

TESIS

EFEKTIFITAS *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP PERBAIKAN GEJALA DEPRESI DAN KEKUATAN MOTORIK PADA PASIEN STROKE ISKEMIK

The Effectivity of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Improving Depressive Symptoms and Motoric Strength in Patient with Ischemic Stroke



Oleh:

INNEKE MAGDALENA RUNTUWENE

C155191007

DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

EFEKTIFITAS *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP PERBAIKAN GEJALA DEPRESI DAN KEKUATAN MOTORIK PADA PASIEN STROKE ISKEMIK

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

INNEKE MAGDALENA RUNTUWENE

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

EFEKTIFITAS *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP PERBAIKAN GEJALA DEPRESI DAN KEKUATAN MOTORIK PADA PASIEN STROKE ISKEMIK

Disusun dan diajukan oleh

INNEKE MAGDALENA RUNTUWENE
C155191007

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 **17 APRIL 2023** dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

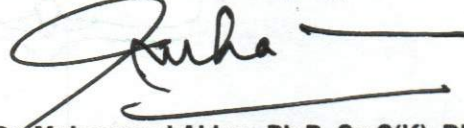
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS
NIP 196405021991032001

Pembimbing Pendamping,



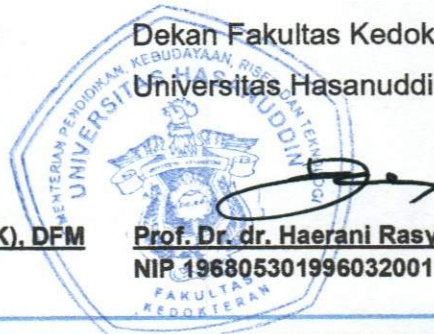
Dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP 195706081984102001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin



Dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP 195706081984102001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Inneke Magdalena Runtuwene
No. Mahasiswa : C155191007
Program Studi : Neurologi
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Efektifitas *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* Terhadap Perbaikan Gejala Depresi dan Kekuatan Motorik 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, 17 April 2023

Yang menyatakan

A 10,000 Rupiah postage stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'SEPULUH RIBU RUPIAH', '10000', 'TEL', 'METERAL TEMPEL', and the serial number '3029DAKX387555492'.

Inneke Magdalena Runtuwene

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **EFEKTIFITAS *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP PERBAIKAN GEJALA DEPRESI DAN KEKUATAN MOTORIK PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Bapak Junus Runtuwene,SH dan (Alm) Ibu Nely Jonandri, Suami Seprianus,SE,MM, buah hati tercinta (Glory dan Grazinia), saudara Richart Runtuwene,SH,M.Hum 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. Jumraini Tammasse, Sp.S(K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2023–2027, serta dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2023–2027, Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai pembimbing akademik penulis 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. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Ketua Komisi Penasihat /

Pembimbing Utama, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Abdul Muis Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, serta Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K) 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. Abdul Muis, 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; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); dr. Andi Weri Sempa, 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. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes; dr.Nurussyariah Hamado Mapp.Sci, M.Neu.Sci, Sp.N(K); dan dr.Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S(K) yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua guru-guru dari taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi.

Terima kasih kepada seluruh teman sejawat PPDS Neurologi yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan dan dalam penyelesaian tesis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

Terima kasih kepada Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, RSUD Haji, dan RSUD Kalabahi; ketua dan staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri; serta seluruh pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian atas segala bantuan yang telah diberikan.

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 Tuhan Yang Maha Esa selalu memberkahi kita semua.

Makassar, 17 April 2023



Inneke Magdalena Runtuwene

ABSTRAK

INNEKE MAGDALENA RUNTUWENE. *Efektifitas Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Terhadap Perbaikan Gejala Depresi dan Kekuatan Motorik pada Pasien Stroke Iskemik* (dibimbing Andi Kurnia Bintang, Muhammad Akbar, Jumraini Tammasse, Abdul Muis, dan Andi Alfian Zainuddin).

Pendahuluan: *Post stroke depression* sering dijumpai dan dapat menimbulkan permasalahan. Depresi dapat memperlambat pemulihan pasca stroke dan berdampak negatif pada perbaikan motorik. Pemberian antidepresan pada *post stroke depression* dapat mengurangi tingkat keparahan, namun efektifitasnya membutuhkan waktu lama kurang lebih satu bulan. *Transcranial magnetic stimulation* telah terbukti efektif memperbaiki depresi dan perbaikan motorik pada stroke.

Tujuan: Mengetahui efektifitas rTMS terhadap perbaikan gejala depresi dan kekuatan motorik pasien stroke iskemik.

Metode: Studi eksperimental dengan rancangan *randomized pretest-posttest control group* dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, dan rumah sakit jejaring di Makassar pada Agustus 2022-Oktober 2022. Statistik dilakukan dengan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 25. Protokol studi disetujui Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Hasil: Sebanyak 40 subjek memenuhi kriteria, dan dibagi menjadi kelompok perlakuan ($n=20$) dan kelompok kontrol ($n=20$). Skor HDRS pada kelompok perlakuan lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan menggunakan Uji Mann Whitney U diperoleh hasil bermakna secara statistik pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan $p=0.000$. Nilai kekuatan motorik ekstremitas kiri pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan menggunakan Uji Wilcoxon diperoleh $p = 0.006$ (ekstremitas kiri atas), $p=0.004$ (ekstremitas kiri bawah). Korelasi skor HDRS terhadap kekuatan motorik pada kelompok perlakuan dan kontrol menunjukkan adanya korelasi negatif skor HDRS terhadap ekstremitas kiri dengan menggunakan Uji Spearman diperoleh $p=0,006$ (ekstremitas kiri atas), $p=0.019$ (ekstremitas kiri bawah).

Diskusi: Terdapat perbaikan gejala depresi pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, perbaikan kekuatan motorik pada kelompok perlakuan. Terdapat korelasi negatif skor HDRS terhadap kekuatan motorik khususnya ekstremitas kiri. Semakin rendah nilai HDRS, semakin tinggi nilai kekuatan motorik.

Kesimpulan: *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* efektif terhadap perbaikan gejala depresi dan kekuatan motorik pada stroke iskemik yang diberikan terapi standar stroke iskemik, antidepresan dan rTMS.

Kata kunci: Stroke iskemik, Antidepresan, *Hamilton depression rating scale* (HDRS), *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*.

ABSTRACT

INNEKE MAGDALENA RUNTUWENE. *The Effectivity of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Improving Depressive Symptoms and Motoric Strength in Patient with Ischemic Stroke* (supervised by Andi Kurnia Bintang, Muhammad Akbar, Jumraini Tammasse, Abdul Muis, and Andi Alfian Zainuddin).

Introduction: Post stroke depression is often encountered and can cause several problems. Depression can slow down post-stroke recovery and have a negative impact on motoric improvement. Giving antidepressants in post-stroke depression can reduce the severity, but its effectiveness takes a long time of approximately 1 month. Transcranial magnetic stimulation has been shown to be effective in improving depression and motor improvement in stroke.

Aim: Assess effectiveness of rTMS in improving depressive symptoms and motor strength in ischemic stroke patients.

Methods: Experimental study with a randomized pretest-posttest control group design was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital, and a network hospital in Makassar from August 2022-October 2022. Statistics were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Health Research, Faculty of Medicine, Hasanuddin University.

Result: A total of 40 subjects met the criteria, and were divided into a treatment group ($n=20$) and a control group ($n=20$). The HDRS score in the treatment group was smaller than the control group by using the Mann Whitney U test to obtain statistically significant results in the treatment group and the control group with $p=0.000$. The value of left extremity motor strength in the treatment group was greater than that of the control group using the Wilcoxon Test obtained $p = 0.006$ (upper left extremity), $p = 0.004$ (lower left extremity). The correlation of the HDRS score to motor strength in the treatment and control groups showed a negative correlation of the HDRS score to the left extremity using the Spearman Test obtained $p=0.006$ (upper left extremity), $p=0.019$ (lower left extremity).

Discussion: There were improvements in depressive symptoms in the treatment group and the control group, as well as improvements in motor strength in the treatment group. There is a negative correlation between the HDRS score and motor strength, especially the left extremity. The lower the HDRS value, the higher the motor strength value.

Conclusion: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation is effective in improving depressive symptoms and motor strength in ischemic stroke given standard ischemic stroke therapy, antidepressants and rTMS.

Keywords: Ischemic stroke, Antidepressants, Hamilton depression rating scale (HDRS), Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation.

