



Pengaruh Suplementasi Omega-3 Terhadap Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik: Tinjauan Literatur

Dini Fadhilah^{1*}, Yohannessa Wulandari²

Program Studi Ilmu Gizi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta,
Indonesia^{1,2}

Email: dini08.dr@gmail.com¹, yessawulandari@gmail.com².

ARTIKEL INFO

Kata Kunci: *Omega-3 Fatty Acids; Omega-3 PUFA; Fish Oil; Ischemic Stroke; Clinical Outcome.*

ABSTRAK

Stroke merupakan masalah kesehatan global yang signifikan dan kedua tertinggi dalam penyebab kematian dan disabilitas. Konsumsi ikan yang tinggi, kaya akan omega-3, dapat memberikan perlindungan terhadap stroke melalui penurunan tekanan darah, penekanan stres oksidatif dan inflamasi, serta perbaikan fungsi vaskuler, meskipun bukti klinis pada manusia masih terbatas. Tinjauan literatur ini disusun untuk mempelajari lebih lanjut mengenai pengaruh suplementasi omega-3 terhadap keluaran klinis pasien stroke iskemik. Pencarian literatur sesuai kata kunci dilakukan pada database PubMed, Scopus, dan Cochrane. Dua buah artikel berupa penelitian *Randomized Controlled Trial* (RCT) dan *systematic review of RCT* memenuhi kriteria eligibilitas dan dilakukan peninjauan lebih lanjut. Tinjauan terhadap kedua artikel menunjukkan bahwa suplementasi omega-3 pada pasien stroke iskemik dapat menurunkan risiko keterbatasan fungsional dan disabilitas fisis, namun tidak berpengaruh terhadap kematian dan kualitas hidup. Perbedaan hasil juga diperoleh pada pemantauan jangka pendek dan jangka panjang. Suplementasi omega-3 pada pasien stroke iskemik dapat menurunkan risiko keterbatasan fungsional dan disabilitas fisis, namun tidak berpengaruh terhadap risiko kematian dan kualitas hidup. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk merekomendasikan suplemen omega-3 pada pasien stroke iskemik.

Corresponden Author: Dini Fadhilah

Email: dini08.dr@gmail.com

Artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi



Pendahuluan

Stroke merupakan masalah kesehatan global dengan peningkatan insidens sebesar 70% dalam dua dekade sejak tahun 1990. Sebanyak 12,2 juta penduduk menderita stroke dan 6,55 juta penduduk meninggal akibat stroke pada tahun 2019, menjadikan stroke sebagai penyebab kematian dan disabilitas kedua tertinggi di dunia (Feigin et al., 2021). Stroke juga merupakan penyebab mortalitas dan morbiditas tertinggi di Indonesia dengan angka kematian sebesar 313,8 per 100.000 penduduk (Yueniwati, 2016). Prevalensi stroke di Indonesia juga mengalami peningkatan dari 7% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018).

Cedera otak pada stroke dapat terjadi akibat stres oksidatif. Otak adalah organ yang sangat sensitif terhadap kerusakan oksidatif karena aktivitas metaboliknya yang tinggi dan spesifik. Ketidakseimbangan antara produksi dan eliminasi dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada stroke dapat memicu apoptosis, kerusakan sawar darah-otak, inflamasi, edema, autofagi, dan kondisi patofisiologis lainnya (Jelinek et al., 2021). Cedera otak pada stroke juga diperberat oleh inflamasi akibat stagnasi aliran darah, aktivasi leukosit intravaskuler, dan pelepasan mediator inflamasi dari endotel dan parenkim otak yang mengalami iskemia (Anrather & Iadecola, 2016).

