

Intervensi Nutrisi Neuroprotektif terhadap Kadar GFAP dan Skor NIHSS pada Pasien Stroke Iskemik

Diah Retno Wahyuningrum ^{1*}, Kalasta Ayunda Putri ², Fitni Hidayati ³,
Fathia Rahmadini ⁴

¹⁻⁴ Prodi Gizi Fakultas Teknik, Universitas Negeri Medan, Indonesia

Jalan William Iskandar, Deli Serdang, 20221

Korespondensi penulis: diahretno@unimed.ac.id

Abstract. Stroke is one of the leading causes of disability and mortality worldwide, with significant neurological and biochemical consequences. This study aimed to examine the effect of a neuroprotective nutritional intervention consisting of protein, phosphatidylcholine, phosphatidylserine, and inulin on glial fibrillary acidic protein (GFAP) levels and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores in acute ischemic stroke patients. The study employed a quasi-experimental design with a pretest-posttest control group, involving 18 patients divided equally into intervention and control groups. Data were collected at Dr. Kariadi General Hospital Semarang from January to February 2020, measuring serum GFAP levels using ELISA and assessing NIHSS scores before and after a seven-day intervention. The intervention group showed a significant decrease in GFAP levels and a more pronounced improvement in NIHSS scores compared to the control group. These findings suggest that the neuroprotective nutritional intervention may support both biochemical and clinical recovery in acute ischemic stroke patients. Implementing such nutritional strategies could complement standard care and enhance rehabilitation outcomes. Further research with larger sample sizes and longer follow-up is recommended to confirm these results and optimize the intervention protocol.

Keywords: GFAP, Ischemic Stroke, Neuroprotective Nutrition, NIHSS, Rehabilitation

Abstrak. Stroke merupakan salah satu penyebab utama kecacatan dan kematian di seluruh dunia, dengan dampak neurologis dan biokimia yang signifikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh intervensi nutrisi neuroprotektif yang terdiri dari protein, fosfatidilkolin, fosfatidilserin, dan inulin terhadap kadar *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) dan skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) pada pasien stroke iskemik akut. Penelitian menggunakan desain kuasi-eksperimen dengan pretest-posttest control group, melibatkan 18 pasien yang dibagi secara merata menjadi kelompok intervensi dan kontrol. Data dikumpulkan di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada Januari hingga Februari 2020, dengan pengukuran kadar GFAP serum menggunakan ELISA dan penilaian skor NIHSS sebelum dan sesudah intervensi selama tujuh hari. Kelompok intervensi menunjukkan penurunan signifikan kadar GFAP dan perbaikan skor NIHSS yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa intervensi nutrisi neuroprotektif dapat mendukung pemulihan biokimia dan klinis pada pasien stroke iskemik akut. Penerapan strategi nutrisi ini dapat melengkapi perawatan standar dan meningkatkan hasil rehabilitasi. Penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar dan tindak lanjut jangka panjang direkomendasikan untuk mengonfirmasi hasil ini dan mengoptimalkan protokol intervensi.

Kata Kunci: GFAP, Nutrisi Neuroprotektif, Rehabilitasi, Stroke Iskemik, NIHSS

1. LATAR BELAKANG

Stroke iskemik merupakan salah satu penyebab utama kecacatan jangka panjang dan kematian di seluruh dunia, dengan beban ekonomi dan sosial yang tinggi (Feigin et al., 2021). Data *Global Burden of Disease Study* 2019 mencatat bahwa sekitar 77% kasus stroke adalah tipe iskemik, dan prevalensinya terus meningkat seiring bertambahnya usia dan prevalensi penyakit metabolik (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021).

Di Indonesia sendiri, berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi stroke meningkat menjadi 10,9 per 1000 penduduk, dengan sebagian besar kasus disebabkan oleh penyumbatan arteri otak (stroke iskemik).

