

TESIS

**EFEK *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION*
TERHADAP KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC*
FACTOR PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**

***REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION EFFECT
ON BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR LEVEL IN
ISCHEMIC STROKE PATIENTS***



IQRAMANSYAH

C 115217105

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (PPDS)

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

DEPARTEMEN NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**EFEK *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION*
TERHADAP ADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR*
PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

IQRAMANSYAH

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**EFEK REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION TERHADAP
KADAR BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR PADA
PASIEN STROKE ISKEMIK**

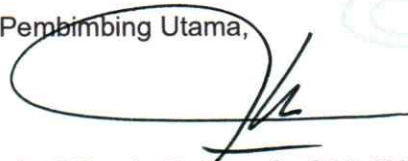
Disusun dan diajukan oleh:

**IQRAMANSYAH
C155171005**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal **05 AGUSTUS 2022**
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS
NIP. 19640502 199103 2 001

Pembimbing Pendamping,



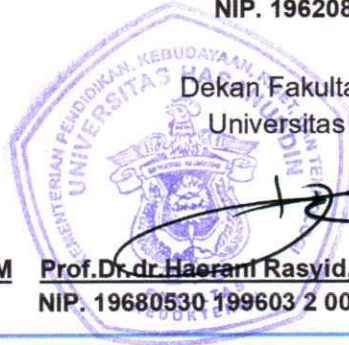
dr. Abdul Muhs, Sp.S(K)
NIP. 19620827 198911 1 001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH, M.Kes
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Iqramansyah

No. Mahasiswa : C155217005

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul ***Efek Repetitive Transcranial Magnetic Stimulaton (rTMS) terhadap Kadar Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) pada pasien Stroke Iskemik*** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 12 Juli 2022

Yang menyatakan



Iqramansyah

KATA PENGANTAR

Assalamu alaikum warahmatullahi wa barakatuh. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **EFEK REPETITIVE MAGNETIC STIMULATION TERHADAP KADAR BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**. Penulisan tesis ini berhasil dirampungkan berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis berterima kasih kepada istri tercinta Ami Febriza dan tiga buah hati yang paling berharga Ayla, Azzam, dan Aleena yang mendampingi dan memaklumi proses yang kami lalui selama masa pendidikan residensi. Penulis juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Bapak Syahrir Zakariah dan Ibu Ratna Nawawi (alm), mertua saya Ir. H. Achmad Habib dan Drg. Hj. Adrina Sadaruddin serta saudara-saudara saya Firmansyah (alm), Siti Maisarah, Alamsyah, Armansyah, Rahmansyah, Siti Rafiah, Sukransyah, Aishah Nur Atika, dan Aditya Ahmad atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019-2023 sekaligus pembimbing dalam penulisan tesis, serta dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019-2023, atas

bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Abdul Muis, Sp.S(K), sebagai Pembimbing sekaligus Penasihat Akademis, dr. Gita Vita Soraya, PhD, sebagai pembimbing Metodologi Penelitian dan Statistik, dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K), Dr.dr. Susi Aulina, Sp.S(K), Dr.dr. Yudi Goysal, Sp.S(K), dr. Louis Kwandou, Sp.S(K): Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K), dr. Cahyono Kaelan, Ph.D. Sp.PA(K), Sp.S(K); Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K), dr. Ummu Atiah, Sp.S(K), dr. Mimi Lotisna, Sp S(K); dr. Andi Weri Sompaa, Sp.S(K), dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp S(K), dr Anastasia Juliana, Sp.S(K); dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp S(K), M.Kes; dr. Muh.Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FIPM, FINA; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes; dr. Liliana Triana L. Sp.S; dan dr. Nurussyariah Hammado, M.Neurosci, Sp.S yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, Ibu Masse, SE, dan Sdr. Ade yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada teman-teman satu angkatan residensi (dr. Sri Lestari T., dr. Maya Puspita, dr. Johannes, dr. Ferdy, dan dr. Anthony) yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan; para teman sejawat PPDS Neurologi lain yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini.

Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 12 Agustus 2022

Iqramansyah

ABSTRAK

IQRAMANSYAH. *Efek repetitive Transcranial Magnetic Stimulation terhadap kadar Brain-derived Neurotrophic Factor pada Pasien Stroke Iskemik* (dibimbing oleh Andi Kumia Bintang, Abdul Muis, Gita Vita Soraya, Muhammad Akbar, dan Ashari Bahar).

rTMS dapat mencegah kematian neuron tertunda yang disebabkan oleh iskemia sementara. rTMS frekuensi rendah dapat mengaktifkan konversi proBDNF menjadi BDNF mature. Faktor neurotropik seperti *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dan *nerve growth factor* (NGF) berfungsi sebagai pilihan terapi potensial untuk meningkatkan perbaikan dan pemulihan saraf karena dapat meningkatkan perlindungan saraf dan regenerasi. Dilakukan penilaian mengenai pengaruh pemberian terapi rTMS terhadap kadar BDNF pada pasien stroke iskemik. Metode yang digunakan adalah studi eksperimental dengan rancangan *purposive consecutive sampling* di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring pada bulan Februari 2018 - Desember 2018 serta klinik brain. Populasi adalah penderita stroke iskemik onset < 90 hari. Pengolahan spesimen darah dilakukan di laboratorium HUMRC RS Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar. Data dianalisis dengan program GraphPad Prism (versi 9.4.025). Sebanyak 14 subjek kontrol dan 12 subjek perlakuan bersedia mengikuti penelitian ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar BDNF pertama dan kedua subjek kontrol adalah 3.013 ng/ml dan 3.211 ng/ml, nilai $p= 0.9762$. Rerata kadar BDNF awal dan akhir subjek perlakuan adalah 3.357 ng/ml dan 3.346 ng/ml, nilai $p= 0.4550$. Perubahan kadar BDNF tidak signifikan sebelum dan setelah terapi rTMS pada pasien stroke iskemik yang mendapat terapi standar. Rentang waktu periode paska stroke yang luas dengan jumlah sampel yang minim diduga menjadi keterbatasan dalam penelitian. Tidak terjadi perubahan kadar BDNF sebelum dan setelah intervensi dengan terapi standar disertai rTMS pada pasien stroke iskemik. Tidak terjadi perubahan kadar BDNF sebelum dan setelah terapi standar pada pasien stroke iskemik. Tidak ada perbedaan antara perubahan kadar BDNF pasien stroke iskemik pada kelompok yang mendapat terapi standar stroke iskemik dan rTMS dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi standar stroke iskemik tanpa rTMS.

Kata kunci: *repetitive transcranial magnetic stimulation, brain-derived neurotrophic factor, stroke iskemik*



ABSTRACT

IQRAMANSYAH. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effect on Brain-derived Neurotrophic Factor Level in Ischemic Stroke Patients* (Supervised by Andi Kurnia Bintang, Abdul Muis, Gita Vita Soraya, Muhammad Akbar, and Ashari Bahar).