Faktor risiko terjadinya stroke terdiri dari faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Sebagai salah satu faktor yang dapat dimodifikasi, pola diet dengan konsumsi ikan yang tinggi telah diteliti memiliki efek protektif terhadap kejadian stroke (Boehme et al., 2017; Chhabra et al., 2023; Zhao et al., 2019). Kandungan asam lemak tidak jenuh ganda (*Polyunsaturated Fatty Acids*, PUFA) omega-3 pada ikan merupakan nutrisi potensial yang dapat menurunkan stres oksidatif dan tekanan darah, menekan inflamasi, serta membantu memperbaiki fungsi vaskuler (Zhao et al., 2019).

Studi eksperimental oleh (Cai et al., 2017) terhadap hewan coba dengan model stroke iskemik menunjukkan bahwa suplementasi omega-3 dalam bentuk minyak ikan selama 3 bulan dapat meningkatkan angiogenesis, neurogenesis, integritas substansi alba, serta perbaikan aktivitas sensorimotor. Selain itu, suplementasi omega-3 pada hewan coba dengan model stroke iskemik juga dapat mencegah disfungsi mitokondria dan memperbaiki keluaran neurologis berdasarkan hasil studi eksperimental oleh (Cao et al., 2021) juga melaporkan bahwa suplementasi jangka panjang omega-3 dari sumber nabati dalam bentuk makanan kaya kandungan *alpha-linolenic-acid* (ALA) dapat menurunkan kadar *tumor necrotizing factors* (TNF)- α dan rasio neutrofil terhadap limfosit (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR). Studi tersebut juga menunjukkan bahwa kelompok hewan yang mendapat suplementasi mengalami stroke dengan ukuran dan disfungsi neurologis yang lebih rendah (Bonetti et al., 2021).

Gap dalam penelitian ini terletak pada kebutuhan akan penelitian lanjutan yang lebih mendalam dan terarah mengenai efek suplementasi omega-3 pada pasien stroke iskemik. Meskipun tinjauan literatur menunjukkan bahwa suplementasi tersebut dapat memberikan beberapa manfaat, seperti meningkatkan angiogenesis, neurogenesis, integritas substansi alba, dan perbaikan aktivitas sensorimotor, serta menurunkan kadar TNF- α dan NLR, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengonfirmasi temuan tersebut secara klinis. Penelitian RCT dengan jumlah subjek yang memadai dan pemantauan yang cukup lama diperlukan untuk mendapatkan bukti yang lebih kuat mengenai efektivitas suplementasi omega-3 dalam mengurangi risiko keterbatasan fungsional, disabilitas fisik, dan komplikasi lainnya pada pasien stroke iskemik. Dengan demikian, kebaruan dari penelitian ini adalah fokus pada kebutuhan akan bukti yang lebih kuat melalui penelitian klinis yang terarah dan lebih mendalam mengenai efek suplementasi omega-3 pada pasien stroke iskemik.

Hasil menjanjikan pada studi eksperimental terhadap hewan coba, memberikan peluang bagi penggunaan suplementasi omega-3 sebagai terapi adjuvan pada pasien stroke. Namun penelitian pada manusia terkait efektivitas dan keamanan penggunaan suplementasi omega-3 pada pasien stroke masih terbatas. Oleh karena itu, tinjauan literatur ini bertujuan untuk mempelajari lebih lanjut mengenai pengaruh suplementasi omega-3 terhadap keluaran klinis pada pasien stroke iskemik.