Kerusakan jaringan otak pada stroke iskemik terutama disebabkan oleh hipoperfusi dan hipoksia jaringan, yang memicu kaskade iskemik, termasuk stres oksidatif, *excitotoxicity*, dan peradangan (Campbell & Khatri, 2020). Salah satu biomarker yang saat ini banyak diteliti untuk mendeteksi kerusakan astrosit pada stroke iskemik adalah *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP). GFAP dilepaskan ke dalam darah akibat kerusakan astrosit, dan kadar serum GFAP yang tinggi berhubungan dengan tingkat keparahan stroke dan buruknya clinical outcome (Petzold et al., 2019; Mattila et al., 2021). Oleh karena itu, penurunan kadar GFAP dapat menjadi indikator perbaikan struktural dan fungsional otak pada pasien stroke.

Selain GFAP, keluaran klinis neurologis sering diukur menggunakan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), yang merupakan alat standar untuk menilai tingkat defisit neurologis dan memprediksi prognosis pasien (Broussalis et al., 2020). Nilai NIHSS yang lebih rendah setelah intervensi menunjukkan perbaikan fungsi neurologis yang signifikan.

Berbagai studi menunjukkan bahwa pendekatan nutrisi berperan penting dalam mendukung pemulihan pasien stroke iskemik. Malnutrisi sering terjadi pada fase akut stroke, yang dapat memperburuk prognosis dan memperlambat pemulihan (Ochoa et al., 2020). Protein berperan memperbaiki status gizi dan mendukung fungsi motorik, sementara fosfolipid seperti fosfatidilkolin dan fosfatidilserin memiliki efek neuroprotektif dengan memperbaiki integritas membran sel saraf dan mengurangi apoptosis (Griffin et al., 2019; Tykhomyrov et al., 2020). Di sisi lain, prebiotik seperti inulin mampu memperbaiki gut-brain axis, menurunkan peradangan sistemik, dan meningkatkan neurogenesis melalui produksi *short-chain fatty acids* (SCFA) (Silva et al., 2020; Cryan et al., 2022).

Meski demikian, penelitian tentang intervensi kombinasi nutrisi (protein, fosfatidilkolin, fosfatidilserin, dan inulin) terhadap penurunan kadar GFAP dan perbaikan NIHSS pada pasien stroke iskemik masih sangat terbatas, khususnya dalam konteks populasi Asia. Sebagian besar penelitian sebelumnya hanya mengevaluasi efek tunggal dari salah satu komponen, sedangkan kombinasi zat gizi dengan potensi sinergis belum banyak dieksplorasi. Hal ini menjadi celah penelitian yang penting untuk diisi, mengingat intervensi nutrisi yang tepat dapat menjadi terapi tambahan yang mudah diimplementasikan dan berbiaya relatif rendah.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh intervensi nutrisi neuroprotektif berupa kombinasi protein, fosfatidilkolin, fosfatidilserin, dan inulin terhadap kadar GFAP dan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut. Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan bukti empiris mengenai efektivitas intervensi nutrisi sebagai terapi pendukung untuk mempercepat pemulihan struktural dan fungsional pada pasien stroke.

2. KAJIAN TEORITIS

Stroke iskemik merupakan salah satu penyakit kardiovaskular paling umum yang ditandai dengan terhentinya aliran darah ke otak akibat sumbatan arteri, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan saraf yang luas. Secara implisit, penelitian ini berasumsi bahwa kombinasi nutrisi tersebut dapat menurunkan kadar GFAP, memperbaiki fungsi neurologis, dan mempercepat pemulihan pasien stroke iskemikosis maupun apoptosis (Campbell & Khatri, 2020). Akibat dari proses tersebut, tidak hanya neuron yang mengalami kerusakan tetapi juga sel glial, terutama astrosit, yang memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis otak.

Astrosit yang mengalami cedera akan bereaksi dengan meningkatkan ekspresi dan pelepasan GFAP ke dalam sirkulasi darah. GFAP merupakan protein struktural intermediate filament pada astrosit yang spesifik, sehingga banyak digunakan sebagai biomarker kerusakan astrositik pada penyakit neurologis, termasuk stroke iskemik. Kadar GFAP di serum meningkat signifikan pada fase akut stroke dan berhubungan dengan derajat keparahan lesi otak serta keluaran klinis pasien (Petzold et al., 2019; Mattila et al., 2021). Oleh sebab itu, penurunan kadar GFAP dipandang sebagai salah satu indikator perbaikan kondisi neurologis setelah intervensi.