DAFTAR ISI

Halaman Sampul.....	i
Halaman Judul	ii
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pernyataan Keaslian	iv
Kata Pengantar	v
Abstrak	viii
<i>Abstract</i>	ix
Daftar Isi	x
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Singkatan	xiv
Daftar Lampiran	xv
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	4
I.3 Tujuan Penelitian.....	4
I.3.1 Tujuan Umum	4
I.3.2 Tujuan Khusus	5
I.4 Hipotesa Penelitian.....	5
I.5 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Stroke Iskemik	7
II.1.1 Definisi	7
II.1.2 Epidemiologi	7
II.1.3 Patofisiologi.....	7
II.2 Substrat Neuroanatomi Mood	9
II.3 Depresi Pada Stroke	11
II.3.1 Definisi	11
II.3.2 Epidemiologi	11
II.3.3 Patofisiologi.....	11
II.3.4 HDRS	15
II.4 Kekuatan Motorik.....	15
II.4.1 Anatomi.....	15
II.4.2 Gejala Klinis	16
II.4.3 Pemeriksaan Kekuatan Motorik	17
II.5. Korelasi Depresi dan Kekuatan Motorik pada Pasien Stroke Iskemik	18
II.6 Transcranial Magnetic Stimulation	18
II.6.1 Definisi Transcranial Magnetic Stimulation	18
II.6.2 Definisi Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation.....	19
II.6.3 Alat Transcranial Magnetic Stimulation.....	19
II.7 Efek dari rTMS Pada Neuroplastisitas	22
II.8 Efek dari rTMS Pada Pasien Depresi Dengan Stroke Iskemik	23
II.9 Efek dari rTMS Pada Kekuatan Motorik.....	23
II.10 Kerangka Teori	25
II.11 Kerangka Konsep.....	26
II.12 Definisi Operasional	26

BAB III METODE PENELITIAN	
III.1 Desain Penelitian.....	30
III.2 Waktu Penelitian	30
III.3 Populasi dan Sampel Penelitian	30
III.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	30
III.4.1 Kriteria Inklusi	30
III.4.2 Kriteria Eksklusi	31
III.5 Jumlah Sampel Penelitian.....	31
III.6 Pemeriksaan dan Pengambilan Data Sampel	32
III.6.1 Cara Kerja.....	32
III.6.2 Alat dan Bahan	32
III.6.3 Prosedur Penelitian	32
III.7 Analisa Data	33
III.8 Identifikasi Variabel	34
III.9 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	34
III.10 Alur Penelitian	35
BAB IV HASIL PENELITIAN	
IV.1 Karakteristik Subjek Penelitan	36
IV.2 Skor HDRS Berdasarkan Gejala Depresi Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol	37
IV.3 Skor HDRS Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	38
IV.4 Nilai Kekuatan Motorik Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol..	39
IV.5 Perbandingan Perubahan Skor HDRS dan Kekuatan Motorik Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	42
IV.6 Korelasi Skor HDRS Terhadap Nilai Kekuatan Motorik Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol.....	43
BAB V PEMBAHASAN	
V.1 Karakteristik Subjek Penelitan	46
V.2 Skor HDRS Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol	48
V.3 Nilai Kekuatan Motorik Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol..	49
V.4 Perbandingan Perubahan Skor HDRS Dan Nilai Kekuatan Motorik Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol.....	50
V.5 Korelasi Skor HDRS Terhadap Nilai Kekuatan Motorik Kelompok Perlakuan Dan Kontrol.....	52
BAB VI PENUTUP	
VI.1 Kesimpulan.....	54
VI.2 Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	60

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
IV.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	36
IV.2 Skor HDRS Berdasarkan Derajat Gejala Depresi Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	39
IV.3 Skor HDRS Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	40
IV.4 Nilai Kekuatan Motorik Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	42
IV.5 Perbandingan Perubahan (Δ) Skor HDRS dan Kekuatan Motorik Kelompok Kontrol	43
IV.6 Korelasi Perbandingan Perubahan (Δ) Skor HDRS Terhadap Nilai Kekuatan Motorik Pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II.1 Area Otak Utama yang Berpartisipasi dalam Regulasi Mood.....	10
II.2 Unit Utama TMS	20
II.3 Koil <i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>	21
II.4 Kerangka Teori.....	25
II.5 Kerangka Konsep	26
III.1 Alur Penelitian	35
IV.2 Grafik Skor HDRS Berdasarkan Derajat Gejala Depresi Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	38

DAFTAR SINGKATAN

BDNF	: Brain-Derived Neurotrophic Factor
CBF	: Cerebral Blood Flow
DLPFC	: Dorsolateral Prefrontal Cortex
DSM	: Diagnostic and Statistical of Mental Disorder
FDA	: Food and Drug Administration in USA
HDRS	: Hamilton Depression Rating Scale
HDL	: High Density Lipoprotein
HPA	: Hypothalamic Pituitary Adrenal
5-HT	: 5-Hydroxytryptamine
IL	: Interleukins
LCS	: Liquor Cerebrospinalis
LDL	: Low Density Lipoprotein
MRC	: Medical Research Council
OFC	: Orbitofrontal Cortex
SSRIs	: Serotonin Reuptake Inhibitor
rTMS	: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor alpha
TMS	: Transcranial magnetic stimulation
VLPFC	: Venterolateral Prefrontal Cortex

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan.....	60
2. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>	65
3. Kuesioner Standar Penyaringan Kandidat rTMS.....	69
4. Skor HDRS Kelompok Perlakuan	70
5. Nilai HDRS Kelompok Kontrol.....	71
6. Kekuatan Motorik Kelompok Perlakuan.....	72
7. Kekuatan Motorik Kelompok Kontrol.....	73
8. Etik Penelitian.....	74

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Gangguan mood dan emosional merupakan suatu gejala yang sangat sering ditemukan pada orang-orang yang bertahan hidup setelah stroke. Stroke sering memberikan gejala sisa baik secara fisik maupun psikologis. Salah satu dampak psikologis stroke yang sering ditemukan adalah gejala depresi pada stroke. Di Amerika Serikat setiap tahun terjadi 795.000 kasus baru stroke, hanya sekitar 50% bisa kembali bekerja dan beraktivitas sisanya mengalami kecacatan dan depresi yang berat. Kecacatan dapat berupa defisit neurologi yang berdampak pada gangguan emosional dan sosial, tidak hanya bagi pasien namun juga bagi keluarganya. Hal ini diperberat dengan tingginya serangan stroke berulang, jika faktor resiko tidak teratasi dengan baik (Kim Jong S 2016).

Depresi adalah salah satu gangguan neuropsikiatri yang paling umum terkait dengan stroke. Satu dari tiga pasien yang menderita stroke, melaporkan memiliki gejala depresi. Menurut data di *Stroke Center* dan Departemen Neurologi Universitas Ulsan Seoul Korea, bahwa prevalensi depresi pada stroke mulai dari 5 – 67%. Pada sebuah penelitian, depresi pada stroke sekitar 50% terjadi pada fase akut, hanya sekitar 12% terjadi setelah 1 tahun. Penelitian lainnya, prevalensi depresi mencapai 30% pada 3 bulan pasca stroke (Kim Jong S 2016). Adapun depresi pra-stroke menjadi kontributor yang penting. Depresi pra-stroke sering disebut sebagai faktor risiko depresi pasca-stroke (Taylor-Rowan et al., 2019).

Menurut Eugen Bleuler, depresi menggambarkan suasana hati melankolis yang berlangsung selama berbulan-bulan dan kadang-kadang lebih lama yang

sering muncul pada pasien stroke. Krapelin menyimpulkan bahwa gangguan serevaskular merupakan fenomena yang menyertai penyakit manik-depresi yang dapat menghasilkan gangguan depresi (Benjamin J.Sadock, Virginia A.Sadock 2017).

Gejala yang paling umum dari penyakit depresi adalah pervasif menurunkan mood. ICD-10 mengidentifikasi tiga gejala inti, setidaknya dua di antaranya harus ada setiap hari selama setidaknya dua minggu yaitu mood yang menurun, anhedonia (hilangnya kenikmatan kegiatan yang menyenangkan), dan anenergi atau peningkatan fatiguability (Katona, Cooper, and Robertson 2016).

Menurut Lawson Wulsin, depresi terbukti memperlambat pemulihan pasca stroke dan berdampak negatif pada perbaikan motorik. Pada pasien depresi seringkali menghasilkan *Modified Rankin Scale* yang lebih buruk hingga 12 bulan setelah stroke, dibandingkan pada pasien non depresi. Adapun studi dari *Neural Regeneration Research* yang telah mengkonfirmasi temuan klinis mengenai komorbiditas antara depresi dan stroke, menunjukkan bahwa depresi dapat memperburuk luaran klinis stroke iskemik. Pada studi ini menunjukkan dari 37 pasien stroke, angka mortalitas pasien stroke dengan depresi sebesar 70% pada tahun ke sepuluh setelah stroke (Mittal and Schallert 2016).

Gejala depresi harus dikenali secara dini sehingga dapat diberikan intervensi terapi yang sesuai (Benjamin J.Sadock, Virginia A.Sadock, 2017). Ada beberapa terapi pada pasien stroke dengan depresi yang dapat mengurangi tingkat keparahannya. Psikoterapi dan farmakoterapi menjadi pilihan penanganan pada depresi. Farmakoterapi yang sering dipakai adalah *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/SSRIs* (Das and Rajanikant 2018), (Xu, Xiao-min, 2016). Obat antidepresan adalah pengobatan standar untuk kasus depresi pada stroke. Untuk terapi antidepresan membutuhkan waktu setidaknya satu bulan untuk menghasilkan respon klinis yang signifikan; selanjutnya, efikasinya hanya 50%

dengan proporsi remisi yang kecil (30%). Adapun terapi elektrokonvulsif merupakan terapi alternatif untuk depresi, karena dapat menimbulkan disabilitas kognitif di beberapa penderita stroke (Gabr et al., 2019).