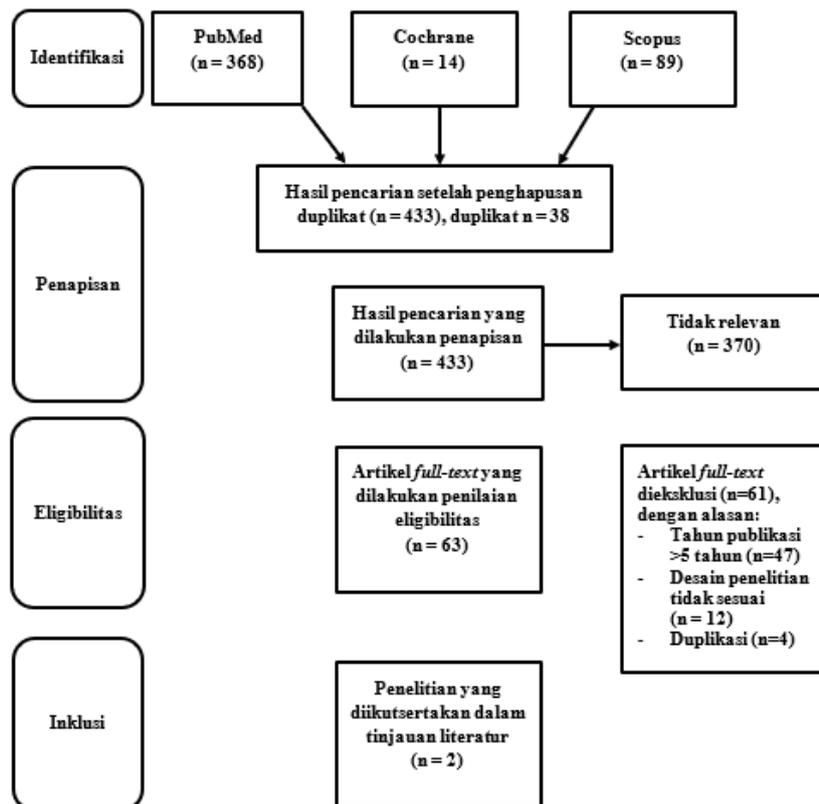
Metode Penelitian

Penelitian ini dalam bentuk tinjauan literatur mengenai efek suplementasi omega-3 dari minyak ikan pada pasien stroke iskemik. Pencarian literatur dilakukan bulan November 2022 dengan menggunakan fasilitas *advanced searching* pada situs *database* PubMed, Scopus, dan *Cochrane Library*. Pencarian dilakukan berdasarkan MeSH *term*, judul, abstrak, dan kata kunci. Kata kunci yang digunakan yaitu “*fatty acids, omega-3*”, “*n-3 fatty acids*”, “*omega-3 fatty acids*”, “*n-3 pufa*”, “*n-3 polyunsaturated fatty acid*”, “*ischemic stroke*”, “*acute ischemic stroke*”, “*brain ischemia*”, “*patient outcome assessment*” dan “*treatment outcome*”.

Artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi meliputi subjek penelitian berusia di atas 18 tahun, tahun publikasi dalam 5 tahun terakhir, penelitian dengan desain *systematic review/meta-analysis of Randomized Clinical Trial* (RCT) atau RCT, artikel publikasi dalam bahasa Inggris. Kriteria eksklusi meliputi penelitian pada hewan, subjek penelitian wanita hamil, artikel publikasi dalam bentuk *pre-printed*, dan artikel tidak dapat diakses bebas dalam bentuk *full-text*.

Tabel 1, Strategi Pencarian Literatur

<i>Database</i>	<i>Search Strategy</i>	<i>Hits</i>
Pubmed	(("fatty acids, omega 3"[MeSH Terms] OR "n 3 fatty acids"[Title/Abstract] OR "omega 3 fatty acids"[Title/Abstract] OR "n 3 polyunsaturated fatty acid"[Title/Abstract] OR "n 3 pufa"[Title/Abstract] OR "acid omega 3 fatty"[Title/Abstract]) AND (((((cerebral ischemia[MeSH Terms]) OR (acute stroke[Title/Abstract])) OR (acute ischemic stroke[Title/Abstract]))) AND ((patient outcome assessment[MeSH Terms]) OR (treatment outcome[Title/Abstract])))	368
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (fatty AND acids, AND omega-3) AND TITLE-ABS-KEY (ischemic stroke) OR TITLE-ABS-KEY (cerebral ischemia) OR TITLE-ABS-KEY (acute ischemic stroke) AND TITLE-ABS-KEY (patient outcome assessment) OR TITLE-ABS-KEY (treatment outcome)	89
Cochrane Library	#1 (fatty acids, omega 3):ti,ab,kw OR (n3 Fatty Acids):ti,ab,kw OR (Acids, Omega-3 Fatty):ti,ab,kw OR (Omega 3 Fatty Acids):ti,ab,kw OR (n 3 PUFA):ti,ab,kw OR (n3 Polyunsaturated Fatty Acid):ti,ab,kw OR (n-Polyunsaturated Fatty Acid):ti,ab,kw OR (Omega-3 Fatty Acid):ti,ab, kw #2 (Cerebral Ischemia):ti,ab,kw OR (Ischemic Stroke):ti,ab,kw OR (Acute Ischemic Stroke):ti,ab,kw #3 (Patient Outcome Assessment):ti,ab,kw OR (Treatment Outcome):ti,ab,kw #4 #1 AND #2 AND #3	14



