jaringan otak sehingga dapat mempengaruhi prognosis penyembuhan (Battaglini et al., 2020).

Komplikasi paska stroke dikaitkan adanya komunikasi bidireksional sistem saraf pusat, terdiri otak dan sistem saraf tulang belakang dengan saluran pencernaan yang meliputi saraf pencernaan, mikrobiota dan sistem imun (Dinisari, 2020; Suprayitno & Huzaimah, 2020). Mekanisme ini didasari oleh adanya mediator saraf, sistem imun yang diperantarai sel enterokromaffin, dan sistem endokrin yang diperantarai sel enteroendokrin (Carabotti et al., 2015). Perubahan lingkungan pada saluran cerna dideteksi oleh nervus vagus yang mengatur persarafan enterik untuk ditransmisikan ke otak. Nervus vagus mendeteksi interaksi neuron-glia-endotel, sitokin dan sel proinflamasi, dan metabolit bakteri komensal saluran cerna. Penderita yang mengalami stroke berpotensi 50% mengalami gangguan pada sistem gastrointestinal, meliputi inkontinensia, konstipasi, perdarahan, kebocoran, dan sepsis akibat bakteri komensal saluran cerna. Hal tersebut akan berdampak pada perubahan jumlah bakteri komensal saluran cerna. Stroke juga akan menyebabkan adanya pelepasan sitokin proinflamasi dari otak dan saluran cerna yang akan bermigrasi ke area otak yang mengalami infark sehingga memperparah luas infark dan defisit fungsional penderita stroke (Carabotti et al., 2015).

Defisit fungsional pada stroke dapat menjadi acuan derajat keparahan dan prediksi prognosis penderita. Prediksi ini dapat diukur dengan menggunakan National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). NIHSS digunakan sebagai standar baku untuk menghitung derajat keparahan stroke dan dapat juga mengidentifikasi kandidat terapi penderita trombolisis dan trombektomi (Bennett, 2020). Skoring ini juga dapat menjadi penanda adanya komplikasi stroke seperti disbiosis dan peningkatan mediator inflamasi dikaitkan dengan marker lainnya (Bennett, 2020; Petty et al., 2021; Wilkins & Swerdlow, 2015). Penelitian Singh tahun 2016, diperoleh hasil peningkatan produksi mediator inflamasi dan perubahan jumlah bakteri komensal yang menunjukkan adanya disbiosis bakteri dari saluran pencernaan ke aliran sistemik (Singh et al., 2016). Disbiosis bakteri usus berpengaruh pada *outcome* fungsional penderita stroke. Perubahan jumlah bakteri komensal saluran cerna pada penderita stroke dapat berkorelasi positif dan negatif pada penilaian NIHSS. Genus *Ruminococcaceae* mengalami peningkatan pada penderita stroke derajat berat (NIHSS >4), sehingga berkorelasi positif dengan skor NIHSS. Genus lain seperti *Enterobacter* mengalami penurunan pada penderita stroke derajat ringan (NIHSS ≤4), sehingga berkorelasi negatif dengan skor NIHSS pada penderita stroke (Singh et al., 2016).

Peran probiotik dalam hubungannya dengan disbiosis, peningkatan permeabilitas epitel, dan disfungsi neurologis dinilai membuka kesempatan dalam terapi suportif penderita stroke. Probiotik dapat mengembalikan fungsi epitel intestinal, menekan respon proinflamasi, dan mengurangi adanya proses neurodegenerasi akibat proses inflamasi (Akhoundzadeh et al., 2018). Penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian probiotik dapat meningkatkan aktivitas nervus vagus di saluran cerna. Sebagai contoh lain, penggunaan probiotik menunjukkan efek penurunan kadar sitokin inflamasi dan supresi stress oksidatif. Efek terapeutik lain dari probiotik ditunjukkan melalui inhibisi neuroinflamasi dengan menghambat aktivitas asetilkolinesterase dan anti oksidan. Penelitian yang telah ada menunjukkan bahwa probiotik dapat menjadi potensi terapi terhadap risiko atau komplikasi stroke iskemik. Pengaruh positif pemberian probiotik per oral seperti *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei* dan *Escherichia coli* terlihat pada penurunan efek samping gejala stroke. Probiotik dapat meningkatkan motilitas saluran cerna, sehingga menurunkan gejala konstipasi, memperbaiki defekasi, dan menurunkan rasa tidak nyaman pada daerah abdomen (Akhoundzadeh et al., 2018). Borthakur *et al.* menjelaskan bahwa pemberian probiotik per oral dapat meningkatkan suplai asam lemak rantai pendek ke jaringan epitel intestinal. Penelitian Akhoundzadeh, juga