Pada dekade ini dikembangkan elektromagnetik untuk terapi penyakit Neurologi dan Psikiatri yaitu *Transcranial Magnetic Stimulation*. Terapi ini efektif pada kasus depresi, dan sudah di *approved* oleh *Food and Drug Administration in USA* (FDA). Stimulasi ini dilakukan pada *Dorsolateral Prefrontal Cortex* (DLPFC), efektif pada perbaikan gejala depresi pasien stroke iskemik. Beberapa penelitian *Transcranial Magnetic Stimulation* ini efektif untuk perbaikan motorik pada stroke iskemik (Connolly Ryan, 2012).

Efek rTMS pada kultur hipokampus, dengan stimulasi frekuensi rendah menghasilkan pertumbuhan axon dan meningkatkan densitas dari sinaps. Pada rTMS dengan stimulasi frekuensi tinggi menghasilkan berkurangnya jumlah axon dan dendrit, adanya lesi neuron, dan berkurangnya jumlah sinaps. Pada studi ini menjelaskan hasil ini berhubungan dengan sistem signal BDNF-tyrosine kinase B (TrkB). Mayoritas studi rTMS difokuskan pada perubahan fungsi BDNF. BDNF memiliki berat molecular 27kDa, sebagai faktor tropic dari dorsal radix ganglia. BDNF memiliki berbagai fungsi yaitu peningkatan kelangsungan hidup neuron setelah kerusakan SSP, neurogenesis, migrasi, dan differensiasi neuron, pertumbuhan dendrit, dan akson, dan pembentukan sinaps. Studi terbaru menunjukkan *external magnetic field* yang merupakan efek dari rTMS dapat meningkatkan kadar BDNF dalam cairan serebrospinal. Paparan rTMS yang panjang dapat meningkatkan kadar BDNF di hipokampus, korteks parietal dan pyriform sehingga meningkatkan proliferasi sel hipokampus. Paparan rTMS berdampak pada perbaikan gejala depresi (Chervyakov et al., 2015), (Starosta & Cicho, 2022). Efek rTMS dapat memperbaiki fungsi motorik. Efek rTMS mengeksitasi motor cortex dan struktur subcortical sehingga menginduksi aktivasi

dari jaringan particular neural yang memperbaiki fungsi motorik (Guangxu Xu, 2021).

Menurut Herrmann's dkk di Departemen Neurologi Universitas Toronto, Kanada melaporkan adanya korelasi hubungan antara gejala depresi dengan kekuatan motorik. Pasien dengan gejala depresi yang lebih intens menunjukkan disfungsi yang lebih besar dalam kekuatan motorik. Bila kualitas hidup baik pada pasien stroke dapat menurunkan gejala depresi (Yoshida et al., 2019).

Penelitian ini merupakan pengembangan penelitian dari dr.Tri Yuliana Sp.S pada tahun 2017 yang meneliti efektifitas rTMS pada perbaikan depresi pasca stroke iskemik.

Peneliti bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui efektifitas *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation/rTMS* pada perbaikan gejala depresi dan kekuatan motorik pasien stroke iskemik di wilayah Makassar.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang sebelumnya, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu: bagaimana efektifitas *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* terhadap perbaikan gejala depresi dan kekuatan motorik pasien stroke iskemik?

I.3.TUJUAN PENELITIAN

I.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektifitas rTMS terhadap perbaikan gejala depresi dan kekuatan motorik pasien stroke iskemik.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan gejala depresi dengan menggunakan skor *Hamilton Depression Rating Scale* pada kelompok perlakuan sebelum diberikan intervensi.
2. Menentukan nilai kekuatan motorik pada kelompok perlakuan sebelum diberikan intervensi
3. Menentukan gejala depresi dengan menggunakan nilai *Hamilton Depression Rating Scale* pada kelompok perlakuan sesudah diberikan intervensi.
4. Menentukan nilai kekuatan motorik pada kelompok perlakuan sesudah diberikan intervensi.
5. Menentukan gejala depresi dengan menggunakan nilai *Hamilton Depression Rating Scale* pada kelompok kontrol sebelum diberikan terapi standar.
6. Menentukan nilai kekuatan motorik pada kelompok kontrol sebelum diberikan terapi standar.
7. Menentukan gejala depresi dengan menggunakan nilai *Hamilton Depression Rating Scale* pada kelompok kontrol sesudah diberikan terapi standar.
8. Menentukan nilai kekuatan motorik pada kelompok kontrol sesudah diberikan terapi standar.
9. Membandingkan delta skor *Hamilton Depression Rating Scale* dan nilai kekuatan motorik pada kelompok perlakuan dan kontrol.
10. Adanya korelasi delta nilai *Hamilton Depression Rating Scale* dan kekuatan motorik pada kelompok perlakuan dan kontrol.

I.4. HIPOTESIS PENELITIAN

1. rTMS efektif memperbaiki gejala depresi pada pasien stroke iskemik yaitu penurunan skor *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) pada kelompok yang mendapat terapi antidepresan dan rTMS dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat antidepresan

2. rTMS efektif memperbaiki kekuatan motorik pada pasien stroke iskemik pada kelompok yang mendapat terapi antidepresan dan rTMS dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat antidepresan.

I.5. MANFAAT PENELITIAN

1. Pengembangan Ilmu

Sebagai sumber pengetahuan tentang manfaat rTMS khususnya efektifitas rTMS pada pasien stroke iskemik dengan gejala depresi dan memperbaiki kekuatan motorik.

2. Aplikasi

rTMS direkomendasikan sebagai terapi tambahan pada pasien stroke iskemik dengan gejala depresi dan memperbaiki kekuatan motorik.

3. Pengembangan penelitian

Penelitian ini dapat menjadi sumber data untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. STROKE ISKEMIK

II.1.1. Definisi

Menurut *WHO*, Stroke adalah suatu keadaan dimana ditemukan tanda-tanda klinis yang berkembang cepat berupa defisit neurologik fokal dan global, yang dapat memberat dan berlangsung lama selama 24 jam atau lebih dan atau dapat menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vascular (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2019). Stroke iskemik merupakan kumpulan gejala defisit neurologis akibat gangguan fungsi otak akut 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 pembuluh darah arteri maupun vena, yang dibuktikan dengan pemeriksaan *imaging* dan/atau patologi (Kurniawan, 2016).

II.1.2. Epidemiologi

Prevalensi stroke meningkat seiring bertambahnya usia, dengan puncaknya pada usia ≥ 70 tahun. Di Indonesia, prevalensi stroke tidak berbeda berdasarkan jenis kelamin. Persentase stroke iskemik lebih tinggi dibandingkan dengan stroke hemoragik. Laporan *American Heart Association* (AHA) tahun 2016 mendapatkan stroke iskemik mencapai 87% serta sisanya adalah perdarahan intraserebral dan subaraknoid (Abdul, 2020), (Kurniawan, 2016)

II.1.3. Patofisiologi

Stroke iskemik memiliki tiga mekanisme yang berbeda yaitu trombosis, emboli, dan penurunan perfusi atau aliran darah pada suatu area di otak sehingga mengalami gangguan metabolisme sel otak karena tidak mendapat suplai darah,

oksigen dan energi (Rasyid A, et al, 2017). Sebagian besar penyakit kardiovaskular berkaitan dengan aterosklerosis dan hipertensi kronis.