Gambar 1. Alur Pemilihan Artikel

Hasil dan Pembahasan

Pencarian literatur menghasilkan 368 artikel dari *database* PubMed, 89 artikel dari *database* Scopus, dan 14 artikel dari *database* Cochrane Library, sehingga jumlah keseluruhan literatur yang diperoleh adalah 471 artikel. Selanjutnya dilakukan uji duplikasi dengan aplikasi *reference manager* Mendeley, penapisan judul dan abstrak untuk melihat relevansi, dan penilaian eligibilitas *full text* untuk memperoleh artikel inklusi untuk ditinjau lebih lanjut.

Sebanyak 471 artikel yang diperoleh dari seluruh *database* sesuai dengan kata kunci dan 38 artikel di antaranya merupakan duplikat sehingga jumlah artikel yang akan dilakukan penapisan judul dan abstrak hanya 433 artikel. Setelah dilakukan penapisan judul dan abstrak, terdapat 370 artikel yang tidak relevan dan 63 artikel diteruskan untuk penilaian eligibilitas. Berdasarkan hasil penilaian eligibilitas, sebanyak 61 artikel dieksklusi dengan alasan tahun publikasi >5 tahun terakhir, desain studi yang tidak sesuai, dan adanya duplikasi, sehingga hanya 2 artikel yang diinklusi untuk dilakukan peninjauan lebih lanjut.

Tabel 2, Karakteristik Literatur

Penelitian/ Desain/Tempat	Deskripsi Populasi Penelitian	Deskripsi Indikator Penelitian	Deskripsi Luaran Penelitian dan Perkiraan Efek Intervensi
(Alvarez Campano et al., 2019)	Dua puluh sembilan RCT (n=3999) yang melibatkan subjek dengan riwayat stroke, <i>Transient Ischemic Attack</i>	Penggunaan omega-3 PUFA dari minyak ikan dengan dosis 400 mg/hari	- Kapasitas fungsional dan ketergantungan individu Hasil: - Studi jangka pendek: Tidak ada pengaruh pada stroke perdarahan