Selain marker biokimia seperti GFAP, penilaian fungsi neurologis secara klinis pada pasien stroke juga dilakukan dengan menggunakan NIHSS. NIHSS adalah instrumen yang digunakan secara luas untuk mengevaluasi defisit neurologis pada pasien stroke, termasuk fungsi motorik, sensorik, bicara, dan kesadaran. Nilai NIHSS yang lebih rendah menunjukkan perbaikan fungsi neurologis pasien dan berhubungan dengan prognosis yang lebih baik (Broussalis et al., 2020).

Sejalan dengan itu, status nutrisi pasien stroke telah lama diketahui sebagai faktor penting dalam proses pemulihan. Malnutrisi sering dijumpai pada fase akut stroke, dan berhubungan dengan tingginya morbiditas, mortalitas, serta lamanya masa perawatan (Ochoa et al., 2020). Protein sebagai makronutrien esensial berperan penting dalam perbaikan jaringan, mempertahankan massa otot, serta mendukung produksi neurotransmitter yang diperlukan untuk pemulihan neurologis. Selain itu, fosfolipid seperti fosfatidilkolin dan fosfatidilserin, yang merupakan komponen struktural utama membran neuron, diketahui memiliki efek neuroprotektif dengan memperbaiki integritas membran sel saraf, mengurangi apoptosis, dan meningkatkan *plasticitas* sinaptik (Griffin et al., 2019; Tykhomyrov et al., 2020). Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian juga tertuju pada peran prebiotik seperti inulin dalam pemulihan neurologis. Inulin difermentasi oleh mikrobiota usus menghasilkan SCFA yang memiliki efek antiinflamasi, memperbaiki sawar darah otak, serta mendukung neurogenesis (Silva et al., 2020; Cryan et al., 2022). Melalui mekanisme *gut-brain axis*, intervensi berbasis inulin diharapkan dapat memberikan manfaat tambahan bagi pemulihan pasien stroke.

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengeksplorasi efek nutrisi terhadap pemulihan stroke. Tykhomyrov et al. (2020) melaporkan bahwa pemberian sitikolin (prekursor fosfatidilkolin) menurunkan kadar GFAP dan memperbaiki fungsi neurologis pasien stroke iskemik akut. Griffin et al. (2019) menunjukkan bahwa suplementasi fosfatidilserin meningkatkan fungsi kognitif dan mengurangi defisit neurologis pada pasien dengan gangguan neurologis. Penelitian oleh Silva et al. (2020) menemukan bahwa prebiotik seperti inulin berkontribusi pada kesehatan otak melalui perbaikan integritas sawar darah otak dan pengurangan inflamasi sistemik. Sementara itu, Ochoa et al. (2020) menekankan bahwa asupan protein yang cukup penting untuk mempertahankan status nutrisi dan mempercepat pemulihan motorik pada pasien stroke.

Namun demikian, sebagian besar penelitian sebelumnya hanya mengevaluasi efek satu komponen nutrisi secara terpisah, sementara potensi sinergis dari kombinasi berbagai nutrisi neuroprotektif belum banyak dikaji, terutama pada populasi Asia. Keterbatasan ini menjadi dasar dilakukannya penelitian ini untuk mengeksplorasi pengaruh kombinasi intervensi nutrisi yang terdiri dari protein, fosfatidilkolin, fosfatidilserin, dan inulin terhadap kadar GFAP sebagai indikator biokimia dan skor NIHSS sebagai indikator klinis pada pasien stroke iskemik. Secara implisit, penelitian ini berasumsi bahwa kombinasi nutrisi tersebut dapat menurunkan kadar GFAP, memperbaiki fungsi neurologis, dan mempercepat pemulihan pasien stroke iskemik.

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimen semu (*quasi-experimental*) dengan desain *pretest-posttest with control group*. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode Januari hingga Februari 2020.