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) can prevent neuronal death caused by transient ischemia. Low frequency rTMS can activate the conversion of proBDNF to mature BDNF. Neurotrophic factors such as Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Nerve Growth Factor (NGF) serve as potential therapeutic options to promote nerve repair and recovery as they enhance neuroprotection and regeneration. The aim of this study is to assess the effect of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) therapy on Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) in ischemic stroke patients. The study used experimental study with a purposive consecutive sampling design. It was conducted at the Wahidin Sudirohusodo Hospital and the network hospital as well as the Brain clinic in February to December 2018. The study population was patients with ischemic stroke onset < 90 days. Blood specimen processing was carried out in the HUMRC laboratory, Hasanuddin University Education Hospital, Makassar. Data analysis was performed using the GraphPad Prism program (9.4.025 version). Change in BDNF levels were not significant before and after rTMS therapy in ischemic stroke patients receiving standard therapy. The wide post-stroke period with a minimal sample size had been overlooked as a limitation in this study. The results show that a total of 14 control subjects and 12 treatment subjects are ready to take part in this study. The mean BDNF levels of the first and second control subjects are 3.013 ng/ml and 3.211 ng/ml, p value = 0.9762. The mean levels of BDNF at the beginning and at the end of the treatment are 3.357 ng/ml and 3.346 ng/ml. p value = 0.4550. So it is concluded that there is no change in BDNF levels before and after intervention with standard therapy with rTMS in ischemic stroke patients. There is no change in BDNF levels before and after standard therapy in ischemic stroke patients. There is no difference between changes in BDNF levels of ischemic stroke patients in the group receiving standard therapy for ischemic stroke and rTMS compared to the group receiving standard therapy for ischemic stroke without rTMS.

Keywords: repetitive transcranial magnetic stimulation, brain-derived neurotrophic factor, ischemic stroke



DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I <u>P</u> ENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang Masalah.....	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	5
I.3.1. Tujuan Umum	5
I.3.2. Tujuan Khusus.....	5
I.4. Manfaat Penelitian	6
I.4.1. Manfaat Teoritis	6
I.4.2. Manfaat Praktis.....	6
I.4.3. Manfaat Metodologi	6
I.5. Hipotesis	6
BAB II <u>T</u> INJAUAN PUSTAKA	7
II.1. Definisi Stroke Iskemik.....	7
II.2. Patofisiologi Stroke Iskemik	7
II.3. Kematian Sel pada Stroke Iskemik.....	8
II.4. Reorganisasi dan Plastisitas Setelah Stroke Iskemik	10
II.5. <i>Brain-derived Neurotrophic Growth Factor</i> (BDNF)	12
II.5.1. Definisi.....	12
II.5.2. Fungsi.....	13
II.6. BDNF dan Perannya pada Stroke Iskemik	16
II.7. <i>Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i> (rTMS).....	19
II.8. Mekanisme dan Efek Terapi rTMS	20
II.9. Pengaruh Stimulasi rTMS terhadap kadar BDNF pada Stroke Iskemik.....	22
II.10. Kerangka Teori.....	23
II.11. Kerangka Konsep.....	24
BAB III <u>M</u> ETODE PENELITIAN.....	25
III.1. Desain Penelitian	25
III.2. Tanggal dan Waktu Penelitian.....	25
III.3. Populasi dan Sampel Penelitian	25
III.3.1. Populasi Penelitian	25

III.3.2. Sampel Penelitian	25
III.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	26
III.4.1. Kriteria Inklusi	26
III.4.2. Kriteria Eksklusi	26
III.5. Perkiraan Besar Sampel	26
III.6. Cara Pengumpulan Data.....	27
III.6.1. Cara Kerja	27
III.6.2. Alat dan Bahan	27
III.6.3. Prosedur Penelitian.....	28
III.7. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	30
III.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	30
III.9. Analisis dan Uji Statistik	32
III.10. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	33
III.11. Alur Penelitian.....	34
BAB IV _HASIL PENELITIAN.....	35
IV.1. Karakteristik Sampel Penelitian	35
IV.2. Kadar BDNF Sebelum dan Setelah Terapi Standar atau Terapi Standar disertai rTMS	35
IV.3 Perbandingan Perubahan (Delta) Kadar BDNF Kelompok Kontrol dan Perlakuan.....	38
BAB V _PEMBAHASAN	40
BAB VI _KESIMPULAN DAN SARAN.....	44
VI.1. Kesimpulan.....	44
VI.2. Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA.....	46
LAMPIRAN	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Titik waktu kritis pasca stroke yang terkait dengan biologi pemulihan	11
Gambar 2.	Struktur protein dari BDNF	13
Gambar 3.	Gambaran skematik dampak BDNF pada synaptogenesis setelah stroke	17
Gambar 4.	Alat <i>transcranial magnetic stimulation</i> (TMS)	19
Gambar 5.	Efek rTMS pada serabut saraf	22
Gambar 6.	Kerangka teori peran BDNF dalam proses neuroplastisitas pasien stroke iskemik	23
Gambar 7.	Kerangka konsep penelitian, variabel-variabel yang terkait dengan kadar BDNF serum	24
Gambar 8.	Alur penelitian kadar BDNF pada pasien stroke iskemik. ...	34
Gambar 9.	Kadar BDNF pertama dan kedua subjek kontrol	37
Gambar 10.	Kadar BDNF subjek perlakuan sebelum dan setelah terapi standar stroke iskemik serta rTMS	38
Gambar 11.	Perbandingan selisih (delta) kadar BDNF subjek kontrol dan subjek perlakuan	39

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Distribusi sampel penelitian	35
Tabel 2. Kadar BDNF pertama dan kedua pada subjek kontrol	36
Tabel 3. Kadar BDNF pertama dan kedua pada subjek perlakuan	37

DAFTAR LAMPIRAN

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Stroke tetap menjadi masalah kesehatan global yang merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia. Di Amerika Serikat, menurut data tahun 2014, 795.000 orang mengalami stroke setiap tahun (610.000 adalah stroke pertama). Pada tahun 2010, satu dari setiap 19 kematian dikaitkan dengan stroke; rata-rata stroke terjadi setiap 40 detik dan seseorang meninggal karena stroke setiap 4 menit. Pada suatu waktu, ada sekitar dua juta penderita stroke yang tinggal di Amerika Serikat. Di Cina, sekitar 1,5 juta orang meninggal setiap tahun karena stroke. Angka kejadian stroke menurut Riset Kesehatan Dasar Indonesia tahun 2013 menunjukkan angka peningkatan, dari 8,3 per 1000 orang pada tahun 2007 menjadi 12,1 per 1000 orang pada tahun 2013. (Caplan, 2016; Utomo, Wulan and Wardhani, 2020; Muhammad and Hassan, 2021).

Stroke menyebabkan tingkat kecacatan tertinggi dibandingkan penyakit lainnya. National Stroke Association menyatakan bahwa 10% penderita stroke sembuh total tanpa cacat apapun, 25% sembuh dengan cacat ringan, dan 40% menderita cacat sedang sampai berat yang membutuhkan perawatan jangka panjang. (Utomo, Wulan and Wardhani, 2020).

Stroke adalah suatu gangguan neurovaskular akut umum yang menyebabkan keterbatasan jangka panjang untuk aktivitas hidup sehari-hari. Konsekuensi paling umum dari stroke adalah defisit motorik dengan derajat yang bervariasi, meskipun gejala nonmotor juga relevan dan seringkali sama-sama menimbulkan keterbatasan. Belum ada pengobatan yang divalidasi yang mampu memulihkan fungsi yang terganggu dengan pemulihan total jaringan yang rusak. Manajemen stroke pada dasarnya terdiri dari mengurangi iskemia awal di penumbra, mencegah komplikasi di masa depan, dan meningkatkan pemulihan fungsional menggunakan fisioterapi, terapi wicara, terapi okupasi, dan perawatan konvensional lainnya (Fisicaro *et al.*, 2019).

Area otak yang terkena stroke tidak menunjukkan peningkatan aktivitas. Area sekitar stroke, zona peri-infarct, menunjukkan aktivitas eksitasi atau inhibisi di mana aktivitas tersebut merangsang neuroplastisitas. Pemulihan fungsi otak setelah stroke tergantung pada aktivasi neuroplastisitas. Neuroplastisitas adalah kemampuan neuron atau struktur otak untuk beradaptasi dan menyesuaikan sistem saraf pada tingkat fungsional dan struktural ketika terpapar pengalaman baru. Banyak latihan dan modalitas telah dikembangkan untuk merangsang neuroplastisitas (Utomo, Wulan and Wardhani, 2020).