Penelitian/ Desain/Tempat	Deskripsi Populasi Penelitian	Deskripsi Indikator Penelitian	Deskripsi Luaran Penelitian dan Perkiraan Efek Intervensi
	(TIA), atau keduanya dan dikelompokkan berdasarkan waktu pemantauan jangka pendek (≤ 3 bulan) dan jangka panjang (> 3 bulan)	hingga 3.300 mg/hari dibandingkan dengan/tanpa plasebo terhadap keluaran pada pasien stroke.	subaraknoid (RR 0,78, 95%CI 0,36 – 1,68, p = 0,52) - Studi jangka panjang: Tidak ada pengaruh (indeks Barthel MD 7,09, 95%CI -5,16 – 19,34; indeks mobilitas Rivermead 1,30, 96%CI -1,31 – 3,91) - Keluaran sekunder berupa kematian dengan etiologi vaskuler, stroke berulang, insiden stroke jenis lain, efek samping, kualitas hidup, dan <i>mood</i> .
(Rist et al., 2021)	Seratus sembilan tujuh peserta dalam studi VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) (laki-laki usia ≥ 50 tahun, perempuan ≥ 55 yang tinggal di Amerika Serikat) dengan riwayat stroke	Pemberian asam lemak omega-3 dari minyak ikan sebesar 1 g/hari yang diberikan sebelum <i>onset stroke</i>	Keluaran berupa keterbatasan fungsional dan disabilitas fisis. Hasil: intervensi peluang risiko mengalami keterbatasan fungsional (skala Nagi OR 0,55, 95%CI 0,28 – 1,09) dan disabilitas fisis (skala Katz <i>Activity Daily Living</i> (ADL) OR 0,32, 95%CI 0,08 – 1,24; skala Rosow-Breslaw OR 0,56, 95%CI 0,31 – 1,02) pada pasien stroke hingga 1,4 tahun setelah onset stroke

ADL = *Activity Daily Living*, CI = *Confident Interval*, MD = *Mean Difference*, OR = *Odds Ratio*, PUFA = *Polyunsaturated Fatty Acids*, RCT = *Randomized Clinical Trial*, RR = *Risk Ratio*

Tabel 2 mencakup karakteristik dari dua penelitian yang berfokus pada penggunaan omega-3 PUFA dari minyak ikan dalam pasien yang memiliki riwayat stroke. Penelitian pertama (Alvarez Campano et al., 2019) melibatkan 29 RCT dengan total 3999 subjek yang memiliki riwayat stroke atau *Transient Ischemic Attack* (TIA), dibagi berdasarkan pemantauan jangka pendek (≤ 3 bulan) dan jangka panjang (> 3 bulan). Intervensi yang digunakan adalah dosis omega-3 PUFA dari minyak ikan, dengan luaran penelitian berupa kapasitas fungsional dan ketergantungan individu. Hasilnya menunjukkan tidak adanya pengaruh yang signifikan terhadap stroke perdarahan subaraknoid maupun kapasitas fungsional pasien stroke. Penelitian kedua (Rist et al., 2021) melibatkan 197 peserta dari studi VITAL yang memiliki riwayat stroke, dengan intervensi berupa pemberian asam lemak omega-3 dari minyak ikan sebesar 1 g/hari sebelum onset stroke. Luaran penelitiannya adalah keterbatasan fungsional dan disabilitas fisik. Hasilnya menunjukkan bahwa intervensi ini memiliki peluang risiko yang lebih rendah untuk mengalami keterbatasan fungsional dan disabilitas fisik pada pasien stroke hingga 1,4 tahun setelah onset stroke.

Tinjauan literatur mengenai efek suplementasi omega-3 dari minyak ikan pada pasien stroke iskemik dilakukan terhadap satu studi *systematic review of RCT* dan satu RCT yang merupakan kelompok bukti terbaik bagi studi intervensi. Masing-masing literatur menilai efek suplementasi omega-3 dari minyak ikan terhadap keluaran klinis pada pasien stroke dengan keluaran utama berupa kapasitas fungsional dan disabilitas fisis.

Stroke merupakan tanda klinis gangguan neurologis fokal atau global akibat kelainan vaskular yang terjadi dengan cepat dan berlangsung selama lebih dari 24 jam serta dapat menyebabkan kematian (Chugh, 2019). Sebagai penyebab mortalitas dan disabilitas tertinggi kedua di dunia (Feigin et al., 2021), stroke dapat menyebabkan cedera otak dengan gejala bervariasi antara lain wajah asimetris, bicara pelo, kelemahan anggota gerak, pusing, nyeri kepala, gangguan penglihatan, gangguan keseimbangan hingga gangguan kesadaran (Chugh, 2019; Kaps et al., 2014).