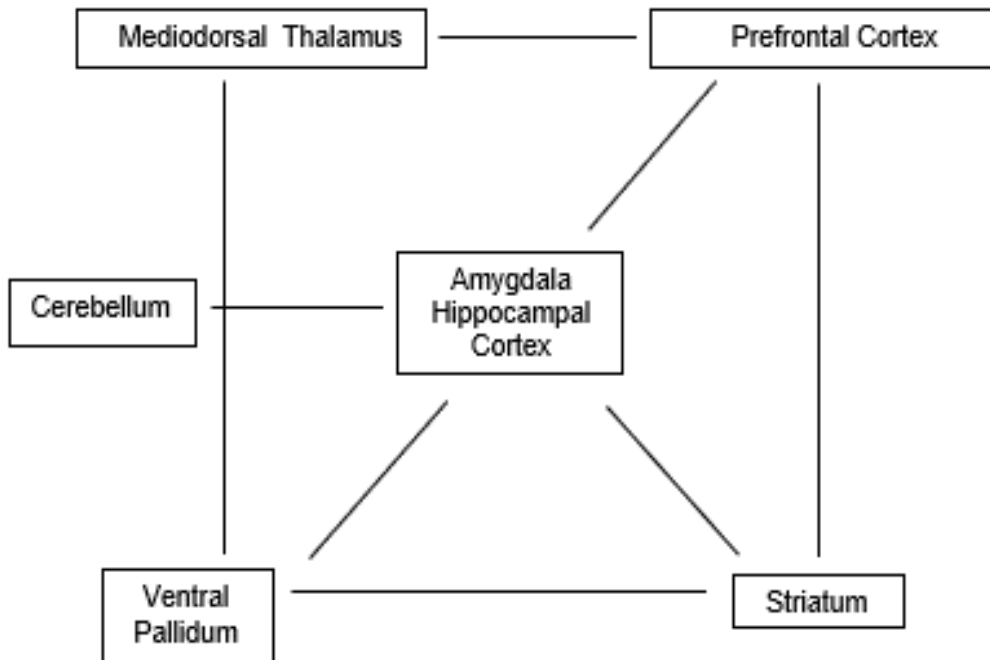
Hingga ditemukannya cara untuk mencegah atau mengendalikannya, penyakit vaskuler pada otak akan terus menjadi penyebab morbiditas utama. Hipertensi dan aterosklerosis saling berinteraksi dalam berbagai cara. Aterosklerosis menyebabkan menurunnya elastisitas arteri besar sehingga memacu terjadinya hipertensi sistolik. Sementara itu, hipertensi yang menetap akan memperburuk aterosklerosis, yang lebih nyata dampaknya pada dinding pembuluh darah arteri kecil (diameter 0,5 mm atau kurang). Seluruh dinding pembuluh darah arteri kecil berisi materi hyaline-lipid yang disebabkan oleh proses lipohyalinosis. Segmen pembuluh darah juga menjadi semakin lemah dan memungkinkan terjadinya pembentukan *small dissecting aneurysm (charcot-bouchard-aneurysm)*. Proses pembentukan atheroma dalam arteri otak identic dengan yang terjadi didalam aorta, arteri koronaria, dan arteri besar lainnya. Secara umum, proses didalam arteri serebral berjalan bersama, tetapi lebih ringan daripada yang terjadi dalam aorta, arteri koronaria, dan pembuluh darah ekstremitas bawah. Meskipun ateromatosis diketahui memiliki *onset* pada masa kanak-kanak dan remaja, tetapi hanya yang timbul pada usia setengah baya atau tahun-tahun terakhir dalam kehidupan yang sepertinya menimbulkan efek klinis. Hipertensi, hiperlipidemia, dan diabetes sangat memperberat proses yang terjadi. Pada aterosklerosis koronaria dan perifer, individu dengan kadar kolesterol *high-density-lipoprotein* (HDL) yang rendah dan kadar kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) yang tinggi memiliki predisposisi yang tinggi terhadap aterosklerosis serebri. Kebiasaan merokok yang lama merupakan sebuah faktor penting dalam pembentukan aterosklerosis, penurunan kadar kolesterol HDL dan CBF. Di samping faktor resiko yang telah diketahui dengan baik, terdapat juga teori peran kelebihan homosistein dan peran yang lebih spekulatif untuk inflamasi kronis dan infeksi intraseluler

dengan sumber yang tidak diketahui didalam plak (*chlamydia pneumoniae*) telah dikaitkan dalam beberapa penelitian. Pengalaman klinis mengindikasikan bahwa ada keluarga dengan predileksi perkembangan aterosklerosis serebri, tidak tergantung pada resiko yang telah diketahui dengan baik. Obesitas juga merupakan sebuah faktor resiko, Sebagian besar karena hubungannya dengan diabetes (Abdul, 2020).

II.2 SUBSTRAT NEUROANATOMI MOOD

Area *Cortex prefrontalis* berperan utama dalam gangguan mood, mengatur fungsi eksekutif, regulasi mood, ekspresi kepribadian, perilaku sosial, pembentukan pribadi individu, menentukan inisiatif dan penilaian seseorang (Richard, 2018). *Cortex prefrontalis* adalah bagian anterior dari lobus frontalis dalam otak, terletak di depan daerah motor dan premotor. Penurunan aktivitas *Cortex prefrontalis* kiri berhubungan dengan depresi dan disfungsi *Cortex prefrontalis* kanan berhubungan dengan mania. *Cortex prefrontalis* terletak di anterior area precentralis. *Cortex prefrontalis* terdiri dari *Orbitofrontal Cortex* (OFC), *Dorsolateral Prefrontal Cortex* (DLPFC), dan *Venterolateral Prefrontal Cortex* (VLPFC) (Richard, 2018). OFC termasuk bagian dari prefrontal cortex yang menerima proyeksi dari magnocellular, nucleus medial dari mediodorsal thalamus. Bagian ini berperan pada proses kognitif. DLPFC berperan penting untuk kognitif dan fungsi eksekutif seperti *working memory*, pembentukan niat tindakan, penalaran abstrak, pengendalian atensi. Dan daerah otak ini diyakini penting untuk pengaturan dan penilaian kembali dan penekanan dari pengaruh perasaan negatif. Perannya dalam pengendalian bukan hanya pada perasaan negatif, melainkan hingga pada pengendalian diri, akhirnya berperan besar dalam proses pengambilan keputusan. VLPFC diduga terlibat dalam tugas-tugas yang relatif sederhana. seperti pemeliharaan informasi jangka pendek yang sementara

tidak dapat dilakukan dalam *working memory* (Richard, 2018). Sebuah neuroanatomi dari regulasi mood terdiri dari *prefrontal cortex*, *amygdala-hippocampus complex*, thalamus, ganglia basal dan hubungan di antara area ini. Area otak ini memiliki interkoneksi yang luas (Price & Drevets, 2010).



Gambar II.1

Area otak utama yang berpartisipasi dalam regulasi mood. Dua sirkuit neuroanatomi utama terlibat dalam patofisiologi gangguan mood (Soares & Mann, 1997).

Dua sirkuit neuroanatomi otak utama yang terlibat dalam pengaturan mood adalah sirkuit *limbic-thalamic-cortical*, meliputi amygdala, nukleus mediodorsal thalamus, dan korteks prefrontal medial dan ventrolateral; dan sirkuit *limbic-striatal-pallidal-thalamic-cortical*, yang meliputi striatum, ventral pallidum, dan daerah sirkuit lainnya. Gangguan mood dihasilkan dari gangguan interkoneksi dalam kedua sirkuit di atas. *Cortex prefrontalis* memiliki koneksi yang luas ke sirkuit cortical, dan subcortical yang berperan besar pada fungsi limbik dan kognitif (Price & Drevets, 2010), (Soares and Mann 1997)

II.3 DEPRESI PADA STROKE

II.3.1 Definisi Depresi

Depresi adalah sindrom heterogen dengan patofisiologi yang kompleks. Adapun sejumlah penelitian menunjukkan perubahan neuroanatomikal dalam depresi, terutama di *cortex prefrontalis*, amigdala dan hippocampus (Juan M, 2017). Depresi merupakan komplikasi stroke yang sering terjadi, pada satu dari tiga pasien yang bertahan hidup.

II.3.2. Epidemiologi

Depresi memperburuk gangguan pasca stroke, meningkatkan ketidakberdayaan fisik pasien, semakin mengurangi kualitas hidup mereka, secara signifikan mengurangi efektifitas tindakan terapeutik dan rehabilitasi dan meningkatkan risiko kematian (Sivolap & Damulin, 2019). Sekitar 30-40% pasien stroke iskemik yang dirawat di rumah sakit menderita depresi. Sekitar 44% pasien dengan lesi di korteks kiri mengalami depresi, sedangkan pasien dengan lesi di korteks kanan hanya 11% yang mengalami depresi. Pasien yang mengalami afasia juga sering mengalami depresi. Frekuensi depresi lebih tinggi pada pasien stroke dengan afasia motorik dibandingkan dengan pasien afasia global (71% : 41%) (Amir, 2016).

II.3.3. Patofisiologi

Beberapa hipotesis yang berhubungan dengan patofisiologi depresi setelah stroke adalah hipotesis lokasi lesi, ukuran infark, depresi vaskular, faktor biokimia, dan neurogenesis (Singh Rena, Pandhi Abhi, 2019).

Adapun hipotesis lokasi lesi bahwa lesi di hemisfer kiri khususnya di regio frontal kiri dan ganglia basalis secara signifikan berhubungan dengan depresi. Stroke dengan *small vessel disease*, kerusakan di *white matter*, di ekstremitas

anterior dari *capsula interna* terbukti meningkatkan risiko depresi, mungkin karena merusak sirkuit frontal-subkortikal (Ferro et al., 2016).

Studi tang dkk, pada 591 pasien didapatkan adanya infark di *frontal subcortical circuits* berhubungan dengan depresi pada stroke. Adapun teori lobus frontal kiri, yang mendukung hipotesis lesi ini. Vataja dkk, menunjukkan hubungan yang kuat antara depresi pada stroke dan infark di *capsula interna* sisi kiri, dan *pallidum*. Terroni dkk, menunjukkan infark di *limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic circuits*, khususnya pada area *left medial prefrontal cortex*, berhubungan dengan depresi pada stroke. Dalam studi kohort berbasis MRI, 163 pasien stroke di China, menunjukkan bahwa pasien depresi pada stroke memiliki infark lebih sering di lobus frontal, lobus temporal dan kapsula interna (Singh Rena, Pandhi Abhi, 2019), (Chervyakov et al., 2015).