Transcranial magnetic stimulation (TMS) adalah teknik neurologis yang dapat menginduksi arus di otak dalam dengan cara non-invasif, aman, tanpa rasa sakit. TMS memiliki aplikasi terapeutik yang potensial untuk pengobatan cedera sistem saraf perifer dan pusat. Studi

sebelumnya telah menyarankan bahwa rTMS dapat mencegah kematian neuron tertunda yang disebabkan oleh iskemia sementara. Uji klinis menunjukkan bahwa pengobatan TMS bermanfaat untuk pemulihan fungsi motorik pada pasien dengan stroke iskemik (Zhang *et al.*, 2007).

Salah satu jalur penelitian stroke adalah melibatkan eksplorasi penggunaan perlakuan neurotropin sebagai mekanisme untuk perbaikan saraf dan peningkatan pemulihan. Neurotropin adalah suatu kelompok *growth factor* yang memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup dan fungsi neuron. Ada empat anggota kelompok *growth factor* neurotropin yang diketahui pada mamalia: faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF), faktor pertumbuhan saraf (NGF), neurotropin-3 (NT-3), dan neurotropin 4 (NT-4). Faktor neurotropik adalah salah satu mediator kunci plastisitas saraf dan pemulihan fungsional. Faktor neurotropik seperti (BDNF) dan (NGF) berfungsi sebagai pilihan terapi potensial untuk meningkatkan perbaikan dan pemulihan saraf karena faktor tersebut mendorong perlindungan saraf dan regenerasi. BDNF dan NGF telah menunjukkan kemampuan untuk meningkatkan pemulihan fungsional dalam studi klinis praklinis dan pada tingkat yang lebih rendah (Sims *et al.*, 2022).

Zhao *et al* tahun 2019 melakukan penelitian untuk mengetahui efek rTMS pada kadar BDNF serum, *interleukin* (IL)-1 β , dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α pada pasien (kontrol 29, perlakuan 29,) usia lanjut dengan depresi refrakter dan 30 orang sehat. Kadar serum BDNF, IL-1b, dan TNF-a diukur sebelum penelitian (hari 0), pada 48 jam pertama,

dan minggu 1, 2, 3, dan 4 setelah terapi rTMS pertama. Didapatkan kadar BDNF secara bertahap meningkat sejalan dengan durasi pengobatan pada kelompok rTMS dan secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sementara penelitian Niimi *et al* (2016) dengan populasi sampel 95 pasien pasca stroke (hemoragik kontrol 14 pasien, perlakuan 34 pasien; iskemik kontrol 19 pasien, perlakuan 28 pasien; rTMS 1 Hz, pulsasi 1200/sesi, dua sesi per hari selama 11 hari kecuali hari libur), menunjukkan bahwa rTMS plus rehabilitasi sedikit mengurangi kadar proBDNF serum, sedangkan rehabilitasi saja menghasilkan sedikit peningkatan kadar proBDNF serum. Rehabilitasi tanpa rTMS menghasilkan penurunan rasio BDNF *mature* / total BDNF, sedangkan rasio tersebut sedikit meningkat pada kelompok pasien rTMS plus rehabilitasi. Temuan ini menunjukkan bahwa rTMS frekuensi rendah dapat mengaktifkan konversi proBDNF menjadi BDNF matang, dan bahwa perubahan tersebut meningkatkan efek terapi rehabilitasi pada perbaikan hemiparesis ekstremitas atas (Niimi *et al.*, 2016; Zhao *et al.*, 2019).

Penelitian-penelitian ini kemudian menjadi dasar untuk menganalisa hubungan rTMS dengan kadar BDNF pada pasien stroke iskemik dibandingkan dengan kadar BDNF pasien stroke iskemik tanpa perlakuan rTMS.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimana pengaruh pemberian terapi rTMS terhadap kadar BDNF pada pasien stroke iskemik ?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Menilai pengaruh pemberian terapi rTMS terhadap kadar *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) pada pasien stroke iskemik.

I.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar BDNF awal kelompok perlakuan yang menjalani terapi standar stroke iskemik sebelum mendapat terapi rTMS
- b. Mengukur kadar BDNF awal kelompok kontrol yang menjalani terapi standar stroke iskemik.
- c. Mengukur kadar BDNF akhir kelompok perlakuan yang menjalani terapi standar stroke iskemik setelah dilakukan terapi rTMS
- d. Mengukur kadar BDNF akhir kelompok kontrol yang menjalani terapi standar stroke iskemik hari ke 14 (dihitung dari pengambilan darah awal)
- e. Mengukur selisih kadar BDNF pada kelompok perlakuan yang menjalani terapi standar stroke iskemik sebelum dan setelah diberikan terapi rTMS
- f. Mengukur selisih kadar BDNF dari pengambilan darah hari pertama dengan hari 14 pada kelompok kontrol yang menjalani terapi standar stroke iskemik.

- g. Membandingkan selisih kadar BDNF awal dan akhir pada kelompok perlakuan dengan selisih kadar BDNF awal dan akhir pada kelompok kontrol.

I.4. Manfaat Penelitian

I.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini akan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap perkembangan ilmu pengetahuan terutama dalam tatalaksana pasien stroke iskemik dengan *repetitive transcranial magnetic stimulation*.

I.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan kontribusi dalam penerapan ilmu dan teknologi kesehatan dalam penatalaksanaan stroke iskemik.

I.4.3. Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat menjadi sumber informasi dan rujukan untuk penelitian terkait yang selanjutnya.

I.5. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian intervensi rTMS terhadap perubahan kadar BDNF pada pasien stroke iskemik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Definisi Stroke Iskemik

Stroke adalah suatu keadaan dimana terdapat tanda klinis yang berkembang cepat berupa defisit neurologik fokal dan global yang memberat dan berlangsung selama 24 jam atau lebih yang disebabkan oleh disfungsi vaskular. Definisi stroke menurut *American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA)* adalah kumpulan gejala defisit neurologis, akibat gangguan fungsi otak baik fokal maupun global yang mendadak, disebabkan oleh berkurangnya atau hilangnya aliran darah pada parenkim otak, retina, atau medulla spinalis, yang dapat disebabkan oleh penyumbatan atau pecahnya arteri maupun vena, yang dibuktikan dengan pencitraan dan / atau patologi (Coupland *et al.*, 2017).

Terdapat dua kategori utama kerusakan otak pada pasien stroke : (1) iskemik, dimana terjadi karena penurunan aliran darah dan oksigen ke jaringan otak tertentu; (2) hemoragik, dimana terjadi pelepasan darah ke otak dan ke ruang ekstravaskular di dalam kranium (Caplan and Liebeskind, 2016).

II.2. Patofisiologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik (SI) memiliki tiga mekanisme yang berbeda yaitu trombosis, emboli, dan penurunan perfusi atau aliran darah pada area tertentu di otak sehingga menyebabkan suplai darah ke otak terbatas

(Caplan and Liebeskind, 2016; Coupland *et al.*, 2017). Perlu diketahui bersama bahwa apa yang kita ketahui dalam pemulihan biologik dan sering digunakan dalam penelitian proses pemulihan terdiri dari akut, subakut, dan kronik (Bernhardt, Kathryn S Hayward, *et al.*, 2017).