Patofisiologi stroke sering dihubungkan dengan proses inflamasi dan stres oksidatif (Anrather & Iadecola, 2016; Jelinek et al., 2021). Cedera vaskuler pada stroke mengaktifkan kaskade inflamasi yang memicu infiltrasi sel-sel inflamasi seperti neutrofil, sel T, monosit/makrofag, dan sel lainnya di area otak yang mengalami iskemik. Selama fase akut dari stroke iskemik, terjadi pelepasan ROS dan mediator proinflamasi dari jaringan yang cedera. Mediator-mediator inflamasi tersebut meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada sel-sel endotel otak dan leukosit sehingga memicu adhesi dan migrasi transendotelial dari leukosit dalam sirkulasi. Selanjutnya leukosit melepaskan sitokin dan kemokin, khususnya produksi ROS yang tinggi serta aktivasi dari *Matriks Metalloproteinase* (MMP) yang memperberat proses inflamasi sehingga menimbulkan disrupsi sawar darah-otak, edema otak, kematian sel saraf, dan transformasi hemoragik. sehingga dapat memperberat oklusi pada stroke iskemik (Anrather & Iadecola, 2016; Jayaraj et al., 2019).

Sifat antiinflamasi dan antioksidan dari omega-3 diyakini dapat berperan dalam mengatasi inflamasi dan stres oksidatif yang terjadi pada stroke. Kandungan omega-3 pada jaringan otak sangat tinggi, namun omega-3 tidak dapat diproduksi secara *in vivo* sehingga harus diperoleh dari bahan makanan seperti minyak ikan. Omega-3 mencegah kehilangan jaringan saraf serta menurunkan volume infark dengan mengurangi aktivasi ROS pada jaringan saraf. Hal tersebut didukung oleh hasil penelitian pada hewan coba yang menunjukkan bahwa pemberian suplementasi omega-3 dapat meningkatkan angiogenesis, neurogenesis, integritas substansia alba, mencegah disfungsi mitokondria, menurunkan kadar TNF- α dan NLR, mengurangi ukuran stroke, memperbaiki keluaran neurologis serta aktivitas sensorimotor (Bonetti et al., 2021; Cai et al., 2017; Cao et al., 2021).

Studi *systematic review* oleh Campano dkk. menunjukkan bahwa suplementasi omega-3 tidak memberikan efek terhadap keluaran primer berupa kapasitas fungsional dan ketergantungan individu pada pasien stroke, baik pada pemantauan jangka pendek (≤ 3 bulan) maupun pemantauan jangka panjang (> 3 bulan). Berdasarkan *systematic review* tersebut, hanya satu studi pemantauan jangka pendek yang melaporkan bahwa omega-3 dari minyak ikan dalam terapi stroke perdarahan subaraknoid tidak berpengaruh terhadap kapasitas fungsional yang dinilai dengan *Glasgow Outcome Scale Extended* (GOSE). Namun studi tersebut dinilai sebagai bukti berkualitas rendah dengan alasan jumlah subjek sangat kecil serta hanya berupa studi pendahuluan. Sedangkan pada pemantauan jangka panjang, satu studi melaporkan bahwa terapi omega-3 dari minyak ikan tidak berpengaruh terhadap kapasitas fungsional berdasarkan skor indeks Barthel (MD 7,09, 95%CI -5,16–19,34) dan disabilitas fisis berdasarkan indeks mobilitas Rivermead (MD 1,3, 95%CI -1,31 – 3,91).

Efek pemberian omega-3 dari minyak ikan terhadap kematian dengan etiologi vaskuler, kejadian stroke berulang, insidens stroke jenis lain, efek samping, kualitas hidup serta *mood* berdasarkan beda rerata dari skor *General Health questionnaire* (GHQ)-30 atau GHQ-28 pada

pasien stroke. Studi-studi dengan pemantauan jangka pendek pada pasien stroke menunjukkan omega-3 dari minyak ikan dapat menurunkan risiko kematian dengan etiologi vaskuler (hasil tidak signifikan), menurunkan risiko stroke iskemik berulang (RR 0,41, 95%CI 0,02 – 8,84, P = 0,57), hasil inkonklusif terhadap insidens stroke jenis lain, tidak berpengaruh terhadap risiko komplikasi perdarahan (RR 0,32, 95%CI 0,01 – 7,35, P=0,47), berpengaruh negatif terhadap kualitas hidup (kualitas studi rendah dengan jumlah subjek yang sangat kecil dengan insignifikansi efek), serta berpengaruh positif terhadap *mood* (kualitas studi rendah karena sistem penilaian yang tidak jelas dan hasil tidak akurat). Sedangkan berdasarkan hasil studi dengan pemantauan jangka panjang diperoleh bahwa pemberian omega-3 dari minyak ikan pada pasien stroke tidak berpengaruh terhadap kematian dengan etiologi vaskuler (RR 1,02, 95%CI 0,78 – 135, P = 0,86), hasil inkonklusif terhadap kejadian stroke berulang, tidak ada laporan hasil terhadap insidens stroke jenis lain dan kualitas hidup, tidak ada efek samping dari suplementasi (RR 0,94, 95%CI 0,56 – 1,58, P = 0,82), serta tidak berpengaruh terhadap *mood* (MD 1,00, 95%CI -2,07 – 4,07, P = 0,61).

Studi RCT oleh Rist dkk. menunjukkan bahwa suplementasi omega-3 sebelum kejadian stroke dapat menurunkan peluang risiko mengalami keterbatasan fungsional yang dinilai berdasarkan skala Nagi (OR 0,55, 95%CI 0,28 – 1,09) dan disabilitas fisis berdasarkan skala Katz ADL (OR 0,32, 95%CI 0,08 – 1,24) dan skala Rosow-Breslaw (OR 0,56, 95%CI 0,31 – 1,02) pada pasien stroke hingga 1,4 tahun setelah stroke, walaupun hasil tersebut tidak signifikan secara statistik. Keutamaan dari studi ini adalah suplementasi omega-3 diberikan sejak sebelum hingga setelah terjadinya stroke, waktu *follow up* yang cukup lama, dan jumlah sampel cukup banyak. Studi lain yang serupa melihat efek suplementasi omega-3 terhadap keluaran stroke setelah terjadinya stroke dan tidak mampu menunjukkan adanya pengaruh yang bermakna pada kualitas hidup dan kapasitas fungsional serta pengaruh suplementasi sebelum terjadinya stroke (Saito et al., 2017) dan studi tersebut berdasarkan *systematic review* dinilai sebagai bukti dengan kualitas sangat rendah.

Kesimpulan

Tinjauan literatur terhadap kedua artikel menunjukkan bahwa suplementasi omega-3 pada pasien stroke dapat menurunkan risiko mengalami keterbatasan fungsional dan disabilitas fisis, namun dengan hasil yang tidak signifikan secara statistik. Pengaruh suplementasi omega-3 terhadap risiko kematian dengan etiologi vaskuler, risiko kejadian stroke berulang, risiko komplikasi perdarahan, kondisi *mood*, serta kualitas hidup juga tidak signifikan. Penelitian lebih lanjut dalam bentuk RCT dengan jumlah subjek dan waktu pemantauan yang memadai diperlukan untuk memperoleh bukti yang lebih kuat dalam merekomendasikan pemberian suplementasi omega-3 pada pasien stroke iskemik untuk perbaikan keluaran klinis.