menjelaskan bahwa pemberian probiotik per oral, memberi penurunan luas jaringan otak yang mengalami infark, peningkatan regenerasi jaringan hipokampus, dan peningkatan dari fungsi kognisi pada mencit (Akhoundzadeh et al., 2018). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh probiotik terhadap perbaikan tingkat keparahan pada penderita stroke iskemik akut belum banyak di Indonesia.

## METODE

Penelitian yang dilakukan yaitu penelitian eksperimental menggunakan desain *pre-test post-test control group* terhadap 30 penderita stroke iskemik akut Probiotik yang digunakan dalam penelitian ini adalah probiotik multispecies dengan merk dagang Rillus yang mengandung *Bifidobacterium sp.* 2,55 mg, *Streptococcus thermophilus* 8,55 mg, *Lactobacillus sp.* 8,55 mg, dan *Fructooligosaccharide* 480 mg. Preparasi sediaan dalam bentuk tablet kunyah yang akan diberikan secara per oral. Dosis yang digunakan sebanyak  $1 \times 10^9$  CFU/D. Pemberian probiotik sebanyak satu kali sehari selama 7 hari. *NIHSS* merupakan skor yang digunakan untuk menilai penurunan fungsi neurologis penderita stroke iskemik akut dengan melakukan penilaian pada kondisi motorik, sensorik, bahasa, tingkat kesadaran, gerakan ekstraokular, lapang pandang, koordinasi, bicara, dan penggabaiian. Penilaian dilakukan pada hari ke-1 admisi penderita dan hari terakhir perlakuan. Klasifikasi *NIHSS* yaitu ringan (1-4), sedang (5-14), berat (15-20), dan sangat berat ( $\geq 21$ ). Komparasi dilakukan berdasarkan hasil skor *NIHSS* sebelum dan sesudah diberi perlakuan probiotik. Populasi terjangkau penelitian ini adalah seluruh penderita stroke iskemik akut yang melakukan pemeriksaan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) dan RSUD Ungaran baik rawat inap maupun rawat jalan. Teknik sampling dengan menggunakan rumus analitik numerik berpasangan yang menghasilkan 30 sampel dan dibagi menjadi 2 kelompok. Teknik sampling penelitian ini menggunakan *Consecutive Sampling*. Pengambilan sampel dibatasi dengan waktu yang sudah ditentukan. Instrumen penelitian ini dengan menggunakan *Checklist NIHSS* dan tablet kunyah probiotik dosis  $1 \times 10^9$  CFU/D.

Prosedur penelitian yaitu penderita stroke yang menjadi responden dibagi dengan menggunakan metode *Randomized Control Trial*, sampel dibagi secara acak (random) menjadi kelompok kontrol dan kelompok probiotik yang terdiri dari 15 orang kelompok kontrol dan 15 orang kelompok probiotik. Pada hari pertama penelitian, diambil data penderita berupa rekam medis dan skoring *NIHSS*. Pemberian probiotik dengan sediaan satu tablet kunyah selama 7 hari pada kelompok perlakuan sedangkan untuk kelompok kontrol tidak diberikan apa-apa. Di hari terakhir perlakuan, dilakukan kembali skoring *NIHSS* untuk kemudian dilakukan analisis. Penelitian diselenggarakan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan RSUD Ungaran bagian Penyakit Saraf dan Rawat Inap. Penyelenggaraan penelitian dimulai dari bulan November 2020 sampai dengan bulan Januari 2021. Teknik analisis data dengan menggunakan T-Test.