Ciri dari stroke serebral adalah hilangnya fungsi serebral yang persisten akibat kelainan suplai darah (Muhammad and Hassan, 2021). Stroke iskemik disebabkan oleh kekurangan suplai darah dan oksigen ke otak. Oklusi iskemik menghasilkan kondisi trombotik dan emboli di otak. Pada trombosis, aliran darah dipengaruhi oleh penyempitan pembuluh darah akibat aterosklerosis. Penumpukan plak pada akhirnya akan menyempitkan ruang vaskular dan membentuk gumpalan, menyebabkan stroke trombotik. Pada stroke emboli, penurunan aliran darah ke daerah otak menyebabkan emboli; aliran darah ke otak berkurang, menyebabkan stres berat dan kematian sel sebelum waktunya (nekrosis) (Kuriakose and Xiao, 2020).

II.3. Kematian Sel pada Stroke Iskemik

Setelah iskemik, sumbatan aliran darah menurunkan produksi glukosa dan ketersediaan oksigen, sehingga menyebabkan gangguan pada produksi adenosine triphosphate dan menyebabkan kegagalan bioenergetik. Selain itu, imbalance ionik yang terjadi dalam beberapa menit setelah oklusi arterial menyebabkan penurunan reuptake glutamat dan selanjutnya menyebabkan eksitotoksitas dan apoptosis. Pada saat yang sama, enzim katabolik teraktivasi, kemudian meningkatkan produksi

reactive oxygen species (ROS). Hal-hal tersebut menginduksi ekspresi gen pro-inflamasi, seperti sitokin dan kemokin, oleh sel otak yang rusak. Oleh karena itu, ekspresi molekul molekul sel adhesi pada permukaan sel endotel terinduksi, termasuk P-selectin, E-selectin, dan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). Molekul-molekul ini memediasi infiltrasi leukosit ke parenkim otak dan memfasilitasi pembersihan debris pada area infark, selain itu, sel endotelial meningkatkan ekspresi kemokin untuk menuntun leukosit ke lokasi yang mengalami kerusakan. Namun, ada penelitian yang mengatakan bahwa selain bermanfaat, infiltrasi sel imun juga memperbaiki otak yang iskemik dengan memproduksi mediator sitotoksik yang dapat memperpanjang respon inflamasi dan meningkatkan kerusakan otak (Ramiro *et al.*, 2018).

Sebagai tambahan, sel otak yang akan mati mengeluarkan *damage associated molecular patterns* (DAMPS) yang mengaktivasi mikroglia. Jadi, sel *resident* dan infiltrasi sel imun memproduksi letusan molekul-molekul pro-inflamasi di sekitar area infark. fakta ini berpasangan dengan peningkatan produksi *matrix metalloproteinase* (MMP), yang memediasi destruksi lamina basalis, meningkatkan permeabilitas *blood brain barrier* (BBB) dan memfasilitasi masuknya tambahan sel-sel imun perifer pada area otak yang mengalami kerusakan (Ramiro *et al.*, 2018).

Stroke akut tidak hanya menyebabkan respon inflamasi lokal pada area otak iskemik tapi juga merangsang respon imun sistemik. Setelah terjadi iskemik, terjadi pelepasan mediator-mediator pro inflamasi pada sirkulasi sistemik, yang menyebabkan *overactivation* dari sel imun

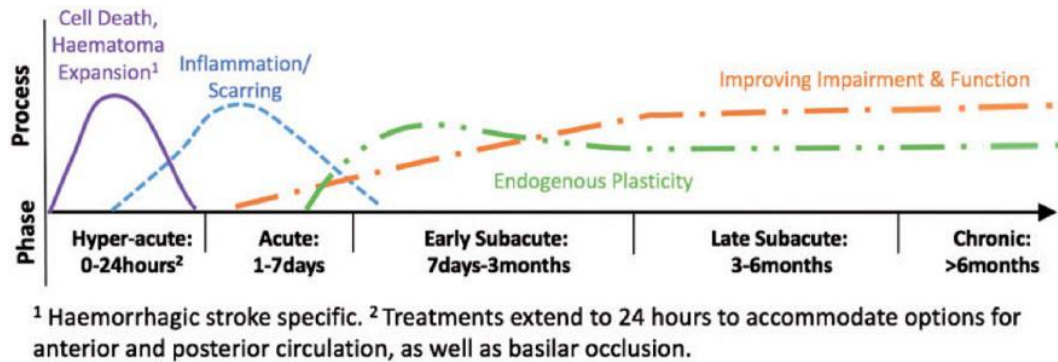
perifer. Aktivasi berlebihan ini menyebabkan leukosit *mature* kelelahan sehingga memprovokasi perekrutan leukosit *immature* yang belum dapat merespons kerusakan otak dengan baik (Ramiro *et al.*, 2018).

Akhirnya, pada tahap selanjutnya, sistem imun juga berperan untuk mengakhiri respon inflamasi pada area otak yang mengalami kerusakan. Untuk itu, infiltrasi makrofag dan mikroglia yang teraktivasi memiliki fungsi untuk fagositosis sel-sel yang mati dan debris sel. Selain itu, mereka juga memproduksi molekul-molekul anti-inflamasi yang berperan untuk men-supresi respon imun, dan pada saat yang sama, menghambat ekspresi molekul-molekul adhesi dan produksi sitokin proinflamasi. Sebagai tambahan, makrofag dan sel-sel mikroglia melepaskan faktor-faktor neuroprotektif yang dibutuhkan untuk pemulihan kerusakan otak yang mengalami iskemik yang mendorong proses neurogenesis dan angiogenesis, di antara proses proses lainnya (Ramiro *et al.*, 2018).

II.4. Reorganisasi dan Plastisitas Setelah Stroke Iskemik

Pengalaman baru dan mempelajari keterampilan baru dikenal sebagai modulator fungsi otak. Neuroplastisitas, yang mengacu pada kemampuan otak untuk mengubah struktur dan fungsinya, bukanlah keadaan otak yang terjadi hanya dalam kurun waktu tertentu, melainkan keadaan normal otak manusia yang berkelanjutan sepanjang rentang kehidupan. Perubahan plastisitas di otak manusia menyebabkan reorganisasi otak yang mungkin ditunjukkan pada tingkat perilaku,

anatomi, dan fungsi dan turun ke tingkat seluler dan bahkan molekuler (Chang, 2014).



Gambar 1. Kerangka kerja yang merangkum definisi titik waktu kritis pasca stroke yang terkait dengan biologi pemulihan yang diketahui saat ini (Bernhardt, Kathryn S. Hayward, *et al.*, 2017)

Proses reorganisasi dan plastisitas neuronal mulai terjadi segera setelah onset stroke, berlanjut sampai beberapa minggu, dan melibatkan regio otak yang jauh dari lokasi yang mengalami kerusakan. Secara umum proses ini terjadi dalam tiga tahap yaitu: 1) tahap reaksi akut : dalam hitungan jam, ditandai dengan perubahan aliran darah, edema, metabolisme dan inflamasi; 2) tahap subakut : dimana terjadi proses restorasi endogen yang dapat berlangsung hingga 12 minggu. Ditandai dengan aktivasi neurogenesis, sinaptogenesis dan angiogenesis yang memungkinkan substitusi fungsi sel-sel neuron yang rusak serta memfasilitasi pemulihan spontan; 3) tahap plateau, dimana proses pemulihan spontan memasuki periode stabil namun masih dapat dimodifikasi (Hara, 2015). Secara keseluruhan proses pemulihan fungsional terjadi pada bulan kedua sampai ketiga setelah onset stroke. Pada hewan percobaan dalam periode ini terjadi plastisitas otak untuk

perbaikan sel yang menggunakan mekanisme endogen (Dobkin and Carmichael, 2013; Bernhardt, Kathryn S Hayward, *et al.*, 2017).