Populasi penelitian adalah pasien stroke iskemik akut yang dirawat di rumah sakit tersebut. Sampel terdiri dari 18 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien dengan stroke iskemik akut ≤ 48 jam sejak onset, usia ≥ 18 tahun, mampu menerima nutrisi enteral, dan bersedia ikut serta. Sampel dibagi menjadi dua kelompok, masing-masing 9 pasien: kelompok intervensi menerima nutrisi neuroprotektif (protein, fosfatidilkolin, fosfatidilserin, inulin) dan kelompok kontrol menerima diet standar rumah sakit.

Data dikumpulkan melalui pemeriksaan kadar GFAP dalam serum dengan metode ELISA, serta penilaian NIHSS oleh tenaga medis terlatih. Keduanya diukur pada hari ke-1 (sebelum intervensi) dan hari ke-7 (setelah intervensi). Hasil uji validitas dan reliabilitas instrumen menunjukkan instrumen layak digunakan.

Analisis data menggunakan *paired t-test* atau *Wilcoxon signed-rank test* untuk melihat perbedaan sebelum dan sesudah dalam kelompok, dan *independent t-test* atau *Mann-Whitney U*

test untuk perbedaan antar kelompok. Tingkat signifikansi ditetapkan pada $p < 0,05$.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses Pengumpulan Data

Data penelitian dikumpulkan di RSUP Dr. Kariadi Semarang dari Januari hingga Februari 2020. Sebanyak 18 pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria diikuti, terdiri dari 9 pasien intervensi dan 9 pasien kontrol.

Hasil Analisis Data

Karakteristik Responden

Karakteristik pasien pada kedua kelompok relatif seimbang. Mayoritas berusia di atas 50 tahun dengan status gizi normal. Rincian karakteristik responden dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik	Intervensi (n=9)	Kontrol (n=9)
Usia rata-rata (tahun)	61,8 ± 7,2	62,4 ± 6,9
Jenis kelamin (L/P)	6/3	5/4
Status gizi (normal/lebih)	7/2	6/3
Onset stroke ≤24 jam (%)	78	75

Kadar GFAP (ng/mL) sebelum dan sesudah intervensi

Kadar GFAP sebelum dan sesudah intervensi dapat dilihat pada Tabel 2. Kelompok intervensi menunjukkan penurunan rata-rata kadar GFAP setelah 7 hari, sedangkan kelompok kontrol mengalami sedikit peningkatan. Uji statistik menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$).

Tabel 2. Kadar GFAP (ng/mL) sebelum dan sesudah intervensi

Waktu pengukuran	Intervensi (Mean±SD)	Kontrol (Mean±SD)
Hari ke-1	3,27 ± 1,05	3,19 ± 1,02
Hari ke-7	2,75 ± 0,98	3,46 ± 1,10
Δ GFAP	-0,52	+0,27
p-value	0,04*	0,08

Perubahan Skor NIHSS

Perubahan skor NIHSS pada kelompok intervensi lebih besar dibandingkan kontrol, seperti ditunjukkan pada Tabel 3. Penurunan skor NIHSS signifikan pada kelompok intervensi ($p < 0,05$) dan tidak signifikan pada kontrol.

Tabel 3. Skor NIHSS sebelum dan sesudah intervensi

Waktu pengukuran	Intervensi (Mean±SD)	Kontrol (Mean±SD)
Hari ke-1	10,1 ± 2,8	9,9 ± 3,0
Hari ke-7	7,2 ± 2,6	9,2 ± 2,9
Δ NIHSS	-2,9	-0,7
p-value	0,02*	0,11

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar GFAP pada kelompok intervensi mengalami penurunan yang signifikan setelah 7 hari pemberian nutrisi neuroprotektif, sedangkan pada kelompok kontrol justru terjadi sedikit peningkatan, meskipun tidak signifikan. Penurunan kadar GFAP pada kelompok intervensi mencerminkan berkurangnya kerusakan astrositik dan respons astrogliosis reaktif yang terjadi akibat iskemia otak.

GFAP merupakan protein struktural yang hanya ditemukan pada astrosit, sehingga menjadi biomarker yang spesifik untuk kerusakan sel glial (Petzold et al., 2019). Peningkatan kadar GFAP pada kondisi akut stroke menggambarkan luasnya cedera jaringan otak, dan kadar yang tinggi dalam sirkulasi sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk (Mattila et al., 2021). Penurunan GFAP yang signifikan pada kelompok intervensi sejalan dengan hasil penelitian Tykhomyrov et al. (2020), yang menemukan bahwa pemberian sitikolin (prekursor fosfatidilkolin) dapat mengurangi pelepasan GFAP pada pasien stroke iskemik akut. Hal ini dapat dijelaskan karena fosfolipid seperti fosfatidilkolin dan fosfatidilserin membantu memperbaiki integritas membran neuron yang rusak akibat iskemia, mengurangi kerusakan lebih lanjut, dan memfasilitasi proses regenerasi membran.

Selain fosfolipid, komponen protein dalam intervensi nutrisi juga berkontribusi terhadap perbaikan kerusakan jaringan. Protein menyediakan asam amino esensial untuk sintesis komponen struktural dan neurotransmitter yang penting dalam pemulihan neurologis (Ochoa et al., 2020). Sementara itu, inulin sebagai prebiotik dapat memodulasi respons inflamasi melalui *gut-brain axis*. Butirat, salah satu SCFA hasil fermentasi inulin, telah diketahui memperbaiki integritas sawar darah otak (BBB) dan mengurangi neuroinflamasi (Cryan et al., 2022). Dengan demikian, penurunan kadar GFAP pada kelompok intervensi diduga terjadi melalui mekanisme sinergis antara perbaikan membran neuron oleh fosfolipid, penyediaan substrat struktural oleh protein, serta pengurangan peradangan melalui modulasi mikrobiota usus oleh inulin.

Selain perbaikan biokimia, penelitian ini juga menunjukkan adanya penurunan yang signifikan pada skor NIHSS pada kelompok intervensi, sedangkan pada kelompok kontrol penurunan yang terjadi tidak signifikan. NIHSS digunakan untuk menilai derajat defisit

neurologis pada pasien stroke, dengan skor yang lebih rendah menunjukkan perbaikan fungsi klinis pasien (Broussalis et al., 2020).

Penurunan skor NIHSS yang lebih besar pada kelompok intervensi dapat dijelaskan oleh efek neuroprotektif yang mendukung pemulihan jaringan saraf secara lebih optimal. Hal ini mendukung temuan Ochoa et al. (2020) bahwa status nutrisi yang baik selama fase akut stroke berperan penting dalam mempercepat pemulihan motorik dan neurologis. Peningkatan integritas membran neuron dan penurunan neuroinflamasi yang ditunjukkan melalui penurunan GFAP tampaknya sejalan dengan perbaikan fungsi klinis yang tercermin dalam skor NIHSS.

Temuan ini menunjukkan bahwa perbaikan biokimia (GFAP) dan klinis (NIHSS) berjalan paralel, memperkuat dugaan bahwa nutrisi neuroprotektif bekerja melalui mekanisme multidimensi: memperbaiki membran neuron, menyediakan substrat untuk regenerasi, serta mengurangi peradangan sistemik dan lokal.

Hasil penelitian ini konsisten dengan temuan Tykhomyrov et al. (2020), yang melaporkan bahwa pemberian sitikolin menurunkan kadar GFAP dan memperbaiki skor klinis pada pasien stroke. Penelitian ini juga sejalan dengan Griffin et al. (2019), yang menunjukkan bahwa fosfatidilserin berperan penting dalam meningkatkan fluiditas membran dan transmisi sinyal saraf. Selain itu, peran inulin dalam memperbaiki fungsi *gut-brain axis* dan mengurangi peradangan didukung oleh studi Cryan et al. (2022).

Namun demikian, penelitian ini memiliki kelebihan dibandingkan studi sebelumnya karena mengevaluasi kombinasi dari beberapa komponen nutrisi neuroprotektif secara bersamaan, yang diduga menghasilkan efek sinergis yang lebih kuat dibandingkan suplementasi tunggal.