## HASIL

Penelitian tentang pengaruh pemberian probiotik terhadap *outcome* fungsional yang dinilai melalui skor *NIHSS* (National Institute of Health Stroke Scale) pada penderita stroke iskemik akut sudah dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan Rumah Sakit Umum Daerah Ungaran selama tiga bulan mulai dari tanggal 24 November 2020 sampai dengan 30 Januari 2021. Sejumlah 21 penderita stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi telah dilakukan randomisasi, namun terdapat 2 penderita yang dropout sebelum perlakuan dikarenakan meninggal dunia dan suspek pneumonia dan 1 penderita yang *lost follow up* saat penelitian. Jumlah sampel akhir saat analisis adalah 18 orang yang terdiri dari

kelompok probiotik sebanyak 10 orang dan kelompok kontrol sebanyak 8 orang. Sampel dilakukan penilaian *NIHSS* sebelum diberi perlakuan (pre-test), kemudian pemberian perlakuan probiotik selama 7 hari untuk kelompok perlakuan, sedangkan kelompok kontrol tidak diberi perlakuan. Penilaian nilai post-test dilakukan pada hari terakhir perlakuan pada penderita yang rawat inap dan ketika kontrol ketika penderita sudah pulang. Skoring *NIHSS* dilakukan oleh dokter spesialis saraf dan pencatatan dilakukan menggunakan formulir *NIHSS*. Pencatatan rekam medis dilakukan saat pasien masuk dan bersamaan dengan penilaian inklusi dan eksklusi. Hasil pencatatan rekam medis memuat data karakteristik masing-masing sampel yang dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Karakteristik Sampel**

Variabel	Kelompok		p
	Probiotik (n=10)	Kontrol (n=8)	
Umur	55,10 ± 9,35	55,13 ± 8,41	0,995 <sup>§*</sup>
Jenis kelamin			
Laki-laki	8 (61,5%)	5 (38,5%)	0,608 <sup>¥**</sup>
Perempuan	2 (40%)	3 (60%)	
Hipertensi			
Ya	5 (50%)	5 (50%)	0,664 <sup>¥**</sup>
Tidak	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
DM			
Ya	4 (44,4%)	5 (55,6%)	0,637 <sup>¥**</sup>
Tidak	6 (66,7%)	3 (33,3%)	
Hiperkolesterol			
Ya	5 (41,7%)	7 (58,3%)	0,152 <sup>¥**</sup>
Tidak	5 (83,3%)	1 (16,7%)	

Hasil deskripsi sampel yang ada pada Tabel 1 menunjukkan perbandingan antara kelompok probiotik dan kelompok kontrol meliputi usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi, riwayat diabetes mellitus, dan riwayat hiperkolesterol. Hasil analisis didapatkan tidak terdapat perbedaan ( $p > 0,05$ ) antara karakteristik sampel kelompok probiotik dan kelompok kontrol pada seluruh kriteria.

**Tabel 2. Deskripsi Skor NIHSS Sampel**

NIHSS	Probiotik		Kontrol		Delta	
	Pre-Test	Post-Test	Pre-Test	Post-Test	Probiotik	Kontrol
Rerata	6,40	3,30	11,25	10,00	3,10	1,25
Standar Deviasi	2,836	2,791	7,517	6,866	1,449	1,753
Minimum	3	0	3	3	2	-2
Maksimum	11	9	27	25	6	4

Hasil deskripsi Tabel 2. menunjukkan skor *NIHSS* pre-test dan post-test pada kelompok probiotik dan kelompok kontrol. Kelompok probiotik memiliki skor pre-test dengan rerata 6,40 ± 2,836 dengan rentang 3 - 11 dan post-test dengan rerata 3,30 ± 2,791 dengan rentang 0 - 9.

Kelompok kontrol memiliki skor pre-test dengan rerata  $11,25 \pm 7,517$  dengan rentang 3 - 27 dan skor post-test dengan rerata  $10,00 \pm 6,866$  dengan rentang 3 - 25. Hasil selisih pre-post kelompok probiotik memiliki rerata  $3,10 \pm 1,449$  dengan rentang 2 - 6, sedangkan hasil selisih pre-post kelompok kontrol memiliki rerata  $1,25 \pm 1,753$  dengan rentang -2 - 4. Rerata skor *NIHSS* pre-test dan post-test pada kelompok probiotik cenderung lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