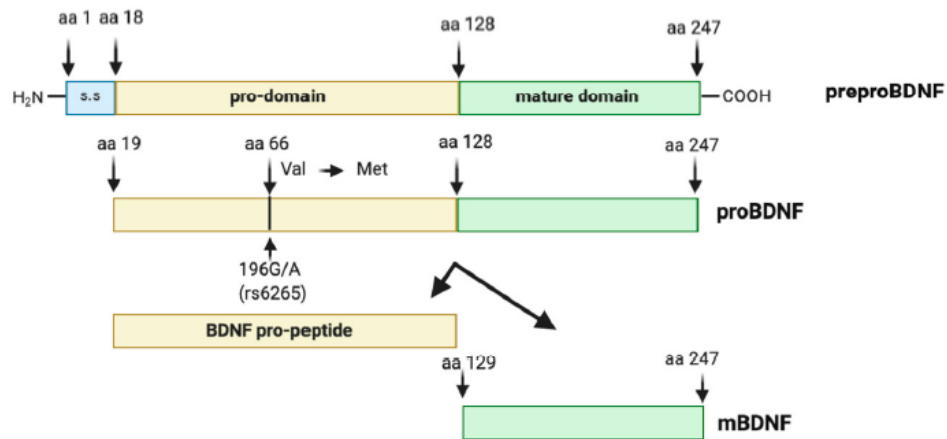
II.5. *Brain-derived Neurotrophic Growth Factor (BDNF)*

II.5.1. Definisi

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) merupakan salah satu anggota famili neurotrophin yang berperan dalam perkembangan neuronal. BDNF, bersama dengan *Nerve Growth Factor (NGF)*, Neurotrophin (NT)3 dan NT4, berkembang dari gen neurotrophin yang sama. Kinerja neurotrophin ini bergantung pada ikatannya terhadap sistem reseptor transmembran, yakni famili reseptor *tropomyosin related tyrosine kinase (Trk)* dan reseptor neurotrophin p75 (Mitre, Mariga and Chao, 2017). Protein dan mRNA BDNF banyak diekspresikan di hipokampus, korteks serebri, amigdala, serta serebellum. Akan tetapi, BDNF juga diekspresikan di jaringan lain seperti di jantung, ginjal, paru-paru, serta testis, meskipun tidak sebanyak di otak (Adachi, 2014).

Gen BDNF terdiri dari delapan exon 5' (exon I-VIII) dan satu exon 3' (exon IX) yang mengkode protein BDNF baik pada manusia dan hewan pengerat (Adachi, 2014). Protein BDNF merupakan protein yang terdiri dari 247 asam amino, disintesis di retikulum endoplasma sebagai preproBDNF (32-35 kDa). preproBDNF terdiri dari tiga sekuens: *signal sequence (s.s)*, pro-domain, serta domain dewasa. Selama translokasi ke aparatus Golgi, *signal sequence* kemudian dipotong sehingga terbentuk isoform proBDNF (28-32kDa)

dan kemudian dipotong menjadi isoform *mature* (mBDNF; 13 kDa) (Colucci-D'Amato, Speranza and Volpicelli, 2020).



Gambar 2. Struktur protein dari BDNF (Colucci-D'Amato, Speranza and Volpicelli, 2020)

BDNF ditemukan bersirkulasi dalam dua bentuk yang berbeda :

- 1) BDNF yang terikat di platelet, serta 2) BDNF yang bersirkulasi bebas di dalam plasma. Kontribusi BDNF plasma terhadap kadar BDNF total jauh lebih rendah dibandingkan kontribusi BDNF serum, yang memiliki ~100-200 kali lebih banyak BDNF. Namun, sejumlah kecil BDNF yang tidak terikat ini menggambarkan bioavailabilitas BDNF yang bisa berikatan dengan reseptor TrkB atau p75 (Zagrebelsky and Korte, 2014; Baliatti, Giuli and Conti, 2018).

II.5.2. Fungsi

BDNF memegang peran utama pada komponen modulasi plastisitas neuronal pada saat perkembangan saraf dan pada fase dewasa maupun penuaan. Selain itu, BDNF juga berperan pada

pembentukan dan stabilisasi sinaps, percabangan dendritik, serta modulasi neurotransmitter eksitatorik serta inhibitorik (Berretta, Tzeng and Clarkson, 2014; Lima Giacobbo *et al.*, 2019).

Kadar BDNF yang bisa dipercaya, dapat diukur dari serum. Menggunakan antibodi monoklonal dan sandwich ELISA, penelitian Naegelin *et al* melaporkan kadar BDNF dalam serum 259 sukarelawan (usia 18-70 tahun) dengan nilai rata-rata 32.69 ± 8.33 ng/ml. Nilai rata-rata untuk kohort yang sama setelah 12 bulan tidak berbeda nyata ($N = 226$; 32.97 ± 8.36 ng/ml; $p = 0,19$). Hasil pengamatan sementara menunjukkan tidak ada hubungan dengan jenis kelamin, korelasi positif yang lemah ditemukan terkait usia. Kesimpulan keseluruhannya adalah bahwa kadar BDNF dapat diukur secara andal dalam serum manusia, bahwa kadar ini cukup stabil selama satu tahun, dan bahwa perbandingan antara dua populasi hanya dapat bermakna jika kohort dengan ukuran yang cukup dikumpulkan (Naegelin *et al.*, 2018).

Sementara Lommatzsch *et al* mendapatkan rentang konsentrasi BDNF yang luas dalam serum (median: 22.6 ng/ml, min: 1.9 ng/ml; max: 51.5 ng/ml), trombosit (median: $92.7 \text{ pg}/10^6$ trombosit ; min: $8.2 \text{ pg}/10^6$; max: $524.3 \text{ pg}/10^6$) dan pada plasma (median: 92.5 pg/ml ; min: 8.0 pg/ml ; max; 927.0 pg/ml) setelah memeriksa 140 orang dewasa sehat (Lommatzsch *et al.*, 2005).

Pada penelitian Chaturvedi *et al*, diteliti perbedaan kadar BDNF serum dengan membandingkan individu sehat dan pasien stroke

pada kelompok usia <55 dan >55 tahun. Didapatkan bahwa kadar BDNF individu sehat usia <55 tahun adalah $22,97 \pm 3,8$ ng/ml dan pada kelompok usia >55 tahun sebesar $15,4 \pm 4,9$ ng/ml. Sementara pada pasien stroke, kadar BDNF serum kelompok usia <55 tahun adalah $10,4 \pm 3,2$ ng/ml; dan pada kelompok usia >55 tahun sebesar $9,8 \pm 4,5$ ng/ml (Chaturvedi *et al.*, 2020) .

Beberapa penelitian telah menunjukkan peran BDNF terhadap neuroinflamasi, penuaan, gangguan psikiatri, serta kelainan neurodegeneratif (Lima Giacobbo *et al.*, 2019). Peran BDNF terhadap neuroinflamasi berkaitan erat terhadap kemampuannya untuk menginduksi -dan terinduksi oleh- faktor inflamasi *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), salah satu faktor transkripsi yang menginduksi beberapa gen pro- serta anti-apoptotik yang nantinya berguna terhadap proliferasi neuronal, pertahanan, serta respon inflamasi (Lima Giacobbo *et al.*, 2019). Selain perannya terhadap inflamasi neuronal, BDNF juga memiliki fungsi yang signifikan pada pasien lansia yang aktif, baik secara kognitif, fisik, maupun sosial. Studi pada model hewan melaporkan peningkatan kadar BDNF otak ketika hewan yang berusia tua diberikan protokol seperti aktivitas fisik (Marlatt *et al.*, 2012) dan pengayaan lingkungan jangka panjang (Cao *et al.*, 2014). Pada kasus-kasus neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson, kadar mRNA dan protein BDNF di struktur kognitif seperti hippocampus dan korteks frontalis pada Alzheimer serta substantia nigra pada Parkinson ditemukan menurun (Lima

Giacobbo *et al.*, 2019). Penurunan kadar BDNF serum dan plasma pada kasus gangguan psikiatri seperti gangguan anxietas, bipolar, depresi, serta skizofrenia juga terlihat di beberapa penelitian (Chen *et al.*, 2017).