Berdasarkan hipotesis ukuran infark, karakteristik hipotesisi ini berhubungan dengan tingkat keparahan depresi pada stroke. Infark luas menyebabkan kerusakan berat pada area yang memodulasi perilaku emosional dan perubahan biokimia. Defisit neurologis berat akibat infark luas adanyan hubungan antara ukuran infark dan depresi pada stroke. Dapat menjadi faktor psikologis yang terkait dengan pathogenesis depresi pada stroke. Beberapa penelitian di RS Universitas Zhejiang, China adanya hubungan ukuran infark dengan depresi pada stroke. Dalam studi kohort di China menunjukkan volume infark akut lebih besar terjadinya depresi pada stroke. Hubungan depresi pada stroke dengan ukuran infark yang luas lebih mendukung pathogenesis terjadinya depresi pada stroke (Singh Rena, Pandhi Abhi, 2019), (Chervyakov et al., 2015).

Adapun hipotesis depresi vascular, menekankan peran penyakit serebrovaskular terutama *small vessel disease* pada patogenesis dari *late-life depression*. Adanya lesi silent yang mengganggu jalur *cortico-striato-pallido-talamo-kortikal* menimbulkan gejala depresi berhubungan dengan akumulasi

patologi vaskuler otak. Studi Kim dkk, menjelaskan 133 pasien stroke dengan hipertensi *white matter* yang berat berhubungan dengan *delayed depression*. Santos dkk, menjelaskan analisis dari semua tipe lesi vascular dan 41 kasus stroke yg di otopsi didapatkan bagian macroinfark yang tidak berhubungan dengan depresi pada stroke. Studi ini menjelaskan bahwa gejala depresi disebabkan oleh akumulasi lesi serebral lebih besar daripada serangan strokenya (Singh Rena, Pandhi Abhi, 2019), (Chervyakov et al., 2015).

Pada hipotesis faktor biokimia terdiri dari hipotesis neurotransmitter, hipotesis disfungsi imun, dan hipotesis *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal* (HPA). Hipotesis neurotransmitter menyebabkan penurunan bioavailabilitas biogenic amin termasuk serotonin (5-HT), dopamine, dan norepinefrin, sehingga menimbulkan gejala depresi. Gao dkk, mengamati penurunan konsentrasi serotonin plasma dan liquor cerebrospinal (LCS) pada pasien depresi pasca stroke dan kadar 5-hydroxytryptamine/5-HT dan messenger ribonucleotide acid (mRNA) hippocampus pada model tikus dengan depresi pasca stroke lebih rendah. Winter dkk, menunjukkan bahwa lesi neuron dopaminergic dalam substantia nigra pars compacta dan ventral tegmental meningkatkan depressive-like behavior pada tikus. Wang dkk, menginvestigasi reseptor 5-HT dan level mRNA pada hipokampus tikus dan penurunan protein reseptor 5-HT dan level mRNA pada depresi di stroke. Pada hipotesis disfungsi Imun, terjadi kerusakan jaringan dan kematian sel merupakan jembatan antara inflamasi dan depresi setelah stroke. Pada model hewan depresi, terjadi peningkatan sitokin proinflamasi seperti *IL1 β* dan TNF α hippocampus dan striatum yang merupakan area kritis kelainan mood. Sitokin inflamasi berperan penting pada pengaturan kematian sel, termasuk apoptosis dan nekrosis. Pada hipotesis aktivasi Aksis Hipotalamik-Pituitari-Adrenal (HPA), secara normal merespon stress lingkungan. Aktivasi aksis HVA setelah stroke berupa peningkatan glukokortikoid seperti

hiperkortisolisme dan glukokortikoid melalui inhibisi reseptor glukokortikoid (Chervyakov et al., 2015), (Singh Rena, Pandhi Abhi, 2019).

Pada hipotesis neurogenesis menunjukkan bahwa kadar Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF) yang rendah menyebabkan penurunan neurogenesis pada hippocampus sehingga menimbulkan depresi pasca stroke. BDNF memediasi hubungan antara neurogenesis dan depresi pada stroke. BDNF adalah bagian yang penting pada fungsi neuron, plastisitas, dan regulasi neurogenesis untuk kontrol mood. Beberapa studi menunjukkan bahwa BDNF yang rendah berhubungan dengan depresi pada stroke (Singh Rena, Pandhi Abhi, 2019), (Chervyakov et al., 2015).

Diagnostik depresi pada stroke menggunakan kriteria *Diagnostic and Statistical of Mental Disorder (DSM V)*. Berdasarkan kriteria depresi menurut DSM V, disebut depresi mayor jika terdapat lebih atau sama dengan lima gejala dan depresi minor jika terdapat dua gejala depresi dan menetap lebih dari 2 minggu, dan menimbulkan distress yang signifikan atau gangguan sosial, pekerjaan, dan area fungsional lainnya serta tidak disebabkan oleh efek fisiologi langsung. Adapun kriteria depresi mayor berupa mood depresi sepanjang hari, hampir setiap hari; secara nyata terdapat penurunan minat atas seluruh atau hampir seluruh rasa senang, aktivitas harian, hampir setiap hari; kehilangan atau peningkatan berat badan yang nyata tanpa usaha khusus; sulit tidur atau tidur berlebih hampir setiap hari; agitasi atau retardasi psikomotor hampir setiap hari (teramati oleh orang lain, bukan semata-mata perasaan gelisah atau perlambatan yang subyektif); kelelahan atau kehilangan energi hampir setiap hari; perasaan tak berguna atau rasa bersalah yang mencolok; penurunan kemampuan untuk berpikir atau konsentrasi, atau penuh keragu-raguan, hampir setiap hari; pikiran berulang tentang kematian (bukan sekedar takut mati), pikiran berulang tentang

ide bunuh diri dengan atau tanpa rencana yang jelas, atau ada usaha bunuh diri atau rencana melakukan bunuh diri yang jelas (Ferro et al., 2016).

II.3.4. HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE (HDRS)

HDRS merupakan salah satu dari berbagai instrument untuk menilai depresi. Penelitian yang membandingkan HDRS dengan skor depresi lain didapatkan konsistensi karena dinilai oleh pemeriksa. Hamilton Depression Rating Scale terdiri dari : *mood* depresi, perasaan bersalah, bunuh diri, insomnia-inisial, insomnia-middle, insomnia-tertunda, minat dan pekerjaan, retardasi, agitasi, ansietas-psikologis, ansietas-somatik, gejala somatis-gastrointestinal, gejala somatis-umum, gejala genitalia, hipokondriasis kehilangan berat badan, pendekatan/pemahaman (Carrozzino et al., 2020).

Catatan :

Skor HDRS 0-7	: Tidak Depresi
Skor HDRS 8-13	: Depresi Ringan
Skor HDRS 14-18	: Depresi Sedang
Skor HDRS 19-23	: Depresi Berat
Skor HDRS > 23	: Depresi Sangat Berat

II.4 KEKUATAN MOTORIK

II.4.1 Anatomi

Sistem motorik mencakup area kortikal dan subkortikal, traktus desendens (kortikobulbar, kortikospinal, kortikopontin, rubrospinal, retikulospinal, vestibulospinal, dan tektospinal), substansia grisea dari medula spinalis, saraf eferen, cerebelum, serta ganglia basal. Pusat motorik terletak di korteks motorik pada girus presentral. Pada area premotor dan korteks suplemen motorik, gerakan direncanakan dan dipersiapkan untuk selanjutnya diteruskan menjadi gerakan

volunter oleh girus presentral. Korteks motorik primer juga menerima input dari sistem ekstrapiramidal dan cerebelum (Kolegium Neurologi Indonesia Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2018a).

Serabut saraf meninggalkan korteks motorik sebagai jaras kortikospinal. Serabut ini turun melalui korona radiata menuju kornu posterior kapsula interna. Selanjutnya serabut motorik akan memasuki pedunkulus cerebri yang membentuk basis dari medula oblongata. Traktus kortikobulbar akan berakhir di bagian bawah *midbrain* atau struktur lainnya pada inti-intinya. Serabut saraf traktus kortikospinal akan bergerak turun dari pedunkulus dalam sebuah bendel yang kompak membentuk struktur yang dikenal sebagai piramis di medula oblongata. Pada bagian kaudal medula, 90% serabut traktus kortikospinal akan berdekusasio ke sisi kontralateral dan meneruskan perjalanannya menuju ke medula spinalis sebagai traktus kortikospinal lateralis. Sisanya 10% berjalan ipsilateral sebagai traktus kortikospinal anterior. Dari medula spinalis, serabut motorik akan keluar melalui kornu anterior di bagian ventral medula spinalis sebagai radiks saraf. Radiks-radiks ini akan bergabung menjadi pleksus dan meneruskan diri sebagai saraf perifer. Sistem motorik akan berakhir di otot sebagai eksekutor sebuah gerakan (Waxman SG, 2017).