**Tabel 3. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Skor *NIHSS***

<i>NIHSS</i>	Rerata	<i>p-value</i>	
		<i>Shapiro Wilk</i>	<i>Levene-Test</i>
Pre-Test Probiotik	6,40 ± 2,836	0,178*	
Post-Test Probiotik	3,30 ± 2,791	0,179*	0,085**
Pre-Test Kontrol	11,25 ± 7,517	0,209*	
Post-Test Kontrol	10,00 ± 6,866	0,058*	
Delta Probiotik	3,10 ± 1,449	0,012	0,813**
Delta Kontrol	1,25 ± 1,753	0,607*	

Tabel 3 menunjukkan hasil uji normalitas dan uji homogenitas dari skor *NIHSS* pre dan post-test pada kelompok probiotik dan kontrol. Uji normalitas dilakukan dengan uji *Shapiro Wilk*, hasil didapatkan persebaran data skor *NIHSS* pada seluruh kelompok adalah normal ( $p > 0,05$ ). Kemudian dilanjutkan dengan uji *Levene-Test* untuk menilai homogenitas, hasil didapatkan bahwa data skor *NIHSS* pada seluruh kelompok adalah homogen ( $p > 0,05$ ). Selanjutnya dilakukan uji beda untuk menguji hipotesis yang diajukan. Uji yang digunakan adalah uji parametrik T independen dan T berpasangan dikarenakan data yang normal dan homogen. Hasil selisih nilai pre-post probiotik dan kontrol menunjukkan data yang tidak normal dan homogen, sehingga dilakukan uji *Mann-Whitney*. Awalnya akan dilakukan uji T independen untuk menilai apakah ada perbedaan nilai pretest *NIHSS* antara kelompok probiotik dan kontrol.

**Tabel 4. Hasil Analisis Pre-Test Uji T Independen**

Kelompok	Uji T Independen			
	Rerata	SD	Selisih Rerata	<i>p-value</i>
Pretest Probiotik	6,40	2,836	4,850	0,077*
Pretest Kontrol	11,25	7,517		

**Tabel 5. Hasil Analisis T Berpasangan Pre-Test dan Post-Test**

<i>NIHSS</i>	Uji T Berpasangan				<i>p-value</i>	N
	Selisih Rerata	Selisih SD	Selisih SE			
Pre-Test Probiotik Post-Test Probiotik	3,10	1,449	0,458	0,000*	10	
Pre-Test Kontrol Post-Test Kontrol	1,25	1,753	0,620	0,083	8	

Hasil analisis tabel 4 menunjukkan bahwa antara hasil pretest kelompok probiotik dengan kontrol tidak terdapat perbedaan ( $p > 0,05$ ). Sehingga, nilai pre-test kelompok probiotik dan kontrol relative sama sebelum perlakuan. Analisis kemudian dilanjutkan dengan uji T berpasangan untuk menilai beda nilai pre-test dan post-test antara kelompok probiotik dan kontrol.

Tabel 5 menunjukkan hasil uji T berpasangan antara kelompok probiotik dan kelompok kontrol. Analisis skor kelompok probiotik menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara skor pre dan post-test *NIHSS* ( $p = 0,000$ ,  $p < 0,05$ ). Hasil selisih antara nilai pre-test dan post-test kelompok probiotik terdapat perbedaan rerata sebesar  $3,10 \pm 1,449$ . Hasil uji pada kelompok kontrol didapatkan tidak adanya perbedaan skor *NIHSS* antara pre-test dan post-test ( $p = 0,083$ ,  $p > 0,05$ ). Hasil selisih antara nilai pre-test dan post-test kelompok kontrol terdapat perbedaan rerata sebesar  $1,25 \pm 1,753$ .

**Tabel 6. Hasil Analisis Uji Mann-Whitney Selisih Probiotik dan Kontrol**

Kelompok	Uji Mann-Whitney		
	N	Mean Rank	p-value
Delta Probiotik	10	12,00	0,020*
Delta Kontrol	8	6,38	

Tabel 6 menunjukkan hasil uji *Wilcoxon* pada hasil selisih skor pre-post probiotik dan kontrol, didapatkan adanya perbedaan yang signifikan terhadap selisih skor *NIHSS* antara kelompok probiotik dan kontrol ( $p = 0,020$ ,  $p < 0,05$ ). Berdasarkan uraian di atas, maka dapat diambil kesimpulan bahwa pemberian probiotik memiliki pengaruh dalam perbedaan skor *NIHSS* pre-test dan post-test (*outcome* fungsional) penderita stroke iskemik akut.