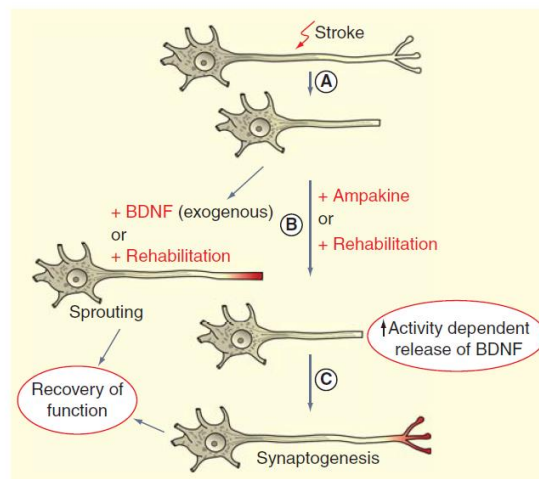
II.6. BDNF dan Perannya pada Stroke Iskemik

BDNF memegang peran yang signifikan pada prognosis, patogenesis, serta rehabilitasi stroke. Telah ditetapkan bahwa kadar BDNF yang rendah di sirkulasi berkaitan dengan risiko stroke yang tinggi serta penyembuhan yang buruk, dimana ekspresi BDNF di otak secara akut distimulasi oleh stroke (Stanne *et al.*, 2016).

Secara klinis, luaran positif telah ditunjukkan dengan menggunakan beberapa tatalaksana stroke yang memanipulasi kadar BDNF, seperti pemberian hormon serta senyawa yang menargetkan *neurotransmitter*, transplantasi *stem cell*, serta regulasi gen terkait lainnya dengan berbagai mekanisme kerja, namun terdapat beberapa publikasi yang menyatakan bahwa pemberian aktivitas fisik pada saat rehabilitasi dapat memicu ekspresi BDNF dan meningkatkan luaran neurologis fungsional (Liu *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian telah mengevaluasi efek pemberian BDNF pada model mencit dengan jenis stroke yang berbeda dan ditemukan bahwa pemberian BDNF baik secara intravena maupun transplantasi sumsum tulang dengan BDNF menyebabkan reduksi volume infark dan meningkatkan fungsi motorik dan sensorik (Berretta, Tzeng and Clarkson, 2014).

Selain pemberian BDNF intravena, pendekatan perilaku menunjukkan potensi dalam meningkatkan kadar BDNF dan meningkatkan penyembuhan kognitif dan fungsional setelah stroke. Aktivitas fisik memiliki dampak yang besar pada proses molekular dan selular untuk memicu *neurogenesis* dan *sinaptogenesis*. Meskipun mekanisme yang mendasari efek aktivitas akut dan kronik yang menguntungkan pada saat penyembuhan stroke adalah kompleks, hal ini kemungkinan besar melibatkan peningkatan ekspresi gen BDNF pada beberapa regio di otak seperti hipocampus, serebellum, korteks serebri, serta medulla spinalis (Berretta, Tzeng and Clarkson, 2014).



Gambar 3. Gambaran skematik dampak BDNF pada *synaptogenesis* setelah stroke (Berretta, Tzeng and Clarkson, 2014)

Perkembangan otak terjadi melalui proses terkoordinasi dari neuro- dan gliogenesis, pembentukan proyeksi neuronal dan *sinaptogenesis*, dan kematian sel terprogram dan penghapusan koneksi yang terbentuk secara tidak tepat, bersama-sama menghasilkan pembentukan struktur yang disesuaikan secara fungsional dan morfologis dari otak orang dewasa. Neuroplastisitas atau plastisitas otak adalah

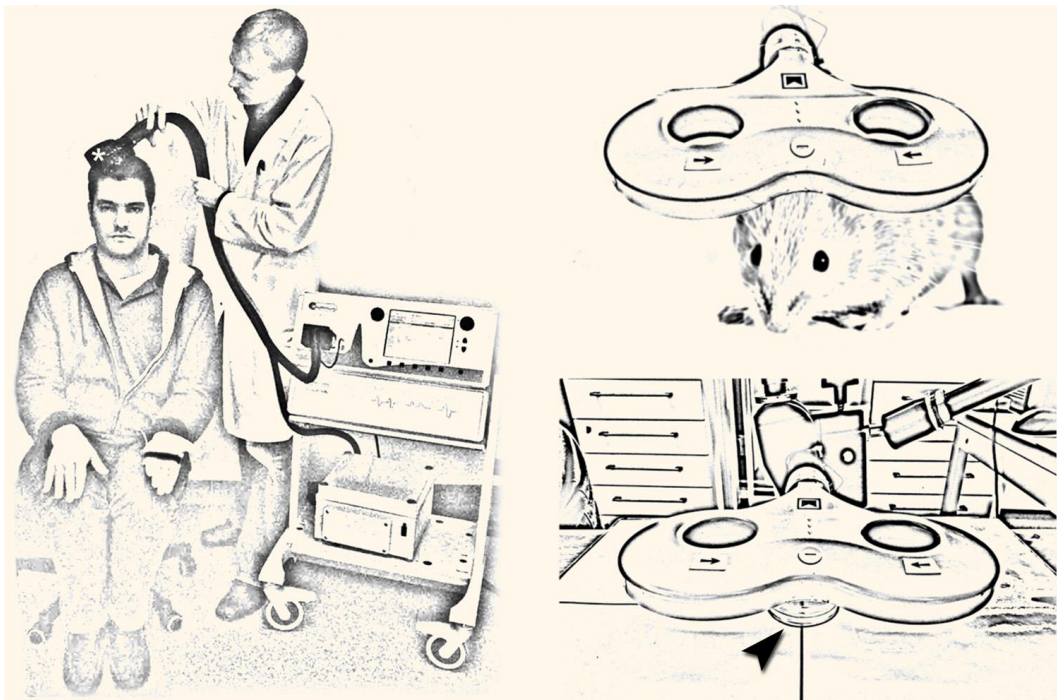
kemampuan sistem saraf untuk mengatur kembali struktur, fungsi, dan koneksinya sebagai respons terhadap rangsangan ekstrinsik atau intrinsik. Plastisitas neuron pada hewan pengerat telah didokumentasikan dengan baik selama beberapa dekade terakhir, sedangkan neuroplastisitas di otak manusia sebagian besar tetap tidak langsung, sebagian besar karena keterbatasan metodologis serta kendala etika. Plastisitas neuron mencakup mekanisme yang berbeda yang ditinjau dengan sangat baik. Salah satunya adalah neurogenesis, yaitu pembentukan neuron baru di daerah proliferasi. Ada bukti kuat bahwa neurogenesis terjadi di otak mamalia dewasa. Pada otak hewan pengerat dewasa, neurogenesis terutama terbatas pada zona subventrikular dan zona subgranular dari dentate gyrus di hipokampus dan bulbus olfaktorius. Kumpulan bukti yang terakumulasi menunjukkan bahwa BDNF terlibat dalam regulasi migrasi progenitor neuron di sepanjang aliran migrasi rostral dan penyelesaian neuron di bulbus olfaktorius dan juga bertindak selama tahap selanjutnya dari neurogenesis (Colucci-D'Amato, Speranza and Volpicelli, 2020).