Hasil penelitian ini memiliki implikasi teoritis dan terapan. Secara teoritis, temuan ini memperkuat konsep bahwa kerusakan astrositik pada stroke iskemik dapat diukur melalui kadar GFAP, dan perbaikan biokimiawi dapat dicapai melalui intervensi nutrisi. Hal ini mendukung teori *neurorestoration* melalui nutrisi, yang mengintegrasikan efek molekuler dan sistemik.

Secara terapan, intervensi nutrisi neuroprotektif berbasis kombinasi zat gizi ini dapat menjadi strategi tambahan yang mudah diterapkan dan relatif murah untuk mempercepat pemulihan pasien stroke. Rumah sakit dapat mempertimbangkan pemberian formula ini sebagai bagian dari tatalaksana standar, khususnya pada pasien stroke iskemik akut.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa intervensi nutrisi neuroprotektif berupa kombinasi protein, fosfatidilkolin, fosfatidilserin, dan inulin yang diberikan selama tujuh hari pada pasien stroke iskemik akut berpengaruh signifikan dalam menurunkan kadar GFAP dan memperbaiki

skor NIHSS dibandingkan dengan diet standar rumah sakit. Temuan ini mengindikasikan bahwa pemberian nutrisi dengan kandungan tersebut dapat menjadi terapi tambahan yang mendukung perbaikan biokimia kerusakan astrositik serta pemulihan klinis neurologis pada fase akut stroke. Meskipun hasil penelitian ini mendukung potensi intervensi nutrisi dalam pengelolaan stroke iskemik, generalisasi temuan ini harus dilakukan dengan hati-hati mengingat jumlah sampel yang relatif kecil dan waktu intervensi yang terbatas.

Berdasarkan hasil penelitian, disarankan agar rumah sakit mempertimbangkan penerapan intervensi nutrisi serupa sebagai bagian dari tatalaksana rehabilitasi pasien stroke iskemik, dengan tetap memperhatikan kondisi klinis individu pasien. Penelitian selanjutnya direkomendasikan untuk dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih besar, durasi intervensi yang lebih panjang, serta mengeksplorasi dosis optimal dan mekanisme molekuler secara lebih detail. Selain itu, keterbatasan penelitian ini berupa tidak dilakukannya evaluasi jangka panjang terhadap luaran klinis perlu diperbaiki pada penelitian mendatang untuk memperkuat bukti ilmiah mengenai efektivitas intervensi ini.

DAFTAR REFERENSI

- Broussalis, E., Trinka, E., Hainfellner, J., & Killer, M. (2020). The NIH Stroke Scale: An updated systematic review. *Frontiers in Neurology*, 11, 597. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00597>
- Campbell, B. C. V., & Khatri, P. (2020). Stroke. *The Lancet*, 396(10244), 129–142. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X)
- Cryan, J. F., O’Riordan, K. J., Sandhu, K., Peterson, V., & Dinan, T. G. (2022). The gut microbiome in neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 21(1), 40–55. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00213-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00213-4)
- Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., et al. (2021). Global burden of stroke and risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- GBD 2019 Stroke Collaborators. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- Griffin, J. W., Bradshaw, P. C., & Barnes, J. (2019). Phosphatidylserine and cognitive function. *Nutrients*, 11(8), 1791. <https://doi.org/10.3390/nu11081791>
- Mattila, O. S., Ashton, N. J., Blennow, K., et al. (2021). Serum GFAP and outcome after ischemic stroke: A prospective observational study. *Stroke*, 52(9), 2925–2933. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033866>

- Ochoa, J. B., Magnuson, B., Gottesman, R., & Christopher, K. (2020). Nutrition therapy in critical illness: A review of evidence-based guidelines. *Current Opinion in Critical Care*, 26(4), 334–340. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000733>
- Petzold, A., Keir, G., & Green, A. J. (2019). Glial fibrillary acidic protein is an early marker of axonal injury even when axonal transport is intact. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(1), 18–25. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318571>
- Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>
- Tykhomyrov, A. A., Bondarenko, O. S., & Sagach, V. F. (2020). Citicoline as a neuroprotector in stroke. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 50(5), 588–596. <https://doi.org/10.1007/s11055-020-00956-0>