Bibliografi

- Alvarez Campano, C. G., Macleod, M. J. R., Thies, F., Aucott, L., Macleod, M. J. R., & Thies, F. (2019). Marine-derived n-3 fatty acids therapy for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012815.pub2>.
- Anrather, J., & Iadecola, C. (2016). Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics*, 13(4), 661–670. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0483-x>
- Boehme, A. K., Esenwa, C., & Elkind, M. S. V. (2017). Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*, 120(3), 472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- Bonetti, N. R., Liberale, L., Akhmedov, A., Pasterk, L., Gobbato, S., Puspitasari, Y. M., Vukolic, A., Saeedi Saravi, S. S., Coester, B., Horvath, C., Osto, E., Montecucco, F., Lüscher, T. F., Beer, J. H., & Camici, G. G. (2021). Long-term dietary supplementation with plant-derived omega-3 fatty acid improves outcome in experimental ischemic stroke. *Atherosclerosis*, 325, 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.005>
- Cai, M., Zhang, W., Weng, Z., Stetler, R. A. A., Jiang, X., Shi, Y., Gao, Y., & Chen, J. (2017). Promoting neurovascular recovery in aged mice after ischemic stroke - prophylactic effect of Omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Aging and Disease*, 8(5), 531–545. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0520>
- Cao, J., Dong, L., Luo, J., Zeng, F., Hong, Z., Liu, Y., Zhao, Y., Xia, Z., Zuo, D., Xu, L., Xu, L., & Tao, T. (2021). Supplemental N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Limit A1-Specific Astrocyte Polarization via Attenuating Mitochondrial Dysfunction in Ischemic Stroke in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5524705>
- Chhabra, J. S., Juneja, A., Etkin, Y., Landis, G., Gardener, H., Garuthara, M., Hoffstaetter, T., & Oropallo, A. (2023). The effect of nutrition on stroke risk: A systematic review. *Nutrition and Health*, 29(2), 255–267.
- Chugh, C. (2019). Acute ischemic stroke: Management approach. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 23, S140–S146. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23192>
- Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., Roth, G. A., Bisignano, C., Abady, G. G., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abedi, V., Abualhasan, A., Abu-Rmeileh, N. M. E., Abushouk, A. I., Adebayo, O. M., Agarwal, G., Agasthi, P., Ahinkorah, B. O., Ahmad, S., Ahmadi, S., ... Murray, C. J. L. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 1–26. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- Jayaraj, R. L., Azimullah, S., Beiram, R., Jalal, F. Y., & Rosenberg, G. A. (2019). Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 1–24. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2>

- Jelinek, M., Jurajda, M., & Duris, K. (2021). Oxidative stress in the brain: Basic concepts and treatment strategies in stroke. *Antioxidants*, 10(12), 1–12. <https://doi.org/10.3390/antiox10121886>
- Kaps, M., Grittner, U., Jungehülsing, G., Tatlisumak, T., Kessler, C., Schmidt, R., Jukka, P., Norrving, B., Rolf, A., & Tanislav, C. (2014). Clinical signs in young patients with stroke related to FAST: Results of the sifap1 study. *BMJ Open*, 4(11). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005276>
- Kemenkes RI. (2018). *Hasil Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI.
- Rist, P. M., Buring, J. E., Cook, N. R., Manson, J. E., & Rexrode, K. M. (2021). Effect of vitamin D and/or omega-3 fatty acid supplementation on stroke outcomes: A randomized trial. *European Journal of Neurology*, 28(3), 809–815. <https://doi.org/10.1111/ene.14623>
- Saito, G., Zapata, R., Rivera, R., Zambrano, H., Rojas, D., Acevedo, H., Ravera, F., Mosquera, J., Vasquez, J. E., & Mura, J. (2017). Long-chain omega-3 fatty acids in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized pilot trial of pharmaconutrition. *Surgical Neurology International*, 8(1). https://doi.org/10.4103/sni.sni_266_17
- Yueniwati, Y. (2016). *Pencitraan pada stroke*. Universitas Brawijaya Press.
- Zhao, W., Tang, H., Yang, X., Luo, X., Wang, X., Shao, C., & He, J. (2019). Fish Consumption and Stroke Risk: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28(3), 604–611. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.036>