BDNF adalah salah satu molekul sinaptik yang paling banyak dipelajari yang secara efisien memodifikasi kekuatan sinaptik dan dapat bertindak sebagai mediator, modulator, atau instruktur plastisitas sinaptik. Perubahan spesifik pada tonjolan/duri dendritik, serta neurogenesis hipokampus dewasa, dapat dikorelasikan dengan beberapa bentuk pembelajaran dan memori. BDNF adalah salah satu molekul yang paling menginspirasi untuk lebih memahami pembelajaran sinaptik yang merugikan yang mendasari etiologi depresi, disertai dengan penurunan

tingkat neurogenesis dewasa dan kepadatan tonjolan saraf (Colucci-D'Amato, Speranza and Volpicelli, 2020).

II.7. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)*

Transcranial magnetic stimulation (TMS) adalah alat non-invasif yang memungkinkan stimulasi listrik pada sistem saraf dan bisa menjadi alat pengobatan yang ideal karena kemampuannya untuk memodifikasi plastisitas otak. TMS dapat menghasilkan arus listrik di sistem saraf pusat dengan membuat pulsa elektromagnetik biphasic pendek 100 μ s. Ketika diberikan pada frekuensi reguler, itu disebut *repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)* (Baek et al., 2018).



Gambar 4. Alat *transcranial magnetic stimulation (TMS)* (Müller-Dahlhaus and Vlachos, 2013)

Alat stimulasi otak non-invasif dengan *transcranial magnetic stimulation (TMS)* dapat dilihat pada gambar 4 di atas. Satu pulsasi

TMS tunggal dengan intensitas yang cukup diterapkan di atas korteks motorik primer area pengatur tangan melalui koil TMS (tanda bintang gambar 4 bagian A) menginduksi kontraksi otot di tangan kontralateral dan memunculkan *motor-evoked potential* di otot target. *Repetitive TMS* (rTMS; yaitu, rentetan beberapa pulsasi kelipatan seratus) dapat mengubah eksitabilitas kortikal selama berjam-jam di luar periode stimulasi, yang telah mendorong minat terhadap penggunaan terapi rTMS pada penyakit neurologis dan neuropsikiatri dengan eksitabilitas kortikal abnormal. (Gambar 4 bagian B,C) *Repetitive magnetic stimulation* (rTMS) hewan kecil (di gambar 4 bagian B) dan persiapan *in vitro* yang sesuai panah (di gambar 4 bagian C) di cawan Petri sangat dibutuhkan untuk mengungkap mekanisme seluler dan molekuler dari stimulasi magnetik berulang, yang masih belum dipahami dengan baik (Müller-Dahlhaus and Vlachos, 2013).

II.8. Mekanisme dan Efek Terapi rTMS

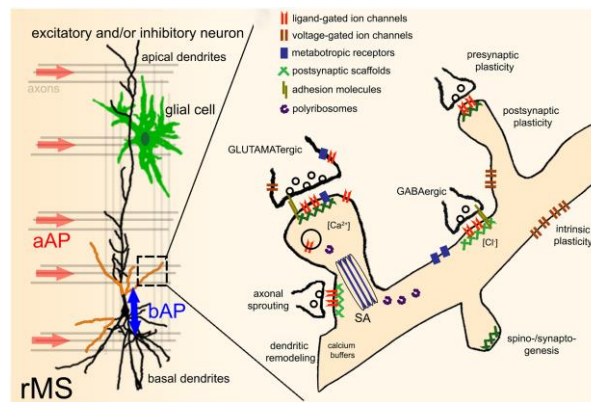
Beberapa penelitian melaporkan bahwa perubahan frekuensi rTMS dan pola stimulasi menghasilkan berbagai efek jangka panjang. Stimulasi frekuensi tinggi (>3 Hz) menstimulasi rangsangan kortikal dan umumnya menghasilkan efek yang memiliki aspek yang sama dengan LTP. Sebagai perbandingan, stimulasi frekuensi rendah (≤ 1 Hz) mengurangi eksitabilitas kortikal dan menginduksi pengurangan efisiensi sinaptik yang mirip dengan depresi jangka panjang. Berbagai parameter stimulasi seperti intensitas, frekuensi, pola keseluruhan stimulasi, dan periode menentukan efek fungsional rTMS pada eksitabilitas kortikal.

Namun mekanisme neural yang terkait dengan berbagai parameter stimulasi rTMS masih belum jelas (Baek *et al.*, 2018).

rTMS frekuensi rendah menghambat rangsangan kortikal di daerah terstimulasi, sedangkan rTMS frekuensi tinggi memfasilitasi eksitabilitas kortikal. Berdasarkan sifat-sifat ini, banyak penelitian telah melaporkan bahwa rTMS frekuensi rendah harus diterapkan pada area motorik primer hemisfer non-lesi sementara rTMS frekuensi tinggi harus diterapkan pada area motorik primer hemisfer lesi untuk perbaikan pasca stroke hemiparesis ekstremitas atas. Hal ini karena peningkatan eksitabilitas kortikal dari hemisfer lesi memfasilitasi pemulihan motorik pada pasien stroke dan efek langsung dari rTMS frekuensi tinggi atau efek tidak langsung dari rTMS frekuensi rendah melalui pengurangan inhibisi interhemisfer menuju hemisfer lesi dari hemisfer non-lesi (Niimi *et al.*, 2016).

Selama TMS, akson dengan orientasi tertentu dalam medan listrik terinduksi mengalami depolarisasi. Hal ini menyebabkan *anterograde propagating action potentials* (aAP). Selain itu, TMS juga dapat menginduksi *backward propagating action potentials* (bAP) pada neuron target, atau bahkan secara langsung mendepolarisasi segmen dendritik tertentu (ditunjukkan dengan warna oranye). Efek TMS pada struktur saraf lainnya, misalnya, sel-sel glia (astrofit, mikroglia, oligodendrosit) belum diselidiki sejauh ini. Peran sirkuit lokal (misalnya, jaringan berulang, umpan maju, dan penghambatan umpan balik) dalam hal ini juga perlu

ditentukan. Gambar 5B Ilustrasi target molekuler potensial (*direct or indirect*) dari rTMS (Müller-Dahlhaus and Vlachos, 2013).