II.4.2 Gejala Klinis

Gangguan sistem motorik yang terbanyak dijumpai dalam praktek sehari-hari adalah kelemahan atau paresis. Pola kelemahan ini sesuai dengan area yang terganggu. Kelemahan pada satu sisi tubuh atau disebut dengan hemiparesis menggambarkan adanya lesi di kontralateral hemisfer. Kelemahan hanya pada satu ekstremitas disebut dengan monoparesis. Monoparesis dapat berupa kelumpuhan UMN dan LMN. Pemeriksaan fungsi motorik terdiri atas penilaian kekuatan otot, pemeriksaan tonus otot, dan juga observasi gangguan gerak

(Kolegium Neurologi Indonesia Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2018a).

II.4.3 Pemeriksaan Kekuatan Motorik

Kelemahan atau paresis merupakan abnormalitas neurologis yang banyak ditemukan dan seringkali memiliki pola tertentu yang dapat menggambarkan letak lesinya. Kekuatan motorik diukur secara kuantitatif menggunakan skala Medical Research Council (MRC) yang dikeluarkan di Inggris pada saat perang dunia ke II. Nol: tidak ada kontraksi, 1: kontraksi minimal tetapi tidak mampu menggerakkan persendian, 2: mampu bergerak tetapi tidak mampu melawan gaya gravitasi, 3: mampu melawan gaya gravitasi tetapi tidak mampu melawan tahanan, 4-: mampu melawan gaya gravitasi dan melawan tahanan ringan, 4: mampu melawan gaya gravitasi dan melawan tahanan sedang, 4+: mampu melawan gaya gravitasi dan melawan tahanan kuat dan 5: kekuatan normal. Secara umum pemeriksaan motorik kekuatan motorik dilakukan dengan memeriksa otot pada area sendi bahu, siku, pergelangan tangan dan jari-jari tangan untuk ekstremitas atas. Sedangkan untuk ekstremitas bawah dilakukan pada otot sendi panggul, lutut, pergelangan kaki, dan jari-jari kaki (Kolegium Neurologi Indonesia Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2018a).

II.5. KORELASI DEPRESI DAN KEKUATAN MOTORIK PADA PASIEN STROKE ISKEMIK

Depresi pasca stroke ditandai dengan penurunan nyata dalam regulasi mood dan vitalitas fisik adalah komorbiditas psikiatri umum setelah stroke. Dalam beberapa bulan pertama setelah stroke, kejadian depresi pada stroke berfluktuasi sekitar 33-40% di antara penderita stroke. Depresi pada stroke berdampak negatif

pada pemulihan kekuatan motorik, memperburuk defisit kognitif, dan meningkatkan risiko kekambuhan stroke dan kematian (Qiu et al., 2020).

Sebuah studi retrospektif di *Sant'Anna Institute*, Italy menunjukkan bahwa depresi pada pasien stroke iskemik meningkatkan 15 persen terjadinya disabilitas. Disabilitas dan depresi saling terkait erat dan disabilitas menjadi faktor yang relevan untuk perkembangan depresi. Adanya hubungan yang jelas antara peningkatan mood dan pemulihan fungsional yang lebih baik. Neurobiologis depresi menunjukkan banyak gejala depresi berhubungan dengan *long-term downregulation of dopamine* berdampak pada sirkuit mood (misalnya, afektif, asosiatif, dan motorik). Literatur terbaru juga menunjukkan bahwa gangguan di sirkuit mood memiliki dampak sinergis pada defisit klinis di seluruh emosi, kognisi, dan motorik. Akibatnya, *sign motoric* menjadi signifikan secara klinis penanda risiko yang harus dipertimbangkan (Paolucci et al., 2019), (Damme et al., 2022).

II.6. TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

II.6.1 Definisi Transcranial Magnetic Stimulation

Transcranial magnetic stimulation (TMS) adalah sebuah proses yang menggunakan medan magnet untuk menstimulasi sel saraf di otak untuk menyembuhkan gejala depresi (Burke et al., 2019).

Transcranial magnetic stimulation (TMS) adalah metode dengan tingkat invasi terkecil dalam proses stimulasi otak karena tidak membutuhkan operasi, tidak membutuhkan pembiusan, dan tanpa implantasi elektroda atau stimulasi saraf (Burke et al., 2019)

II.6.2 Definisi Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adalah varian dari *transcranial magnetic stimulation* (TMS) yang dapat diaplikasikan melalui modulasi

terhadap eksitabilitas kortikospinal dari bagian luar *skull* melalui medan magnet yang bervariasi waktu untuk menghasilkan arus listrik di jaringan otak yang mendasarinya, yang mengarah ke depolarisasi saraf. Ada beberapa cara untuk melakukan TMS, yaitu dengan meletakkan kumparan elektromagnetik yang besar di ubun-ubun dekat dahi penderita (Zheng et al., 2020).

rTMS merupakan metode neurorehabilitatif efektif untuk pasien dengan gejala sisa berbagai gangguan system saraf pusat seperti trauma dan stroke (Lefaucheur et al., 2020). Gelombang elektromagnetik menciptakan arus listrik tanpa rasa sakit menstimulasi sel saraf otak yang mengatur *mood* dan depresi.

II.6.3 Alat Transcranial Magnetic Stimulation

TMS melibatkan penggunaan stimulasi bolak balik medan magnet untuk merangsang neuron di otak dan rekaman tanggapan rangsangan yang diinduksi menggunakan *electromyography*. Pada TMS, arus listrik berjalan melalui kumparan kawat dan menghasilkan medan magnet yang tegak lurus terhadap bidang kumparan. Dalam formulasi ini, bidang tindakan magnetik sebagai perantara antara kumparan dan arus listrik yang diinduksi di otak. Pada tahun 1985, prinsip ini berhasil ditunjukkan dalam *cortex* otak manusia dan kumparan khusus yang dapat menginduksi arus listrik di setiap wilayah kortikal yang saat ini digunakan untuk tujuan ini. Respons terhadap TMS arus-tunggal tergantung pada daerah kortikal yang dirangsang. Misalnya, stimulasi *cortex* motorik menyebabkan kontraksi pada otot-otot ekstremitas, sedangkan stimulasi *cortex* utama visual menginduksi kilatan cahaya saat mata orang coba ditutup. Selama 10-20 tahun terakhir, metode TMS dikenal dengan TMS berulang (rTMS) telah banyak digunakan dalam neurologi klinis (Burke et al., 2019).

Setiap mesin TMS terdiri dari unit utama dan koil stimulasi. Unit utama tersusun dari beberapa komponen yaitu *charging system*, kapasitor penyimpanan,

energy recovery circuitry, thyristor, dan *pulse-shape circuitry*. *Charging system* yang berfungsi membangkitkan arus yang digunakan untuk membangkitkan bidang magnetik yang penting bagi TMS. Kapasitor penyimpanan yang memungkinkan multiple pulsasi energi dibangkitkan, disimpan, dan dilepaskan dengan cepat. Lebih dari satu kapasitor diperlukan untuk repetitive TMS. *Energy recovery circuitry* yang memungkinkan unit utama untuk mengisi kembali energi setelah dilepaskan. *Thyristor* merupakan alat listrik yang mampu merubah arus yang besar dalam waktu yang singkat. Pada TMS, thyristor bekerja sebagai jembatan antara kapasitor dan koil. *Pulse-shape circuitry* yang berfungsi untuk membangkitkan baik pulsasi yang monofasik atau bifasik (Rotenberg et al., 2014).

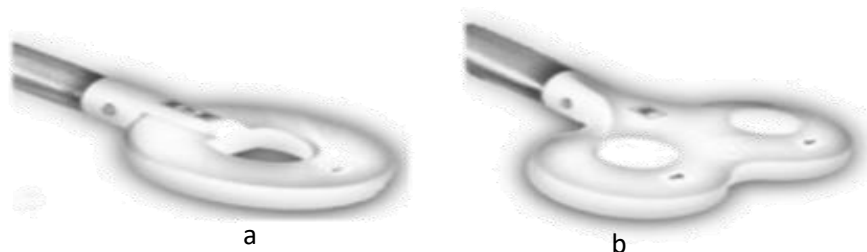


Gambar II.2
Unit Utama TMS
(Dokumentasi RSJD Atma Husada Mahakam Samarinda)

Koil stimulasi terdiri dari satu atau lebih koil dari kawat tembaga yang terinsulasi dengan baik. Koil dapat dibuat menjadi bentuk dan ukuran tertentu. Geometri dari masing-masing koil menentukan bentuk, kekuatan, dan lokalisasi dari bidang elektrik yang menginduksi tahanan, dan berakhir menjadi stimulasi otak. Beberapa jenis koil seperti koil sirkular, dan koil figure of eight.

Koil figure of eight (disebut juga koil kupu-kupu) merupakan desain koil yang paling mudah dikenali dan paling banyak digunakan. Koil ini ini terdiri dari

dua buah koil bundar yang digabung. Jenis koil ini banyak digunakan baik untuk kepentingan klinis maupun penelitian (termasuk pengukuran repetitive dan chronometric). Koil Sirkular atau bulat yang merupakan desain koil paling lama dan sederhana. Pada koil ini pembangkit bidang magnetik terletak di tengah desain yang berbentuk bulat. Koil ini digunakan untuk pulsasi tunggal dan stimulasi perifer (Rotenberg et al., 2014).