## PEMBAHASAN

Penelitian mengenai efek probiotik terhadap stroke iskemik sudah beberapa kali dilakukan sebelumnya dan menyebutkan bahwa probiotik dapat digunakan sebagai terapi pencegahan dan tambahan bagi stroke iskemik (Feigin et al., 2022; Laktašić Žerjavić et al., 2022; Venketasubramanian et al., 2022). Namun, untuk pengaruh probiotik terhadap variabel skor *NIHSS* belum pernah dilakukan. Penelitian ini melakukan pemberian probiotik terhadap penderita stroke iskemik dengan onset akut selama 7 hari dengan dosis pemberian 1 tablet kunyah per hari dengan dosis  $1 \times 10^9$  CFU/D. Penilaian skor *NIHSS* dilakukan sebelum perlakuan pada kelompok probiotik dan kontrol. Hasil pre-test pada kelompok probiotik  $6,40 \pm 2,836$  sedangkan pada kelompok kontrol  $11,25 \pm 7,517$ , dengan uji T independen ditemukan tidak adanya perbedaan kelompok probiotik dan kontrol sebelum perlakuan ( $p > 0,05$ ). Kelompok kontrol tidak memiliki perbedaan antara skor pre-test dan post-test ( $p = 0,083$ ). Sedangkan pada kelompok probiotik terdapat perbedaan yang signifikan pada skor pre-test dan post-test ( $p = 0,000$ ). Hasil perbandingan selisih skor *NIHSS* antara kelompok probiotik dan kontrol menggunakan uji *Mann-Whitney* menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p = 0,020$ ). Probiotik berpengaruh secara signifikan dalam selisih skor *NIHSS* dari  $6,40 \pm 2,836$  saat pre-test menjadi  $3,30 \pm 2,791$  saat post-test atau adanya penurunan rerata sekitar  $3,10 \pm 1,449$ . Hasil pemberian probiotik terhadap *outcome* fungsional sejalan dengan penelitian Akhoundzadeh et al (2018) pada tikus yang diberikan pre treatment probiotik secara oral selama 14 hari kemudian dilakukan oklusi pada arteri serebri media. Hasil menunjukkan bahwa pemberian probiotik sebelum infark berpengaruh pada penurunan luas infark ( $p = 0,001$ ) dan penurunan

marker inflamasi *TNF α* ( $p=0,004$ ). Hasil ini didasari alasan probiotik bersifat neuroprotektif dan dapat meregulasi *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* dan *gamma-aminobutyric acid (GABA)* yang mengatur fungsi otak dan respon inflamasi (Akhoundzadeh *et al.*, 2018b). Penelitian lain oleh Tan *et al* 2011 berupa intervensi pemberian probiotik secara enteral kepada penderita *TBI (Traumatic Brain Injury)* selama 21 hari menunjukkan hasil pada kelompok probiotik didapatkan kadar IL-6 dan CRP lebih rendah ( $p=0,034$  dan  $p=0,039$ ) dan perawatan *ICU* yang lebih singkat ( $p=0,034$ ) dari kelompok kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa probiotik dapat mengontrol inflamasi sistemik akibat jejas otak (Tan *et al.*, 2011). Hasil yang sama juga diperoleh dalam penelitian Zhang *et al* (2017) yang menilai pengaruh pemberian probiotik terhadap perbaikan kondisi dinilai dari status nutrisi pada penderita infark serebri derajat, didapatkan bahwa probiotik memberikan efek peningkatan level nutrisi darah tepi ( $p<0,05$ ) meliputi albumin, transferrin, pre albumin, dan protein total (Zhang *et al.*, 2017).

Probiotik memiliki peran dalam regulasi *gut-brain axis*. Penambahan koloni bakteri baik akan menstimulasi sel efektor imunitas, sel reseptor saraf, dan peningkatan nutrisi epitel juga kondisi fisiko-kimia dari lumen usus. Probiotik akan menambah jumlah simpanan asam lemak rantai pendek hasil fermentasi serat bakteri komensal yang digunakan sebagai suplai bagi epitel dan *tight junction*, dimana pada penderita stroke suplai ini dapat menurun dikarenakan dislokasi bakteri komensal dari lumen ke sirkulasi darah, kondisi ini dapat mengakibatkan sepsis (Carabotti *et al.*, 2015). Perbaikan dari suplai nutrisi akan mencegah dislokasi dari bakteri patogen lumen saluran cerna ke sirkulasi darah yang dapat mencegah kejadian sepsis. Suplementasi probiotik akan menstimulasi sel saraf enterik melalui asam lemak rantai pendek untuk kemudian dihantarkan nervus vagus ke otak sebagai sinyal aferen. Otak kemudian akan melepaskan sinyal eferen melalui aksis HPA (Hipotalamus-Pituitari-Adrenal) dalam respon stress, sel enteroendokrin untuk regulasi hormon, enterokromaffin untuk regulasi sistem imun terutama serotonin, dan saraf otonom untuk pengaturan motilitas pada usus. Pada penderita stroke iskemik, mekanisme ini mengalami abnormalitas dikarenakan stimulasi secara berlebihan dari nervus vagus dan pelepasan mediator inflamasi dari jejas jaringan otak yang menyebabkan penurunan regulasi sistem imun, hormon, dan motilitas saluran cerna (Chandra *et al.*, 2017). Penderita stroke iskemik berpotensi mengalami peningkatan keparahan luas iskemik jaringan otak dikarenakan pelepasan akut dari mediator inflamasi pada jejas terkait. Hal ini nantinya dapat berpengaruh pada outcome fungsional yang dapat dinilai melalui skoring *NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)*(Wilkins & Swerdlow, 2015). Sehingga, secara teori pemberian probiotik pada satu minggu pertama penderita stroke iskemik akut dapat memperbaiki respon inflamasi akut untuk mencegah perluasan infark serta perbaikan gejala klinis sistemik dan saluran cerna (Akhoundzadeh *et al.*, 2018).

Penilaian derajat keparahan stroke memiliki manfaat dalam penilaian penderita baik pada awal maupun akhir untuk menilai komplikasi klinis dan keberhasilan terapi (Agustiyawan & Prabowo, 2020; Amalia *et al.*, 2020; Camelia Bomaztika Sari *et al.*, 2020; Nathan Geson *et al.*, 2023; Sekeon & Kembuan, 2015; Wandira *et al.*, 2018). Tingkat keparahan stroke dapat dipengaruhi oleh keadaan disbiosis dan penyakit komorbid penderita yang dapat menjadi prediktor *outcome penderita*. Perubahan bakteri usus terjadi 1-4 hari paska stroke dan bertahan hingga 3 minggu. Penderita dengan komplikasi disbiosis bakteri komensal usus yang tinggi memiliki respon inflamasi akut yang meningkat dimana berkaitan dengan peningkatan luas infark dan perburukan *outcome* (Agustiyawan & Prabowo, 2020; Maharani *et al.*, 2021; Maretalinia *et al.*, 2023; Razdiq & Imran, 2020). Penurunan bakteri komensal juga menyebabkan penurunan kemampuan neuroproteksi dan diferensiasi Treg. Faktor komorbiditas seperti diabetes, usia, hipertensi, letak lesi, ureum, dan glukosa juga mempengaruhi *outcome* penderita. Pemberian probiotik pada penderita stroke dapat menjadi satu metode dalam perbaikan kondisi disbiosis dan regulasi respon inflamasi, sehingga tingkat keparahan paska terapi dapat diminimalisir menjadi lebih baik (Bennett, 2020; Singh *et al.*,

2016; Xia et al., 2019). Penelitian ini memiliki beberapa kekurangan dalam pelaksanaannya. Hal ini berkaitan dengan jumlah sampel penelitian yang tidak sesuai dengan rencana penelitian yakni 30 sampel akibat pandemi COVID-19 yang menyebabkan penderita stroke iskemik akut di rumah sakit mengalami penurunan. Hal ini juga disebabkan waktu penelitian yang cukup singkat menyesuaikan dengan perubahan kalender akademik. Kemudian, dari jangka waktu pemberian probiotik perlu dilakukan intervensi yang lebih lama namun tetap sesuai dengan dosis maksimal pemberian probiotik pada semua sampel mengingat disabilitas akibat stroke dapat bertahan lama.

## KESIMPULAN

Skor *NIHSS* sebelum perlakuan pada kelompok probiotik memiliki rerata  $6,40 \pm 2,836$  sedangkan kelompok kontrol memiliki rerata  $11,25 \pm 7,517$ . Skor *NIHSS* setelah perlakuan pada kelompok probiotik memiliki rerata  $3,30 \pm 2,791$  sedangkan kelompok kontrol memiliki rerata  $10,00 \pm 6,866$ . Skor *NIHSS* kelompok probiotik mengalami penurunan dengan selisih rerata  $3,10 \pm 1,449$ . Skor *NIHSS* kelompok kontrol mengalami penurunan dengan selisih rerata  $1,25 \pm 1,753$ . Pemberian probiotik berpengaruh secara signifikan terhadap skor *NIHSS* penderita stroke iskemik akut ( $p=0,020$ ,  $p<0,05$ ). Penelitian selanjutnya dapat melakukan uji pengaruh pemberian probiotik terhadap skor *NIHSS* dengan jumlah sampel yang lebih besar dan dapat memberikan intervensi probiotik dengan jangka waktu yang lebih panjang pada semua sampel.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kami ucapkan pada Universitas yang telah memberikan kesempatan penulis untuk dapat melakukan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agustiyawan, A., & Prabowo, E. (2020). PEMBEKALAN KEMAMPUAN DETEKSI DINI DAN ASESMEN STROKE. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Multidisiplin*, 4(1). <https://doi.org/10.36341/jpm.v4i1.1412>
- Akhoundzadeh, K., Vakili, A., Shadnoush, M., & Sadeghzadeh, J. (2018). Effects of the oral ingestion of probiotics on brain damage in a transient model of focal cerebral ischemia in mice. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 43(1), 32–40.
- Amalia, L., Arsanti, F., & Megawati, G. (2020). HUBUNGAN LUARAN SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT (SGA) DENGAN DERAJAT KEPARAHAN STROKE. *Majalah Kedokteran Neurosains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*, 36(3). <https://doi.org/10.52386/neurona.v36i3.71>
- Battaglini, D., Pimentel-Coelho, P. M., Robba, C., dos Santos, C. C., Cruz, F. F., Pelosi, P., & Rocco, P. R. M. (2020). Gut Microbiota in Acute Ischemic Stroke: From Pathophysiology to Therapeutic Implications. *Frontiers in Neurology*, 11(June), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00598>
- Bennett, N. (2020). Acute ischemic stroke. *Handbook of Neurosurgery, Neurology, and Spinal Medicine for Nurses and Advanced Practice Health Professionals*, 461–472. <https://doi.org/10.4324/9781315382760>
- Camelia Bomaztika Sari, Hertanto Wahyu Subagio, & Etisa Adi Murbawani. (2020). HUBUNGAN DERAJAT KEPARAHAN STROKE DENGAN PERUBAHAN STATUS GIZI PASIEN DI UNIT STROKE. *IJCNP (INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION PHYSICIAN)*, 3(1). <https://doi.org/10.54773/ijcnp.v3i1.20>



- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 28(2), 203–209.
- Chandra, A., Li, W., Stone, C., Geng, X., & Ding, Y. (2017). The cerebral circulation and cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain Circulation*, 3(2), 45. *Brain Circulation*, June, 35–40. <https://doi.org/10.4103/bc.bc>
- Disinari, M. C. (2020). *10 Penyakit Penyebab Kematian Tertinggi di Dunia*. Lifestyle.
- Feigin, V. L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R. L., Hacke, W., Fisher, M., Pandian, J., & Lindsay, P. (2022). World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. In *International Journal of Stroke* (Vol. 17, Issue 1). <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
- Kapral, M. K., & Bushnell, C. (2021). Stroke in women. In *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033233>
- Laktašić Žerjavić, N., Slivar, L., & Perić, P. (2022). Stroke rehabilitation. *Medicina Fluminensis*, 58(4). [https://doi.org/10.21860/medflum2022\\_284684](https://doi.org/10.21860/medflum2022_284684)
- Maharani, T., Juli, C., & Hermawan, A. N. (2021). Karakteristik luaran klinis neurologis pasien stroke iskemik berdasarkan NIHSS. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 21(3). <https://doi.org/10.24815/jks.v21i3.20646>
- Maretalinia, Rusmitasari, H., Supriatin, Amaliah, L., Sukmawati, E., & Suwarni, L. (2023). Factors influencing the utilization of the Modern Family Planning (MFP) method under the National Health Insurance in Indonesia: An analysis of the 2017 IDHS. *Public Health of Indonesia*, 9(2). <https://doi.org/10.36685/phi.v9i2.694>
- Nathan Geson, B., Fakhurrazy, F., & Rosida, A. (2023). HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DAN DERAJAT KEPARAHAN PASIEN STROKE ISKEMIK FASE AKUT. *Homeostasis*, 6(1). <https://doi.org/10.20527/ht.v6i1.8795>
- Petty, K., Lemkuil, B. P., & Gierl, B. (2021). Acute Ischemic Stroke. In *Anesthesiology Clinics* (Vol. 39, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2020.11.002>
- Razdiq, Z. M., & Imran, Y. (2020). Hubungan antara tekanan darah dengan keparahan stroke menggunakan National Institute Health Stroke Scale. *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, 3(1). <https://doi.org/10.18051/jbiomedkes.2020.v3.15-20>
- Sekeon, S. A. S., & Kembuan, M. A. H. N. (2015). HUBUNGAN ANTARA KUALITAS TIDUR DENGAN KEPARAHAN STROKE. *E-CliniC*, 3(3). <https://doi.org/10.35790/ecl.3.3.2015.10445>
- Singh, V., Roth, S., Llovera, G., Sadler, R., Garzetti, D., Stecher, B., Dichgans, M., & Liesz, A. (2016). Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke. *Journal of Neuroscience*, 36(28), 7428–7440. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016>
- Suprayitno, E., & Huzaimah, N. (2020). PENDAMPINGAN LANSIA DALAM PENCEGAHAN KOMPLIKASI HIPERTENSI. *SELAPARANG Jurnal Pengabdian Masyarakat Berkemajuan*, 4(1). <https://doi.org/10.31764/jpmb.v4i1.3001>
- Tan, M., Zhu, J. C., Du, J., Zhang, L. M., & Yin, H. H. (2011). Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients: A prospective randomized pilot study. *Critical Care*, 15(6), R290. <https://doi.org/10.1186/cc10579>
- Venkatasubramanian, N., Yoon, B. W., Pandian, J., & Navarro, J. C. (2017). Stroke epidemiology in south, east, and south-east asia: A review. *Journal of Stroke*, 19(3), 286–294. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.00234>
- Venkatasubramanian, N., Yudianto, F. L., & Tugasworo, D. (2022). Stroke Burden and Stroke Services in Indonesia. *Cerebrovascular Diseases Extra*, 12(1). <https://doi.org/10.1159/000524161>

- Wandira, R. D., Amalia, L., & Fuadi, I. (2018). HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KEPARAHAN STROKE DENGAN KEJADIAN STROKE-ASSOCIATED PNEUMONIA. *Majalah Kedokteran Neurosains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*, 35(2). <https://doi.org/10.52386/neurona.v35i2.20>
- Wilkins, H. M., & Swerdlow, R. H. (2015). TNF $\alpha$  in cerebral ischemia: Another stroke against you? *Journal of Neurochemistry*, 132(4), 369–372. <https://doi.org/10.1111/jnc.13028>
- Xia, G. H., You, C., Gao, X. X., Zeng, X. L., Zhu, J. J., Xu, K. Y., Tan, C. H., Xu, R. T., Wu, Q. H., Zhou, H. W., He, Y., & Yin, J. (2019). Stroke dysbiosis index (SDI) in gut microbiome are associated with brain injury and prognosis of stroke. *Frontiers in Neurology*, 10(APR), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00397>
- Yonata, A., & Pratama, A. S. P. (2016). Hipertensi sebagai Faktor Pencetus Terjadinya Stroke Ade. *Majority*, 5(3).
- Zhang, Y., Wang, J., Zhu, H., Liang, Y., & Wu, J. (2017). *Effects of bifidobacterium-containing enteral nutrition intervention on the nutritional status and intestinal flora disturbance in patients with the severe cerebral infarction*. 23(March 2014), 151–154.