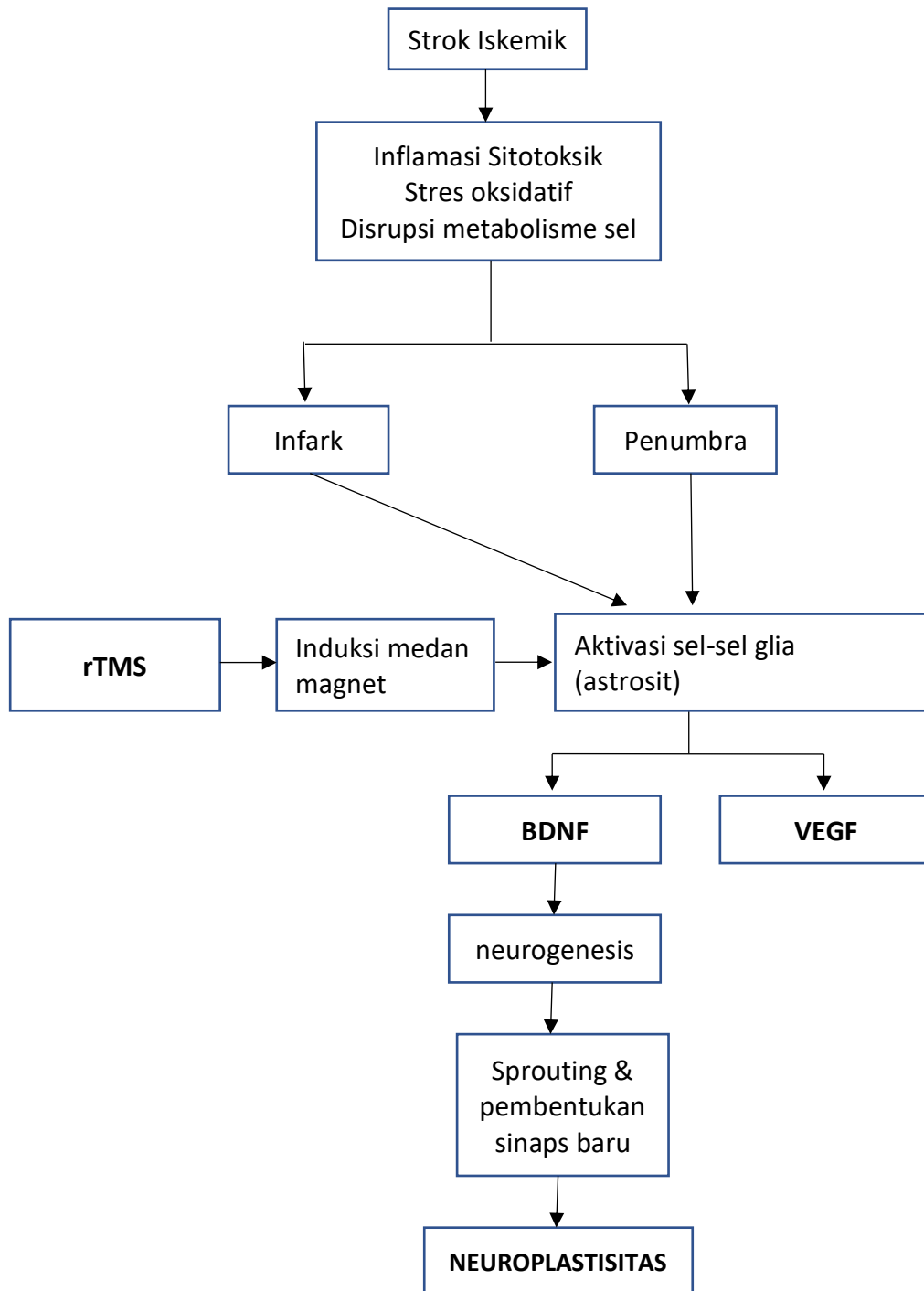


Gambar 5. Efek rTMS pada serabut saraf (Müller-Dahlhaus and Vlachos, 2013)

II.9. Pengaruh Stimulasi rTMS terhadap kadar BDNF pada Stroke Iskemik

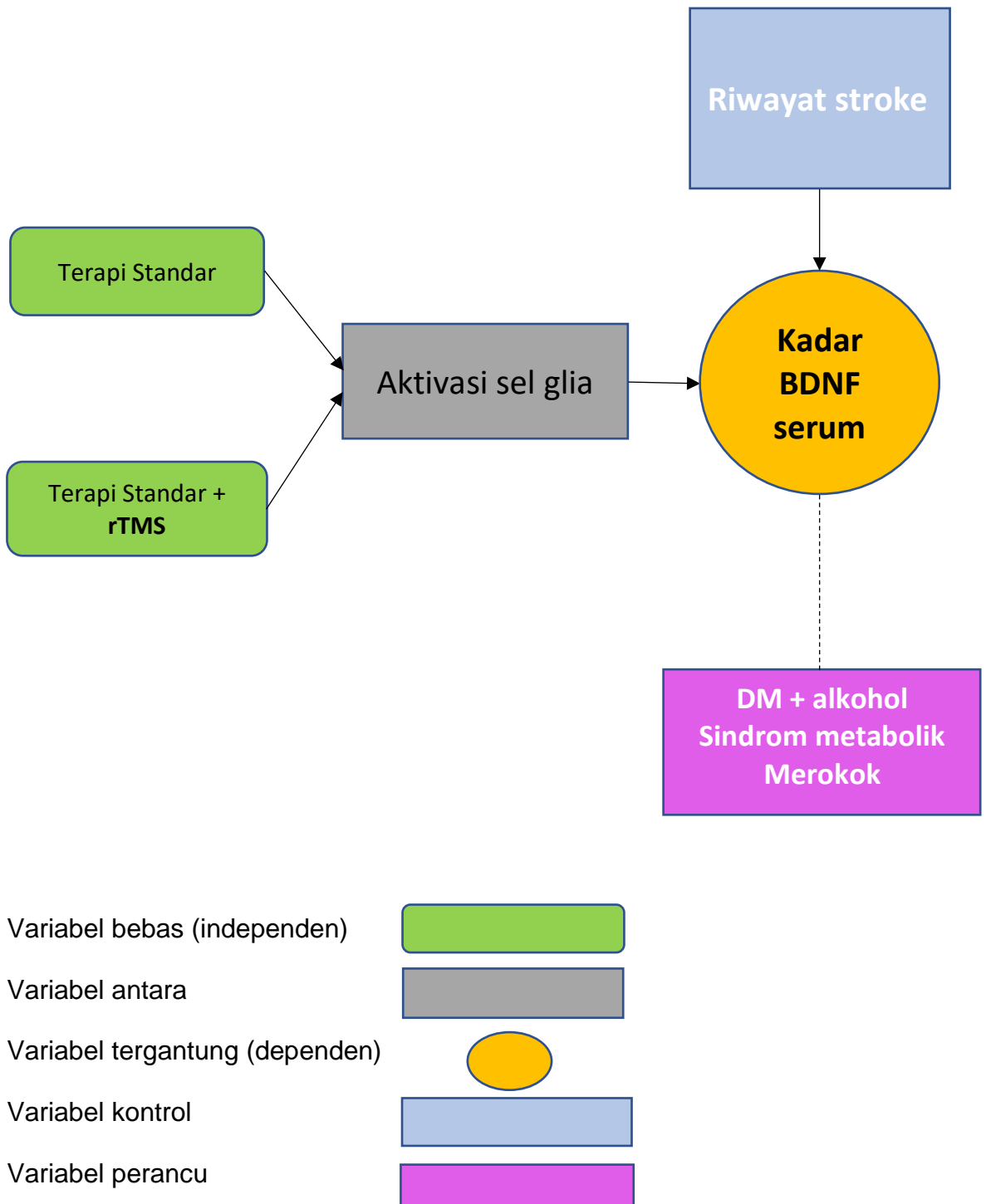
rTMS telah digunakan dalam berbagai penyakit neurologis untuk meredakan dan mengurangi rasa sakit kronis. Gejala motorik pada pasien dengan penyakit Parkinson dan distonia dapat diperbaiki dengan pengobatan rTMS frekuensi tinggi. Pada pasien stroke, rTMS frekuensi tinggi dapat meningkatkan rangsangan kortikal ipsilesional untuk meningkatkan fungsi tungkai paretik. rTMS frekuensi tinggi juga dapat menjadi modalitas efektif dan aman yang menjanjikan di korteks frontal untuk penyakit Alzheimer. Lebih lanjut, pada amyotrophic lateral sclerosis, produksi faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) mungkin memainkan peran dengan mengatur aktivitas saraf oleh rTMS di korteks motorik primer. rTMS frekuensi tinggi meningkatkan ekspresi BDNF dengan mengaktifkan jalur Ca^{2+} -CaMKII-CREB dalam sel Neuro-2a (Baek *et al.*, 2018).

II.10. Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka teori peran BDNF dalam proses neuroplastisitas pasien stroke iskemik. (rTMS = *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*, BDNF = *Brain-derived Neurotrophic Factor*, VEGF = *Vascular Endothelial Growth Factor*)

II.11. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka konsep penelitian, variabel-variabel yang terkait dengan kadar BDNF serum