Gambar II.3
Koil Transcranial Magnetic Stimulation
a. Koil bulat/ koil sirkular,
b. Koil figure of eight/koil kupu-kupu.
(Rotenberg et al., 2014)

Ada dua pengobatan rTMS utama; rTMS-frekuensi rendah, yang didefinisikan oleh stimulasi pada frekuensi rendah dari 1 Hz, dan frekuensi tinggi rTMS (Lefaucheur et al., 2020), yang didefinisikan sebagai stimulasi pada frekuensi yang lebih tinggi dari 5 Hz, rTMS frekuensi rendah mengurangi rangsangan saraf, sedangkan rTMS frekuensi tinggi meningkatkan rangsangan kortikal. Adapun stimulasi dengan frekuensi tinggi lebih dari 5 Hz pada *Dorsolateral prefrontal cortex* (DLPFC) dengan menggunakan kombinasi 5 Hz, 10 Hz, dan 20 Hz. Studi besar placebo-terkontrol acak telah menunjukkan bahwa rTMS efektif dalam berbagai kondisi patologis dan penyakit seperti depresi, sindrom nyeri, Parkinson, distonia dan tremor. Selain itu, rTMS merupakan metode neurorehabilitatif efektif untuk pasien dengan gejala sisa berbagai gangguan system saraf pusat seperti trauma atau stroke. Selanjutnya, studi ini

menunjukkan bahwa efek positif dari TMS dapat bertahan selama 6 bulan setelah penghentian pengobatan (Lefaucheur et al., 2020).

II.7. EFEK DARI rTMS PADA NEUROPLASTISITAS

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) memicu terjadinya neuroplastisitas pada otak manusia (Castrillon et al., 2020). rTMS mempengaruhi plastisitas sinaps melalui beberapa jalur termasuk menginduksi peningkatan pelepasan neurotransmitter misalnya dopamin, menstimulasi pertumbuhan sel-sel glia dan mencegah terjadinya kematian sel saraf. Penggunaan rTMS jangka panjang memicu perubahan morfologi sel saraf (Chervyakov et al., 2015).

Cambiaghi dkk, menjelaskan bahwa 1 Hz rTMS memodulasi plastisitas morfologi *dentate* gyrus neuron yang matur dan baru. rTMS meningkatkan proliferasi sel hipokampus, dan ekspresi protein BDNF di Otak. rTMS frekuensi tinggi dapat meningkatkan fungsi kognitif dan memfasilitasi plastisitas sinaps di hipokampus, menyebabkan meningkatnya kadar BDNF dan *synapse-associated proteins*. BDNF merupakan neurotrophin utama yang di ekspresikan pada sistem saraf pusat dan perifer yang berperan pada neuroplastisitas, dan fungsi hipokampus. (Shang Yingchun, 2016), (Starosta & Cicho, 2022). BDNF memiliki afinitas pada tyrosine kinase reseptor B, memiliki efek pada pertumbuhan neuron. BDNF terlibat dalam synaptogenesis antara motor neuron dan serabut afferent dalam spinal cord (Starosta & Cicho, 2022).

Pada pasien stroke iskemik dengan gejala depresi mengalami penurunan kadar *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) di hipokampus dan cortex prefrontalis. Dengan meningkatnya kadar BDNF dapat mengurangi gejala depresi pada stroke iskemik (Peng et al., 2018).

II.8. EFEK rTMS PADA PASIEN GEJALA DEPRESI DENGAN STROKE ISKEMIK

Pada tahun 2008, rTMS digunakan sebagai terapi pada pasien depresi mayor di USA. Sejak itu rTMS telah diterapkan secara luas, terutama di antara pasien yang tidak merespon secara memadai terhadap pengobatan konvensional. Pada kasus depresi dengan stroke, terkait dengan lesi lobus frontal dan ganglia basal, adanya *white matter* hiperintensitas, dan gangguan jalur penghubung. Selain itu, depresi pada stroke dikaitkan dengan penurunan konsentrasi serum dan *plasma brain derived neurotrophic factor*. Efektifitas rTMS mungkin berevolusi karena beberapa faktor. Secara detail, rTMS dapat meningkatkan nilai anisotropi fraksional, merangsang lobus frontal kiri, meningkatkan konsentrasi *brain-derived neurotrophic factor*, dan meningkatkan rekonstruksi jaringan saraf yang rusak, yang pada akhirnya mengembalikan struktur saraf. Da Silva Júnior dkk. Menjelaskan bahwa rTMS sangat efektif dalam mengurangi manifestasi depresi pada stroke dan itu terbukti pada luaran klinis kualitas hidup pasien yang lebih baik (Gabr et al., 2019).

Menurut Frey Jessica et all, melaporkan sebuah penelitian post stroke depression di salah satu stroke center *United States*. Dari 98 pasien, hanya 62 subyek yang memenuhi kriteria inklusi. Dari 62 subyek hanya 6 subyek yang dapat menyelesaikan hingga selesai stimulus protocol rTMS. Dari 6 subjek yang telah mendapat rTMS, mengalami penurunan skor HDRS dan perbaikan gejala depresi (Frey et al., 2020).

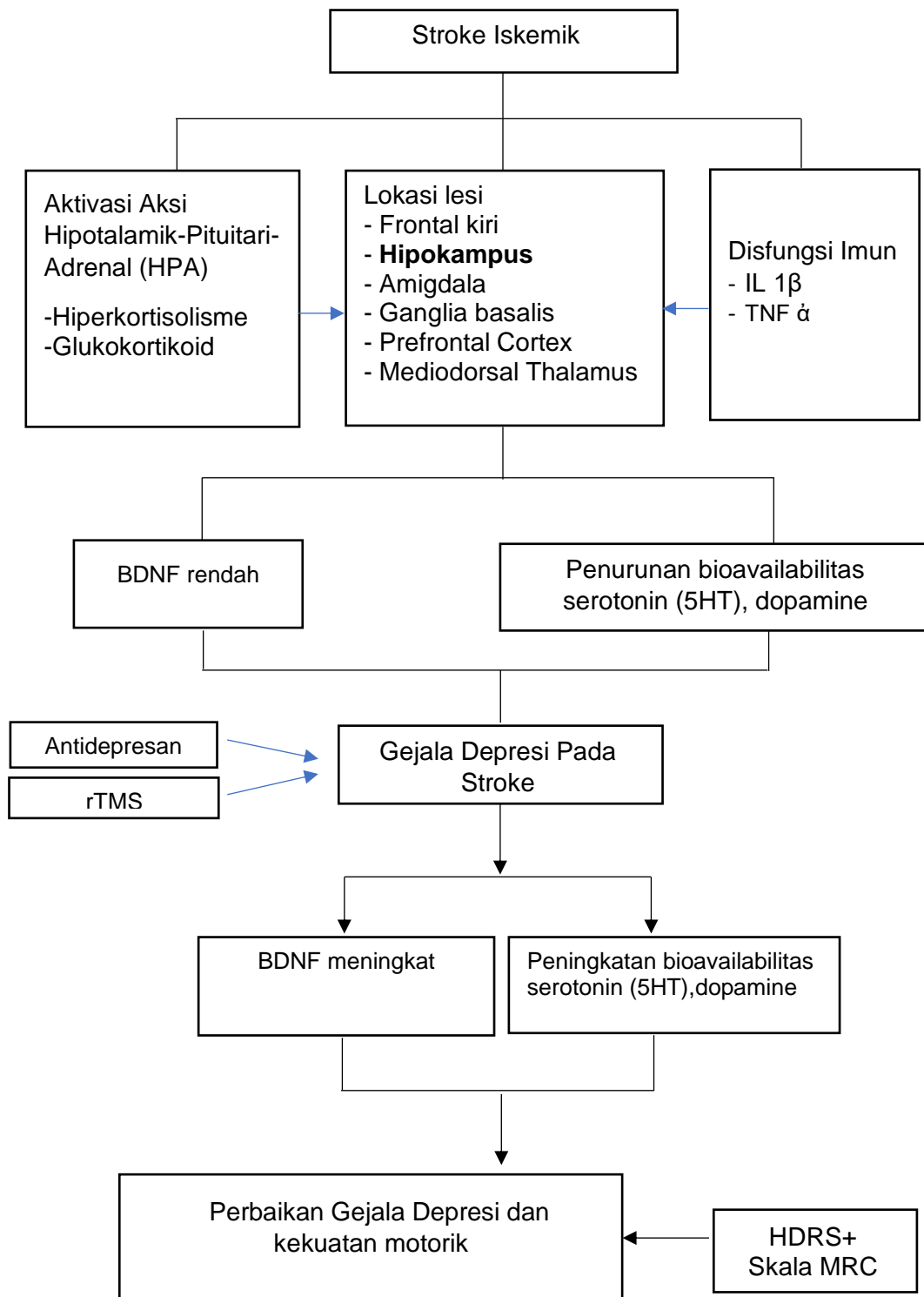
II.9. EFEK rTMS PADA KEKUATAN MOTORIK

Defisit pada fungsi motorik terutama unilateral, berhubungan dengan lokasi dan tingkat keparahan kerusakan otak. Neuroplastisitas adalah kunci

dalam perbaikan fungsi motorik. Korteks motorik adalah target *pulsed magnetic field* yang di *applied* oleh TMS, yang meningkatkan metabolisme otak dan aktivitas saraf-sinaptik. Pengobatan dengan rTMS melibatkan aplikasi repetitive dari *single, transcranial, high-intensity magnetic impulse* untuk secara tepat menstimulasi area otak yang sesuai *depolarizing neurons* dan pengaktifan potensial aksi *excitatory*, yang inhibits/excites cortical neurons. Efek excitatory diperoleh dengan menggunakan frekuensi tinggi (>3 Hz) rTMS (HF-rTMS), dan inhibisi oleh frekuensi rendah (<3 Hz) rTMS (LFrTMS). rTMS adalah potential tool untuk terapi disfungsi motor post-stroke (Starosta & Cicho, 2022).

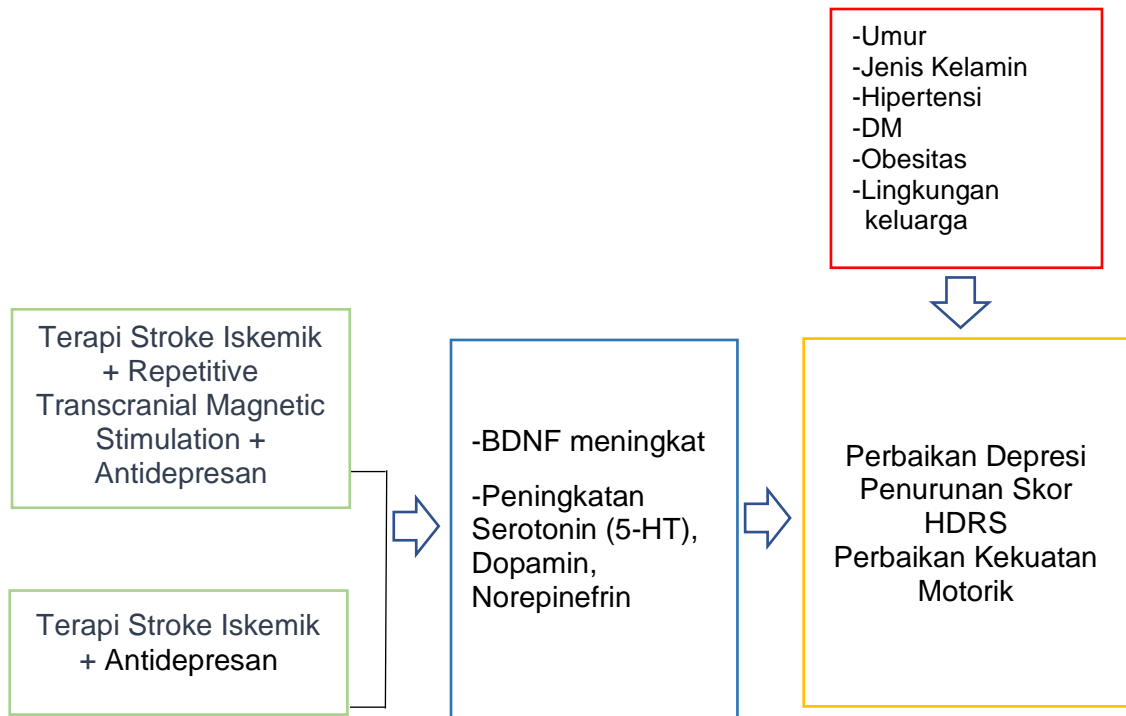
Berbagai derajat diskinesia ekstremitas adalah konsekuensi paling umum dari stroke. Spastisitas, biasanya didefinisikan sebagai *velocity-dependent elevation of muscle tone* karena refleks regangan yang diperkuat, dimanifestasikan pada 65% penderita stroke. Spastisitas membatasi mobilitas pasien dan dapat memperburuk kecacatan jangka panjang. rTMS adalah *train of TMS pulses* yang terus menerus bekerja pada otak lokal dengan intensitas stimulus yang konstan. Konvensional pola rTMS termasuk rTMS frekuensi rendah (LF-RTMS) dan rTMS frekuensi tinggi (HF-RTMS). Contralesional LF-rTMS dapat menghambat dan ipsilesional HF-rTMS dapat meningkatkan excitabilitas kortikal lokal (Starosta & Cicho, 2022).

II.10. KERANGKA TEORI



Gambar II.4
Kerangka Teori

II.11. KERANGKA KONSEP



Gambar II. 5
Kerangka konsep

Keterangan Variabel:

- = Variabel Bebas
- = Variabel Tergantung
- = Variabel Perancu
- = Variabel Antara

II.12 DEFINISI OPERASIONAL

1. Stroke iskemik adalah gejala defisit neurologis berupa hemiparesis, paresis nervus cranialis, dan gangguan sensorik akibat gangguan fungsi otak akut baik fokal maupun global yang mendadak, yang dibuktikan dengan pemeriksaan CT-scan ataupun MRI kepala.
2. Stroke iskemik dengan gejala depresi adalah stroke iskemik dengan skor HDRS > 7, < 7 tidak ada gejala depresi, dan > 7 ada gejala depresi.

3. Antidepresan adalah obat antidepresan golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/SSRIs* (Fluoxetine) dosis 10-20 mg.
4. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adalah transcranial magnetic berulang yang distimulasi pada daerah dorsolateral prefrontal cortex/DLPFC kiri dengan menggunakan frekuensi rendah (1Hz) pada daerah *cortex prefrontal dorsolateral* kontralesi dan frekuensi tinggi (5Hz) pada daerah *cortex prefrontal dorsolateral* ipsilesi. Intervensi dilakukan selama 10 hari berturut-turut.
5. *Hamilton Depression Rating Scale* adalah instrumen untuk menilai depresi

Nilai depresi :

Skor HDRS 0-7	: Tidak Depresi
Skor HDRS 8-13	: Depresi Ringan
Skor HDRS 14-18	: Depresi Sedang
Skor HDRS 19-23	: Depresi Berat
Skor HDRS > 23	: Depresi Sangat Berat

6. Afasia adalah gangguan berbahasa berupa tidak bisa berbicara tetapi mengerti apa yang dibicarakan (afasia motorik), tidak mengerti apa yang dibicarakan dan tidak bisa bicara (afasia global), bisa berbicara dan tidak mengerti apa yang dibicarakan (afasia sensorik) yang diakibatkan oleh stroke iskemik.

Afasia : bila ada salah satu gejala tersebut.

Tidak afasia : bila tidak ada gejala tersebut.

7. Gangguan kognitif adalah gangguan intelektual yang disebabkan oleh stroke iskemik dan diukur dengan MOCA-Ina.

8. Hipertensi adalah bila hasil pengukuran tekanan darah sistolik >140 mmHg dan tekanan diastoliknya >90 mmHg.
9. Diabetes melitus adalah bila hasil pengukuran kadar gula puasa > 110 mmhg.
10. Obesitas adalah status gizi yang diukur berdasarkan indeks masa tubuh dengan BMI ≥ 25 kg/m².
11. Umur adalah usia sampel penelitian berdasarkan pengakuan responden atau keluarga, dalam rentang 30-70 tahun.
12. Jenis kelamin adalah identitas diri sampel penelitian berdasarkan pengakuan responden, dibedakan atas laki-laki dan perempuan.
13. Tingkat pendidikan adalah jenjang pendidikan formal yang pernah di tempuh sampel penelitian, dikelompokkan menjadi SD, SLTP, SLTA, dan S1.
14. Perbaikan gejala depresi adalah perbaikan fungsi kognitif serta aktivitas kehidupan sehari-hari dinilai dengan penurunan nilai skor *Hamilton Depression Rating Scale* ≤ 7 .
15. Perbaikan kekuatan motorik adalah kemampuan motorik yang diukur secara kuantitatif menggunakan skala *Medical Research Council / MRC*.

Interpretasi kekuatan motorik berdasarkan Skala dari *British Medical Research Council*:

- 0 : Tidak ada kontraksi
- 1 : Kontraksi minimal (sekejap) tetapi tidak mampu menggerakkan persendian
- 2 : Mampu bergerak tetapi tidak mampu melawan gaya gravitasi
- 3 : Mampu melawan gaya gravitasi tetapi tidak mampu melawan Tahanan
- 4- : Mampu melawan gaya gravitasi dan melawan tahanan ringan
- 4 : Mampu melawan gaya gravitasi dan melawan tahanan sedang

4+ : Mampu melawan gaya gravitasi dan melawan tahanan kuat

5 : Kekuatan normal

16. Lingkungan keluarga adalah lingkungan sekitar tempat tinggal sehari – hari.
17. Delta HDRS adalah perbandingan perubahan skor HDRS pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.
18. Delta kekuatan motorik adalah perbandingan perubahan kekuatan motorik pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol