

**PENGARUH INTERVENSI *REPETITIVE TRANSCRANIAL*  
*MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP FUNGSI  
SENSORIMOTOR PADA PASIEN STROKE ISKEMIK SUBAKUT**



**OLEH :**

**A. Zuljumadi Adma**

**C155192005**

**PEMBIMBING:**

**Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.N (K)**

**dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.N (K)., DFM**

**Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**

**PENGUJI:**

**Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.N (K)., MARS**

**Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.N (K)**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2024**



**PENGARUH INTERVENSI *REPETITIVE TRANSCRANIAL*  
*MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP FUNGSI  
SENSORIMOTOR PADA PASIEN STROKE ISKEMIK SUBAKUT**

**KARYA AKHIR**

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

**A. ZULJUMADI ADMA**

Kepada:

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

**2024**



**LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)**

**PENGARUH INTERVENSI *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION*  
TERHADAP FUNGSI SENSORIMOTOR PADA PASIEN STROKE ISKEMIK SUBAKUT**

Disusun dan diajukan oleh:

**A. ZULJUMADI ADMA  
C155192005**

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 **30 JANUARI 2024**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K)  
NIP. 19680723 00003 2 001

Pembimbing Pendamping,

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



## PERYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : A. Zuljumadi Adma

No. Mahasiswa : C155192005

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Pengaruh Intervensi *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* Terhadap Fungsi Sensorimotor Pasien Stroke Iskemik Subakut 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 gunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 04 Februari 2024



Yang menyatakan  
A. Zuljumadi Adma



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji bagi Allah SWT yang melimpahkan kasih sayangNya sehingga penulis dapat diterima dan mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan menyelesaikan karya akhir dengan baik.

Penulis menyadari bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kata sempurna, namun berkat adanya kerja keras dan dukungan pelbagai pihak yang terlibat maka karya ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini izinkan penulis menghaturkan rasa terima yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Penulis mengucapkan rasa syukur pada Allah SWT, terimakasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua penulis, Ayahanda Ir. A. Muh. Nanda Sahibe dan Ibunda Andi Bulan Purnama Nanda Kengkeng, S.Sos., M.Si untuk doa, kasih sayang dan dukungan penuh terus menerus tanpa pamrih mendampingi penulis dalam situasi apapun sehingga penulis dapat menyelesaikan program pendidikan ini dengan baik. Ucapan terimakasih tak terhingga juga penulis haturkan kepada istri tercinta dr. Dina Fitiyah Bakri yang saat ini sedang mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Medis (IKFR) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar untuk semua dukungan doa, semangat, kesabaran dan kasih sayang yang diberikannya selama penulis menjalani pendidikan ini. *"If there is a will, there is a way"* dimana ada kemauan, disitu pasti ada jalan adalah satu kalimat motivasi yang menjadi dorongan sehingga penulis mampu menyelesaikan dengan baik pendidikan dokter spesialis ini.

Terimakasih juga kepada kedua saudara dan kakak ipar penulis A. Zulkifly SSTP., M.Si, A. Zulham Alamsjah, S.Sos dan Fatma Wahyuddin, 1 untuk doa dan dukungan penuhnya selama penulis menjalani an ini serta seluruh keluarga besar penulis yang tidak bisa



disebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan dukungan moril maupun materil hingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.N (K)**, selaku pembimbing sekaligus penasehat akademis, guru dan orang tua bagi penulis yang telah berkenan dan bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan dan koreksinya dalam penulisan karya akhir ini. Beliau juga tak henti memberikan ide dan masukan yang sangat berharga dalam membimbing dan mengarahkan penulis.
2. **dr. Muhammad Akbar, PhD., Sp.N (K), DFM**, sebagai Kepala Program Studi sekaligus pembimbing yang sudah berkenan dan senantiasa meluangkan waktunya, mengayomi, membantu, memberi dukungan moril dan nasihat selama penulis menjalani program pendidikan dokter spesialis.
3. **Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.N (K), MARS**, sebagai pembimbing dan penguji yang selalu bersedia meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan dan memberi dukungan serta motivasi selama penulis dalam pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
4. **Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.N (K)**, sebagai pembimbing dan penguji yang selalu bersedia meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan dan memberi dukungan dalam pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
5. **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**, selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan dan petunjuk. Juga terimakasih atas kesediaan beliau meluangkan waktu untuk selalu hadir pada serangkaian ujian, memberikan masukan serta arahan dalam penulisan ini.
6. Ketua Program Studi dr. Muhammad Akbar, PhD., Sp.N (K), DFM,



ku guru dan orang tua yang selalu membimbing dan memberikan hat baik dalam hal akademik maupun etika dan ahlak. Terimakasih ; tak terhingga kepada beliau atas kesempatan yang diberikan

kepada penulis untuk mengikuti program pendidikan dokter spesialis di Departemen Neurologi.

7. Kepala Departemen Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.N (K), yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Departemen Neurologi Universitas Hasanuddin.
8. Penghormatan yang tulus juga penulis sampaikan kepada guru-guru kami:

Dr. dr. Susi Aulina, Sp.N (K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D., Sp.PA (K), Sp.N (K), dr. Abdul Muis, Sp.N (K); Dr. dr. David Gunawan, Sp.N (K); Dr. dr. Nadra Maricar, Sp. N (K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.N (K); dr. Ummu Atiah, Sp.N (K); dr. Mimi Lotisna, Sp.N (K); dr. Muh. Iqbal Basri, Sp.N (K); dr. Ashari Bahar, Sp.N (K), FINS., FINA; Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si., Sp.N (K); dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D., Sp.N (K), FIPM., FINR., FINA; Dr. dr. Andi Weri Sompas, Sp.N (K), M.Kes dan Dr. dr. Nurussyariah Hammado, M.App.sci., M.Neu.Sci., Sp.N (K),

Dan tidak lupa rasa terimakasih juga penulis sampaikan kepada:

Sahabat, saudara teman dalam suka dan duka Cran14lis peserta PPDS Neurologi Unhas angkatan Januari 2020, karena kalian perjalanan pendidikan spesialis ini menjadi penuh warna. Juga ungkapan terimakasih penulis haturkan kepada sejawat, rekan-rekan peserta PPDS Departemen Neurologi yang telah banyak membantu penulis dalam proses pendidikan dan dalam penelitian serta penyelesaian tugas ini. Juga kepada para pegawai dan paramedis di semua rumah sakit tempat penulis bertugas selama pendidikan, terkhusus kepada staf tenaga pendidik Departemen Neurologi Unhas Sdra Isdar, SKM; Sdra I Masse, SE; Sdra Muh. Syukur; Sdra Arfan, S.H., M. Hum dan Sdra Surfian Rahmat AP., S. IP yang tidak pernah lelah membantu baik dalam masalah administrasi dan fasilitas perpustakaan selama masa

pendidikan penulis.

Di akhirnya ucapan terimakasih penulis haturkan kepada semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu. Mohon maaf



atas segala khilaf dan semoga Allah SWT membalas kebaikan yang diberikan kepada penulis dengan balasan yang lebih baik.

Semoga tesis ini dapat memberi manfaat dan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 04 Februari 2024



**A. Zuljumadi Adma**



## ABSTRAK

**A. ZULJUMADI ADMA.** Pengaruh Intervensi *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* Terhadap Fungsi Sensorimotor Pasien Stroke Iskemik Subakut. (Dibimbing oleh Jumraini Tammasse, Muhammad Akbar, Irfan Idris, Andi Kurnia Bintang dan Yudy Goysal).

**Latar belakang:** Stroke adalah gangguan akut perfusi serebral dan penyebab kecacatan pada populasi di seluruh dunia. Stroke iskemik subakut adalah fase stroke berdasarkan waktu pemulihan. Untuk mengatasi permasalahan fungsi sensorimotor akibat stroke diperlukan neurorestorasi. Strategi baru dalam bidang neurorestorasi berupa *neuroinvasive brain stimulation* (NIBS), salah satu modalitasnya adalah *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa rTMS telah menunjukkan berbagai manfaat terhadap perbaikan fungsi sensorimotor pasca stroke, namun, masih terdapat hasil yang bervariasi.

**Metode:** Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan desain *pre-test post-test control group*. Data demografi serta tanda dan gejala pasien diperoleh dari anamnesis dan pemeriksaan fisik. Protokol rTMS menggunakan stimulus eksitasi frekuensi 10 Hz, 740 pulse selama 7 menit 10 detik dan stimulus inhibisi frekuensi 1 Hz, 1200 pulse selama 19 menit 59 detik sedangkan penilaian terhadap fungsi sensorimotor menggunakan skor *fugl-mayer assesment upper extremity* dan *lower extremity* (FMA-UE dan FMA-LE) sebelum dan setelah perlakuan. Uji *Wilcoxon* dan *uji Mann Whitney* dilakukan untuk analisis statistik. Signifikansi statistik didefinisikan sebagai nilai  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Terdapat pengaruh intervensi *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* terhadap fungsi motorik dimana fungsi motorik pada UE perlakuan ( $16,33 \pm 8,61$ ) dan UE kontrol ( $2,80 \pm 1,42$ ), nilai  $p 0,000^*$ .

**Kata Kunci:** *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS), Fungsi Sensorimotor, *Fugl-Mayer Assessment* (FMA), Stroke Iskemik Subakut.



## ABSTRACT

**A. ZULJUMADI ADMA.** *Effect Of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Intervention On Sensorimotor Function In Patients With Subacute Ischaemic Stroke. (Supervised by Jumraini Tammasse, Muhammad Akbar, Irfan Idris, Andi Kurnia Bintang and Yudy Goysal).*

**Background:** *Stroke is an acute disorder of cerebral perfusion and a cause of disability in the population worldwide. Subacute ischaemic stroke is a phase of stroke based on recovery time. To overcome sensorimotor function problems due to stroke, neurorestoration is required. A new strategy in the field of neurorestoration is neuroinvasive brain stimulation (NIBS), one of the modalities is repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Previous studies have shown that rTMS can improve sensorimotor function after stroke, however, there are still mixed results.*

**Methods:** *This study is a type of experimental research with a pre-test post-test control group design. Demographic data and signs and symptoms of patients were obtained from history taking and physical examination. The rTMS protocol used an excitation stimulus frequency of 10 Hz, 740 pulses for 7 minutes 10 seconds and an inhibition stimulus frequency of 1 Hz, 1200 pulses for 19 minutes 59 seconds while the assessment of sensorimotor function used fugl-mayer assessment upper extremity and lower extremity (FMA-UE and FMA-LE) scores before and after intervention. Wilcoxon test and Mann Whitney test were performed for statistical analysis. Statistical significance was defined as a p value <0.05.*

**Results:** *There is an effect of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation intervention on motor function where motor function in treated UE (16.33±8.61) and control UE (2.80±1.42), p value 0.000\**

**Keywords:** *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), Fungsi Sensorimotor, Fugl-Mayer Assessment (FMA), Stroke Iskemik Subakut.*



# DAFTAR ISI

Halaman

<b>PENGARUH INTERVENSI <i>REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION</i> TERHADAP FUNGSI SENSORIMOTOR PADA PASIEN STROKE ISKEMIK SUBAKUT .....</b>		<b>i</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>		<b>ii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>		<b>xiii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG .....</b>		<b>xiv</b>
<b>BAB I.....</b>		<b>1</b>
1.1	Latar belakang .....	1
1.2	Rumusan Masalah.....	6
1.3	Tujuan Penelitian.....	6
1.4	Manfaat Penelitian.....	7
1.5	Hipotesis Penelitian .....	7
<b>BAB II.....</b>		<b>8</b>
2.1	Stroke Iskemik .....	8
2.1.1	Definisi.....	8
2.1.2	Patofisiologi .....	8
2.1.3	Pemulihan pasca stroke.....	13
2.1.4	Tatalaksana stroke subakut .....	20
2.2	<i>Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i> .....	21
2.2.1	Definisi.....	21
2.2.2	<i>Repetitive transcranial magnetic stimulation</i> dan pemulihan pasca stroke.....	23
2.2.3	<i>Repetitive transcranial magnetic stimulation</i> dan perbaikan fungsi sensorimotor .....	28
2.3	Penilaian Fungsi Sensorimotor .....	29
	Kerangka Teori .....	31
	Kerangka Konsep.....	32
	.....	33



3.1.	Desain Penelitian.....	33
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	33
3.3.	Subjek Penelitian.....	33
3.3.1.	Populasi penelitian .....	33
3.3.2.	Sampel penelitian.....	33
3.3.3.	Cara pengambilan sampel .....	33
3.3.4.	Kriteria inklusi .....	34
3.3.5.	Kriteria eksklusi.....	34
3.3.6.	Kriteria <i>drop out</i> .....	34
3.3.7.	Perkiraan besar sampel .....	35
3.4.	Cara Pengumpulan Data .....	35
3.4.1.	Alat dan bahan.....	35
3.4.2.	Cara kerja .....	36
3.4.3.	Prosedur penelitian .....	36
3.5.	Identifikasi Variabel .....	37
3.6.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	37
3.7.	Analisis Data dan Uji Statistik .....	39
3.8.	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	40
3.9.	Alur Penelitian .....	41
<b>BAB IV .....</b>		<b>42</b>
4.1	Data Profil Sampel .....	43
4.2	Analisis Perbandingan skor FMA motorik dan sensorik.....	44
4.3	Analisis Delta FMA Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol .....	48
<b>BAB V .....</b>		<b>49</b>
5.1	Analisis Hasil Penelitian.....	61
5.2	Keterbatasan Penelitian .....	61
<b>BAB VI .....</b>		<b>63</b>
6.1	Kesimpulan .....	63
6.2	Saran .....	63
<b>PUSTAKA .....</b>		<b>64</b>
<b>AN .....</b>		<b>70</b>



## DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
GAMBAR 1. ILUSTRASI MEKANISME STROKE ISKEMIK.	9
GAMBAR 2. EFEK SELULAR ISKEMIA.	13
GAMBAR 3. DIAGRAM SKEMATIK NEURORESTORASI UNTUK IMPLEMENSTASI.	14
GAMBAR 4. PERUBAHAN NEUROPLASTIK TERKAIT REHABILITASI STROKE.	15
GAMBAR 5. WAKTU PENTING PASCA STROKE TERKAIT PEMULIHAN.	17
GAMBAR 6. PERUBAHAN MOLEKULER DAN SELULER TERKAIT PEMULIHAN PASCA STROKE.	19
GAMBAR 7. PERUBAHAN SPONTAN PADA OTAK DALAM BEBERAPA MINGGU SETELAH STROKE UNILATERAL.	19
GAMBAR 8. ALAT TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION.	22
GAMBAR 9. LOKASI M1 UNTUK MOTORIK.	23
GAMBAR 10. EFEK rTMS PADA SERABUT SARAF	
GAMBAR 11. PENENTUAN LOKASI <i>HOT SPOT</i>	



## DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

Lambang/singkatan	Arti dan Penjelasan
AHA	<i>American Heart Association</i>
AMPA	<i><math>\alpha</math>-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
ASA	<i>American Stroke Association</i>
cm	sentimeter
eNOS	<i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
ESO	<i>European Stroke Organization</i>
FMA	<i>Fugl-Meyer Assessment</i>
FMA-LE	<i>Fugl-Meyer Assessment Lower Extremity</i>
FMA-UE	<i>Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity</i>
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i>
Hz	Hertz
iNOS	<i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
LTD	<i>Long Term Depression</i>
LTP	<i>Long Term Potentiation</i>
mGluRs	<i>metabotropic glutamate receptors</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
NIBS	<i>Non-Invasive Brain Stimulation</i>
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
NMDAR	<i>N-methyl-D-aspartate ion receptor</i>
nNOS	<i>Neuronal Nitric Oxide Synthase</i>
rTMS	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
SSP	Sistem Saraf Pusat
TMS	<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Stroke adalah gangguan akut perfusi atau vaskularisasi serebral. Sekitar 85% kasus stroke merupakan stroke iskemik dan sisanya stroke hemoragik. Stroke adalah penyebab utama kecacatan pada populasi dewasa di seluruh dunia. (Khaku and Tadi, 2022) Di seluruh dunia, stroke merupakan penyebab kematian nomor dua dan penyebab kecacatan nomor tiga. (Singh, 2021) Insiden stroke menurun, tetapi morbiditasnya meningkat. Karena angka harapan hidup meningkat, risiko stroke menjadi lebih tinggi. Secara global, setidaknya 5 juta orang meninggal karena stroke dan jutaan lainnya mengalami kecacatan. (Khaku and Tadi, 2022) Di Indonesia, prevalensi stroke sebesar 10,9% atau sekitar 2.120.362 orang pada tahun 2018. Prevalensi stroke di Indonesia mengalami peningkatan sebesar 3,9% dari tahun 2013. (Kementerian Kesehatan RI, 2018)

Penyintas stroke seringkali mengalami gangguan neurologis yang menyebabkan kecacatan fungsional. (Jönsson et al., 2014) Kesembuhan penuh tercapai hanya pada sebagian kecil penderita stroke. Keterbatasan aktivitas bermanifestasi sebagai penurunan kemampuan untuk melakukan tugas sehari-hari. Sekitar 40% penderita stroke melaporkan kesulitan perawatan diri dasar (misalnya berpakaian, makan, toilet ataupun merias diri) pada 6 bulan pasca stroke. Lebih dari 30% penderita stroke melaporkan keterbatasan aktivitas (misalnya kesulitan dengan otonomi, keterlibatan aktivitas dan memenuhi peran sosial) bahkan pada 4 tahun pasca stroke. (Compagnat et al., 2021)

Stroke dapat mempengaruhi berbagai aspek kehidupan penderita, termasuk kontrol motorik kasar dan halus, mobilitas, aktivitas hidup sehari-hari, bicara, pemahaman, dan kognisi. Tergantung pada arteri yang tersumbat dan lokasi area serebral yang disuplai dan tingkat kerusakan yang terjadi, pasien mungkin mengalami berbagai komplikasi.



Gangguan postural, defisit sensorik dan motorik berupa hemiplegia atau hemiparesis, kesulitan kognisi dan pemahaman, gangguan memori, penurunan kemampuan perawatan diri dan aktivitas sehari-hari, gangguan emosi dan mood, disfungsi seksual, dan penurunan partisipasi sosial adalah beberapa konsekuensi dari stroke. Komplikasi ini secara langsung mempengaruhi pemenuhan peran penderita, dan pada akhirnya menyebabkan penurunan kualitas hidup. Gangguan fungsional merupakan sekuel umum dari gangguan sistem saraf pusat (SSP) jangka panjang yang dapat menyebabkan kecacatan. (Bayat et al., 2016)

bulan ke 4-6 sebagai fase subakut akhir. dan lebih dari 6 bulan sebagai fase kronis. Alasan di balik pembagian ini adalah bahwa proses pemulihan pasca stroke bergantung pada waktu. Dalam beberapa jam setelah timbulnya iskemia serebral, rangkaian mekanisme peningkatan plastisitas menyebabkan pertumbuhan dendritik, pertumbuhan aksonal, dan pembentukan sinapsis baru. Selain itu, perbaikan yang paling signifikan terjadi pada beberapa minggu pertama pasca stroke, sering kali mencapai tingkat yang relatif stabil setelah mencapai 3 bulan dengan pemulihan yang kurang signifikan setelahnya. Setelah 6 bulan, pemulihan spontan biasanya mencapai batasnya, menyebabkan defisit yang stabil, atau defisit kronis. Namun demikian, dengan latihan atau intervensi lain, perbaikan pada beberapa defisit yang disebabkan oleh stroke bahkan masih dapat dicapai pada fase kronis. (Grefkes and Fink, 2020)

Untuk mengatasi permasalahan gangguan fungsi sensorimotor ini diperlukan neurorestorasi. Neurorestorasi pada pasien stroke dimaksudkan untuk meminimalkan defisit neurologis dan komplikasinya, mendorong keluarga, dan memfasilitasi reintegrasi sosial individu untuk akhirnya meningkatkan kualitas hidup mereka. Restorasi stroke dibagi menjadi tiga fase. Fase akut biasanya berlangsung selama minggu pertama, di mana dirawat dan distabilkan di rumah sakit. Fase subakut (1 minggu - 6 bulan) adalah fase dimana proses rehabilitasi lebih efektif untuk mengembalikan fungsi. Pada fase kronis (setelah 6 bulan), rehabilitasi dilakukan untuk mengobati dan mengurangi gejala sisa motorik.



Kemampuan potensial otak untuk beradaptasi kembali setelah cedera dikenal sebagai neuroplastisitas, yang merupakan mekanisme dasar yang mendasari peningkatan hasil fungsional setelah stroke. Oleh karena itu, salah satu tujuan penting restorasi pasien stroke adalah penggunaan neuroplastisitas yang efektif untuk pemulihan fungsional. Restorasi pasien stroke dengan gangguan fungsi sensorimotor dapat ditempuh dengan latihan fisik berulang, aktivitas fisik dengan bantuan teknologi seperti penggunaan robot dan *virtual reality*, serta stimulasi otak noninvasif dalam hal ini penggunaan *Transcranial Magnetic Stimulation* (TMS) (Edward S, 2015). Kombinasi latihan fisik dan rTMS bila dilakukan secara bersamaan dapat menginduksi neuroplastisitas dan memberikan hasil perbaikan fungsi sensorimotor yang lebih baik daripada bila diberikan sendiri-sendiri (Yang Ya Wen, 2020).

Neuroplastisitas adalah kemampuan sistem saraf untuk mengubah aktivitasnya sebagai respons terhadap rangsangan intrinsik atau ekstrinsik dengan mengatur ulang struktur, fungsi, atau koneksinya. Neuroplastisitas dapat dibagi menjadi dua mekanisme utama yaitu regenerasi neuron/pertumbuhan kolateral (*sprouting*) hal ini mencakup konsep seperti plastisitas sinaptik dan neurogenesis. Mekanisme lainnya adalah reorganisasi fungsional, hal ini mencakup konsep-konsep seperti ekuipotensialitas, vikariansi, dan diaschisis. (Puderbaugh 2023)

Neuroplastisitas dapat terjadi dalam tiga fase, fase pertama terjadi pada empat puluh delapan jam pertama dimana terjadi kerusakan awal pada otak yang menyebabkan hilangnya jalur kortikal dan otak berusaha menggunakan jaringan saraf sekunder untuk mempertahankan fungsinya. Fase kedua terjadi pada minggu-minggu berikutnya dimana terjadi perekrutan sel-sel pendukung sehingga jalur kortikal mulai bergeser dari proses inhibisi menjadi proses perangsangan dan plastisitas sinaptik terjadi pada fase ini. Fase berikutnya terjadi pada minggu dan bulan berikutnya dimana otak terus memperbaiki dirinya sendiri melalui pertumbuhan dan reorganisasi sel di sekitar area lesi. (Puderbaugh, 2023)

Neuroplastisitas sinaptik adalah kemampuan untuk membuat perubahan



jangka panjang yang bergantung pada pengalaman dalam kekuatan koneksi saraf. Hal ini paling baik dinyatakan dengan konsep potensiasi jangka Panjang, dimana stimulasi berulang pada serat prasinaps menghasilkan respons yang tinggi dari sel granula neuron pascasinaps. Ketika neuron prasinaps menstimulasi neuron pascasinaps, neuron pascasinaps merespons dengan menambahkan lebih banyak reseptor neurotransmitter, yang menurunkan ambang batas yang diperlukan untuk distimulasi oleh neuron prasinaptik. Hal ini meningkatkan sinapsis dari waktu ke waktu. (Puderbaugh 2023)

Plastisitas sinaptik dapat dipengaruhi secara positif oleh beberapa hal, termasuk latihan, lingkungan, pengulangan tugas, motivasi, neuromodulator (seperti dopamin), dan pengobatan/obat-obatan. Penuaan dan penyakit neurodegeneratif telah dikaitkan dengan penurunan neuromodulator dan dapat berkontribusi pada penurunan kemampuan plastisitas sinaptik. (Puderbaugh 2023)

*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) adalah teknik terapi yang aman dan non-invasif tanpa rasa sakit yang melibatkan stimulasi daerah otak tertentu dengan menghasilkan medan magnet frekuensi tinggi dan rendah yang memodulasi rangsangan kortikal pada otak (Mann and Malhi, 2022). rTMS dapat menghambat neuron dengan menggunakan frekuensi rendah dan mengaktifkan neuron dengan frekuensi tinggi. Pada pasien dengan cedera vaskular akut, terjadi ketidakseimbangan inhibisi antara hemisfer pada otak. Hal ini menyebabkan penurunan inhibisi pada hemisfer yang tidak terlibat oleh sisi yang terlibat, dengan demikian maka terjadi peningkatan inhibisi oleh sisi yang tidak terlibat terhadap sisi yang terlibat. Pendekatan terapeutik dengan rTMS ditargetkan pada normalisasi ketidakseimbangan antara hemisfer yang terlibat dan tidak terlibat. rTMS telah menunjukkan berbagai manfaat terhadap perbaikan fungsi motorik, kognitif, bicara, menelan, dan status emosional pada beberapa penelitian, namun, masih terdapat variasi yang bervariasi. (Fisicaro et al., 2019; Starosta et al., 2022)



Merencanakan program neurorestorasi yang tepat untuk pasien stroke membutuhkan penilaian yang cermat dan komprehensif terhadap kondisi fisik penderita. Salah satu cara yang berguna untuk menilai fungsi sensorimotor adalah menggunakan *Fugl-Meyer Assessment* (FMA). FMA merupakan skor yang digunakan untuk mengukur gangguan fungsi sensorimotor yang spesifik untuk stroke yang digunakan secara luas dan telah direkomendasikan. FMA dibagi menjadi dua, yaitu *Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity* (FMA-UE) dan *Fugl-Meyer Assessment Lower Extremity* (FMA-LE). (Sylaja et al., 2013) Neurorestoratif pasca stroke sebagai bagian dari pemulihan difokuskan pada pembelajaran kembali keterampilan yang hilang dan menjadi semandiri mungkin. Belakangan ini, banyak strategi baru dalam neurorestorasi telah diperkenalkan. Salah satunya adalah *Transcranial Magnetic Stimulation* (TMS), yang sebagai *Non-Invasive Brain Stimulation* (NIBS), dapat digunakan dalam kondisi neurologis. (Starosta et al., 2022)

Hasil penelitian sebelumnya terkait manfaat rTMS terhadap perbaikan motorik pasca stroke menunjukkan hasil yang beragam. Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan tidak adanya perubahan yang signifikan terhadap perbaikan disabilitas pasca stroke dengan berbagai frekuensi dan fase stroke. Namun, terdapat lebih banyak penelitian yang menunjukkan adanya manfaat rTMS terhadap pemulihan berbagai disabilitas pasca stroke. Berbagai penelitian juga menunjukkan perbedaan dari efektivitas antara rTMS frekuensi tinggi dan rendah terhadap pemulihan pasca stroke, dan tidak banyak penelitian yang memberikan stimulasi pada kedua sisi, ipsilesi dan kontralesi. Namun belum ada yang mengukur secara bersamaan pengaruh pemberian rTMS terhadap fungsi sensorimotor menggunakan pengukuran FMA. Adapun beberapa penelitian sebelumnya hanya mengukur fungsi motorik atas. Hal ini mungkin disebabkan karena sebagian besar pemulihan pasca stroke dikeluhkan terutama pada ekstremitas atas. (Fisicaro et al., 2019; Guan et al., 2017; Liu et al., 2021; van Lieshout et al., 2019; Starosta et al., 2022)



Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan, peneliti akan melakukan uji coba untuk mengetahui pengaruh rTMS terhadap perbaikan fungsi sensorimotor pasien pasca stroke iskemik fase subakut yang diperiksa menggunakan penilaian FMA-UE dan FMA-LE dengan protokol stimulasi pada sisi kontralesi dan ipsilesi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Bagaimana pengaruh rTMS terhadap perbaikan fungsi sensorimotor pada pasien dengan stroke iskemik subakut?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Mengetahui pengaruh rTMS terhadap perbaikan fungsi sensorimotor pada pasien dengan stroke iskemik subakut.

### **1.3.2. Tujuan khusus**

1. Terukurnya skor FMA pada kelompok kontrol sebelum dan setelah terapi standar stroke
2. Terukurnya skor FMA pada kelompok perlakuan sebelum dan setelah kombinasi terapi standar stroke dan rTMS
3. Diperolehnya perbandingan skor FMA pada kelompok kontrol sebelum dan setelah terapi standar stroke
4. Diperolehnya perbandingan skor FMA pada kelompok perlakuan sebelum dan setelah kombinasi terapi standar stroke dan rTMS
5. Diperolehnya perbandingan skor FMA pada kelompok kontrol dan perlakuan



## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1. Manfaat teoritis

Penelitian ini akan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap *neuroscience*, khususnya pengaruh rTMS terhadap perbaikan fungsi sensorimotor pada pasien dengan stroke iskemik subakut.

### 2. Manfaat aplikatif

- a. Untuk institusi rumah sakit: hasil penelitian dapat digunakan sebagai bahan masukan dalam rangka meningkatkan mutu pelayanan rumah sakit terutama mengenai penggunaan rTMS untuk perbaikan fungsi sensorimotor pada pasien stroke iskemik subakut.
- b. Untuk institusi pendidikan: sebagai bahan masukan dalam proses belajar mengajar mengenai pentingnya manfaat rTMS terhadap perbaikan fungsi sensorimotor pada pasien stroke iskemik subakut.

### 3. Manfaat penelitian

Penelitian ini dapat dijadikan sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya terkait pengaruh rTMS terhadap perbaikan fungsi sensorimotor pada pasien stroke iskemik subakut.

## 1.4 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan hipotesis penelitian yaitu terdapat pengaruh pemberian rTMS terhadap perbaikan fungsi sensorimotor pada penderita stroke iskemik subakut dimana perbaikan lebih besar pada kelompok perlakuan dibanding kontrol.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Stroke Iskemik

##### 2.1.1 Definisi

Menurut *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA), stroke 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)

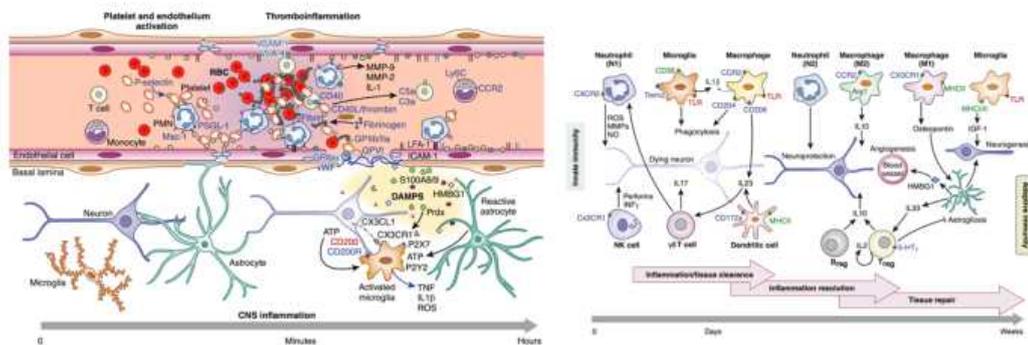
##### 2.1.2 Patofisiologi

Iskemia dapat terjadi melalui tiga mekanisme, yaitu trombosis, emboli, dan hipoperfusi pada area otak. Trombosis adalah obstruksi aliran darah akibat oklusi lokal pada satu atau lebih pembuluh darah. Patologi vaskular yang paling umum adalah aterosklerosis, di mana jaringan fibrosa dan otot tumbuh berlebihan di subintima, dan terbentuk plak lemak yang mengganggu isi lumen. Selanjutnya, trombosit menempel pada celah plak dan membentuk gumpalan yang berperan sebagai nidus untuk pengendapan fibrin, trombin, dan bekuan darah.(Caplan, 2016)

Pada emboli, material sumbatan yang terbentuk di tempat lain dari sistem vaskular menyumbat di arteri dan menghalangi aliran darah. Penyumbatan dapat bersifat sementara atau dapat bertahan selama berjam-jam bahkan berhari-hari sebelum berpindah ke distal. Berbeda dengan trombosis, penyumbatan lumen emboli tidak disebabkan oleh okal pada arteri yang tersumbat. Material sumbatan muncul dari al, paling sering dari jantung; dari arteri mayor seperti aorta, karotis, ri vertebralis; dan dari vena sistemik. Sumber emboli dari jantung



termasuk katup jantung dan gumpalan atau tumor di dalam rongga atrium atau ventrikel. Emboli arteri-ke-arteri terdiri dari bekuan darah atau atau fragmen plak yang terlepas dari pembuluh darah proksimal. Udara, lemak, partikel dari obat-obatan yang disuntikkan, bakteri, benda asing, dan sel tumor juga dapat masuk ke sistem vaskular dan menjadi emboli ke arteri otak. Tiga komponen utama dalam emboli adalah: sumber, material emboli, dan arteri penerima. Pada hipoperfusi sistemik, aliran darah ke jaringan otak berkurang akibat tekanan perfusi sistemik yang rendah. Penyebab tersering adalah kegagalan pompa jantung (mis. infark miokard atau aritmia) dan hipotensi sistemik (mis. hipovolemia). Pada keadaan ini, penurunan perfusi lebih luas dibandingkan trombotosis atau emboli lokal dan memengaruhi otak secara difus dan bilateral. Efek asimetris dapat terjadi akibat lesi vaskular yang sudah ada sebelumnya yang menyebabkan hipoperfusi tidak merata. (Caplan, 2016)



Gambar 1. Ilustrasi mekanisme stroke iskemik (Caplan, 2016).

Trombotosis, emboli, dan hipoperfusi sistemik dapat menyebabkan cedera jaringan sementara atau permanen. Progresi jaringan otak menjadi infark ireversibel, tergantung pada besarnya dan durasi penurunan aliran darah otak. Pada penurunan aliran darah otak sekitar 50%, pasien tetap asimtomatik. Dengan penurunan lebih lanjut, terjadi disfungsi saraf reversibel yang mengarah ke gejala iskemik, biasanya defisit fungsi yang sesuai dengan lokasi iskemia. Jika aliran darah pulih cukup cepat, fungsi saraf kembali tanpa infark dan pasien dikatakan mengalami serangan transien. Jika aliran darah menurun yang menyebabkan iskemia cukup lama, terjadi cedera jaringan yang ireversibel. Waktu timbulnya gejala sampai timbulnya cedera jaringan ireversibel



tergantung pada besarnya dan durasi penurunan aliran darah otak. Infark dapat terjadi dalam beberapa menit di inti lesi, dan dapat terjadi jauh lebih lambat di tepi lesi.(Feske, 2021)

Stroke iskemik menyebabkan kekurangan oksigen di otak, yang mempunyai beberapa konsekuensi seluler dan molekuler yang mempengaruhi fungsi saraf dan glial selain perubahan vaskular dan inflamasi. Fungsi saraf bergantung pada ketersediaan ATP yang berkelanjutan (memerlukan pasokan oksigen dan glukosa ke otak secara terus menerus). Ketika suplai ini terganggu, seperti pada stroke, neuron tidak dapat lagi mempertahankan gradien transmembrannya, sehingga menyebabkan gangguan sinyal saraf. Selain itu, depolarisasi anoksik (yaitu depolarisasi saraf progresif dan tiba-tiba selama keadaan suplai darah ke otak tidak mencukupi) pada terminal presinaptik menyebabkan pelepasan neurotransmitter. Pengeluaran neurotransmitter eksitatorik dari celah sinaptik merupakan proses aktif yang bergantung pada energi; dengan demikian, konsentrasi neurotransmitter (termasuk glutamat) meningkat selama stroke iskemik.(Campbell et al., 2019)

Sifat tertentu dari reseptor N-metil-d-aspartat (NMDA) menyebabkan masalah tambahan. Pada potensial membran istirahat tipikal, konduktansi melalui reseptor NMDA terbatas karena kanal tersebut diblokir oleh magnesium ekstraseluler. Namun, setelah depolarisasi, magnesium dihilangkan dan konduksi menjadi jauh lebih tinggi, menyebabkan masuknya kalsium dan pelepasan sekunder sejumlah besar kalsium dari simpanan intraseluler. Peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler menyebabkan aktivasi beberapa proses yang bergantung pada kalsium seperti aktivasi sintase oksida nitrat neuronal yang mengakibatkan produksi radikal bebas, dan inisiasi proses kematian sel termasuk apoptosis, nekrosis, nekroptosis, dan autofagi.(Campbell et al., 2019)

Depolarisasi yang menyebar dapat terjadi pada otak yang sehat setelah cedera otak, hal ini didefinisikan sebagai kejadian yang terjadi cepat dan dapat merambat dari pemecahan gradien ion membran di neuron dan astrosit yang menyebar melalui gray matter.



Pada keadaan cedera otak, penyebaran depolarisasi sering dimulai di daerah anoksia namun menyebar ke daerah sekitar otak (yang kurang iskemik), sehingga meningkatkan kebutuhan metabolik jaringan penumbra dan dapat menyebabkan transisi jaringan ke infark. Meskipun beberapa bukti menunjukkan bahwa penyebaran depolarisasi dapat mempunyai efek prakondisi (protektif), efek ini terjadi dalam hitungan hari, bukan hitungan menit; oleh karena itu, pada keadaan cedera akut, efek buruk dari penyebaran depolarisasi adalah yang paling menonjol.(Campbell et al., 2019)

Di SSP, neuron berada di lingkungan lokal yang kompleks dengan kontribusi penting dari jenis sel lain termasuk astrosit, oligodendrosit, dan perisit, yang juga terpengaruh pada stroke. Misalnya, aktivasi reseptor glutamat metabotropik 5 oleh peningkatan kadar glutamat ekstraseluler menyebabkan peningkatan kadar kalsium intraseluler, penurunan ekspresi transporter glial glutamat dan, oleh karena itu, semakin meningkatkan kadar glutamat ekstraseluler. Selain itu, astrosit menjadi 'reaktif', yang dapat menampilkan fenotip pro-inflamasi (A1) atau imunomodulator (A2) yang masing-masing bersifat protektif atau berbahaya. Astrogliosis reaktif terjadi 48-96 jam setelah iskemia, dengan sel yang mengekspresikan protein asam fibrillary glial (penanda astrosit) menjadi hipertrofik dan membentuk scar glial yang menghambat regenerasi saraf. Akson saraf di SSP dibungkus oleh selubung mielin yang terbentuk dari oligodendrosit, dengan setiap oligodendrosit menopang hingga 50 akson. Nasib oligodendrosit setelah stroke belum diteliti dengan baik, namun terdapat dugaan bahwa jumlah oligodendrosit dan sel progenitor oligodendrosit berkurang di pusat iskemik (melalui proses serupa dengan yang terlibat dalam kematian sel saraf). Terdapat peningkatan jumlah sel progenitor oligodendrosit pada daerah periinfark, yang mengakibatkan terjadinya remielinasi untuk mengontrol kadarnya pada daerah peri-infark setelah 2 minggu. Perisit adalah sel



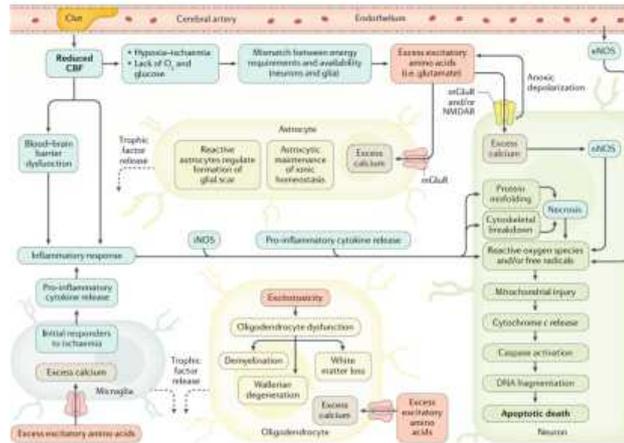
l yang membentuk bagian integral dari sawar darah-otak dan n setelah iskemia, menyebabkan konstiksi kapiler. Kematian ga telah dilaporkan, yang dapat menyebabkan konstiksi kapiler

yang ireversibel dan rusaknya sawar darah-otak. Rusaknya sawar ini dapat menyebabkan masuknya sel-sel inflamasi perifer ke parenkim otak dan meningkatkan risiko perdarahan ketika terjadi reperfusi spontan atau terapeutik.(Campbell et al., 2019)

Setelah iskemia, ubiquitin neuron terkuras, yang dapat menyebabkan berkurangnya pembersihan protein teroksidasi yang selanjutnya membentuk agregat protein dan stres retikulum endoplasma. Perubahan mitokondria meliputi peningkatan kadar kalsium cisternal, aktivasi protease, pelepasan faktor pro-apoptosis dan radikal bebas, dan penurunan produksi ATP.(Campbell et al., 2019)

Inflamasi pada model stroke hewan pengerat sering ditandai dengan aktivasi awal mikroglia residen, diikuti oleh masuknya makrofag dan kemudian polimorf neutrofil dan limfosit ke parenkim otak. Lebih sedikit data yang tersedia mengenai respon inflamasi pada manusia, namun diperkirakan bahwa akumulasi neutrofil pada pusat iskemik, dengan aktivasi dan proliferasi mikroglia di penumbra, terjadi pada tahap awal stroke (dalam 3 hari pertama). Kemudian, mikroglia yang diturunkan dari otak dan makrofag yang diturunkan dari darah mengadopsi fenotip fagositik amoeboid dan membersihkan puing-puing seluler. Makrofag dapat bermanifestasi dengan fenotip pro-inflamasi atau anti-inflamasi; selama tahap awal stroke pada manusia, makrofag, khususnya di daerah perinfark, mengekspresikan molekul major histocompatibility complex class I (yang terlibat dengan presentasi antigen), NADPH oksidase (yang terlibat dengan produksi radikal bebas) dan sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi (fenotipe yang terkait dengan peningkatan fagositosis). Pada tahap selanjutnya, fenotipe berubah, dengan ekspresi reseptor mannose dan haptoglobulin (CD206 dan CD163) terkait dengan penurunan fagositosis dan penurunan produksi sitokin inflamasi seperti interferon- $\gamma$  dan IL-1.(Campbell et al., 2019)



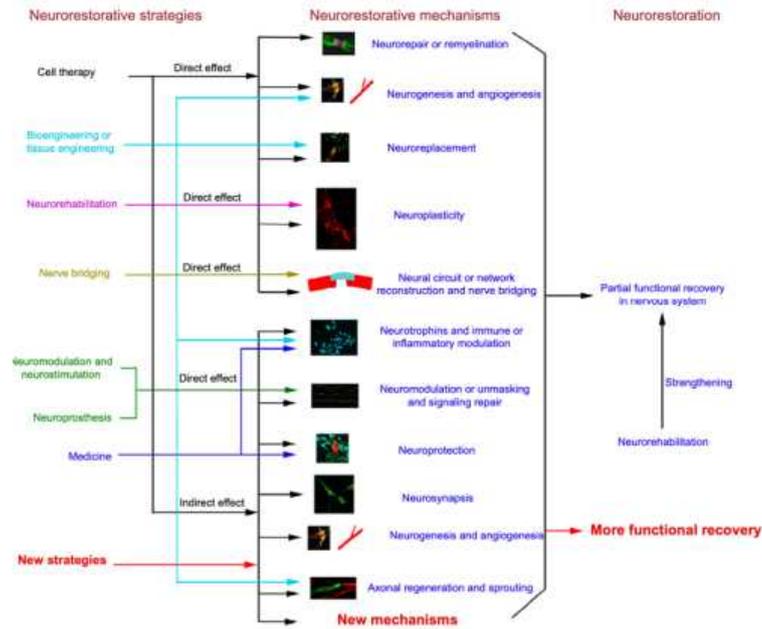


Gambar 2. Efek selular iskemia. eNOS, endothelial nitric oxide synthase; iNOS, inducible nitric oxide synthase; nNOS, neuronal nitric oxide synthase.(Campbell et al., 2019)

### 2.1.3 Pemulihan pasca stroke

Pemulihan stroke didefinisikan sebagai peningkatan di berbagai keluaran, dimulai dengan perubahan biologis dan neurologis yang bermanifestasi sebagai peningkatan kinerja dan aktivitas. Otak manusia pulih dari stroke dalam tiga cara utama: adaptasi, regenerasi, dan neuroplastisitas. Adaptasi adalah penggunaan gerakan fisik atau perangkat alternatif untuk mengkompensasi defisit pasca stroke. Contohnya adalah penggunaan tangan yang tidak dominan untuk makan setelah hemiplegia memengaruhi fungsi tangan yang dominan. Alat bantu termasuk *walker* untuk berjalan pasca stroke dan disfungsi keseimbangan, dan prisma dalam kacamata untuk mengkompensasi defisit bidang visual. Walau adaptasi sangat membantu, mungkin juga berbahaya bagi proses pemulihan akibat penderita belajar untuk tidak menggunakan anggota gerakannya. Fenomena ini terjadi ketika individu tidak menggunakan anggota tubuh mereka yang terdampak karena mereka telah mengembangkan kebiasaan untuk menyelesaikan kegiatan tanpa menggunakan anggota tubuh yang terdampak, meskipun mereka memiliki kapasitas untuk menggunakannya. Membatasi penggunaan anggota tubuh juga dapat membatasi pemulihannya.(Belagaje, 2017)





Gambar 3. Diagram skematik neurorestorasi untuk implementasi. (Hongyun Huang et al., 2013)

Regenerasi adalah pertumbuhan neuron dan sel serta sirkuit terkait untuk menggantikan yang rusak akibat stroke. Pendekatan ini secara historis dianggap paling tidak berguna dalam rehabilitasi stroke karena diyakini bahwa jaringan sistem saraf pusat tidak memiliki kapasitas untuk tumbuh kembali setelah cedera. Namun, regenerasi telah menjadi fokus perhatian dalam beberapa tahun terakhir karena kemajuan penelitian intervensi sel punca dan faktor pertumbuhan. Masih terdapat pertanyaan mengenai jenis sel punca yang digunakan, bagaimana cara memberikannya (melalui intravena, reseksi bedah, atau endovaskular), dosis, dan efek keamanan jangka panjang. Namun demikian, uji klinis yang sedang berlangsung masih mencoba untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan ini. (Belagaje, 2017)

Neuroplastisitas adalah proses yang melibatkan perubahan struktural dan fungsional adaptif pada otak yang dianggap sebagai proses pemulihan utama. Neuroplastisitas dapat didefinisikan sebagai kemampuan

saraf untuk mengubah aktivitasnya sebagai respons terhadap gan intrinsik atau ekstrinsik dengan mengatur ulang struktur, fungsi, neksinya. Dari sudut pandang neurofisiologis, neuroplastisitas



terutama merupakan fenomena sinaptik yang bergantung pada stimulus. Plastisitas terkait dengan keseimbangan antara penghambatan asam gamma-aminobutirat (GABA) dan eksitasi glutamatergik di sirkuit intrakortikal. Terkait stroke, ini termasuk modulasi aktivasi saraf dalam jaringan motorik yang tersisa untuk memaksimalkan dan melanjutkan fungsi saraf. Segera setelah stroke, aktivasi menurun di daerah kortikal yang terpengaruh langsung oleh stroke. Aktivitas yang berkurang ini dikaitkan dengan perubahan lokalisasi tugas-tugas tertentu seperti gerakan. Seiring berjalannya waktu melalui periode akut dan subakut, jaringan saraf yang telah terganggu oleh stroke terhubung kembali di area yang berdekatan dengan area stroke dan secara bersamaan terjadi pemulihan klinis. Hal ini menyebabkan aktivasi di area periiskemik/area iskemik dengan kembalinya lateralitas fungsi. Besar pemulihan berkorelasi dengan tingkat aktivasi di daerah periinfark. Secara umum, pemulihan pasca stroke yang kurang fungsional terlihat pada jaringan saraf yang memiliki aktivasi di area yang terdistribusi lebih luas di luar wilayah periinfark (Belagaje, 2017; Puderbaugh and Emmady, 2022; Yang et al., 2020).

Neuroplastisitas mencakup kapasitas otak yang luar biasa untuk beradaptasi dan mengatur ulang struktur dan fungsinya sebagai respons terhadap berbagai rangsangan, termasuk perubahan lingkungan, pengalaman belajar, proses perkembangan, dan dampak stroke atau cedera otak traumatis. Kualitas yang melekat ini sangat penting bagi kemampuan otak untuk menyesuaikan diri dan pulih dari kerusakan. Di antara mekanisme yang mendasari regenerasi neuron dan pertumbuhan kolateral, plastisitas sinaptik dan neurogenesis memainkan peran penting (Tabel 1).(Aderinto et al., 2023)

Neuroplastic changes	Description of changes	Neural structures involved
Dendritic remodelling	Structural changes in dendrites, including sprouting and arborisation	Affected and unaffected brain regions
Synaptic plasticity	Strengthening or weakening of synapses based on activity and experience	Neurotransmitter systems, cortical and subcortical regions
Cortical reorganisation	Changes in cortical maps and functional organisation of brain regions	Motor and sensory cortices, association areas
	Generation of new neurons in specific brain regions	Hippocampus, subventricular zone
	Formation of new connections or sprouting of existing axons	Corticospinal tract, other neural pathways

. Perubahan neuroplastik terkait rehabilitasi stroke. (Aderinto et al., 2023)



Plastisitas sinaptik memungkinkan neuron mengubah kekuatan koneksinya sebagai respons terhadap aktivitas, memfasilitasi proses penting seperti pembentukan memori dan belajar. Bertentangan dengan kepercayaan sebelumnya, neurogenesis telah terbukti terjadi pada otak orang dewasa, sehingga berkontribusi terhadap kemampuan regeneratifnya. Sitoskeleton, komponen penting dalam pengembangan sistem saraf pusat, memainkan peran penting dalam konektivitas saraf dan pembentukan sinapsis. Pertumbuhan aksonal mengintegrasikan banyak sinyal untuk memandu perkembangan aksonal, dengan *cues* intrasel yang mengatur proses ini. Regulasi dinamis filamen aktin dan mikrotubulus dalam dendrit dan *dendritic spines* berdampak pada plastisitas sinaptik dan morfologi *spine*. *Repellent cues* mempengaruhi sinaptogenesis dan plastisitas sinaptik sekaligus menghambat regenerasi akson setelah cedera sistem saraf pusat. Meskipun interaksi antara mikrotubulus dinamis dan F-aktin dalam *dendritic spines* masih belum sepenuhnya dipahami, protein seperti debris dan *IQ motif-containing GTPase-activating (IQGAP)* terlibat dalam mengoordinasikan aktivitas mereka. (Aderinto et al., 2023)

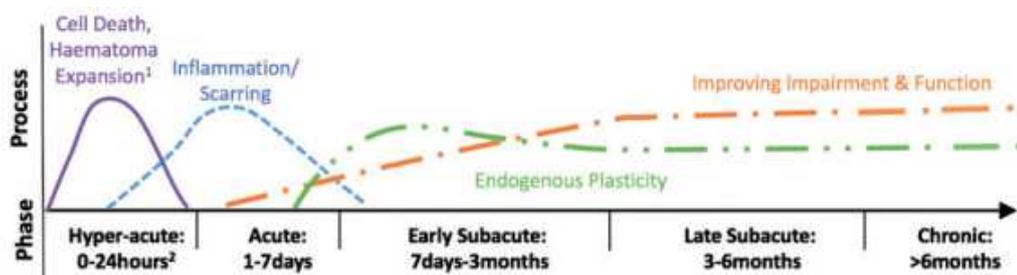
Pertumbuhan aksonal dan percabangan dendritik adalah dua proses lain yang berkontribusi terhadap neuroplastisitas. Pertumbuhan aksonal terjadi ketika neuron di dekatnya memperluas aksonnya untuk membangun koneksi baru dengan daerah otak yang rusak atau kurang berkembang, memfasilitasi pemulihan koneksi fungsional dan mengkompensasi jalur saraf yang hilang. Percabangan dendritik melibatkan modifikasi dendrit, cabang saraf yang bertanggung jawab menerima sinyal dari neuron lain. Modifikasi ini mencakup pertumbuhan *dendritic spine* baru dan penghapusan *dendritic spine* yang sudah ada, mendorong pembentukan koneksi baru dan remodeling koneksi yang sudah ada. (Aderinto et al., 2023)

Remodeling fungsional otak adalah fenomena luar biasa yang memungkinkan kompensasi atas hilangnya fungsi jika terjadi kerusakan atau gangguan sensorik. Dalam situasi seperti ini, otak dapat refigurasi ulang jaringan fungsionalnya, sehingga memungkinkan



daerah yang tidak terpengaruh untuk mengambil alih fungsi daerah yang rusak atau tidak aktif. Misalnya, individu tunanetra mungkin mengandalkan korteks visualnya untuk memproses masukan sensorik lainnya, seperti bahasa, yang menunjukkan kapasitas adaptif otak untuk mempertahankan atau memulihkan fungsi. (Aderinto et al., 2023)

Gambar 4 menguraikan waktu dari beberapa proses biologis penting pada stroke iskemik dan hemoragik terkait pemulihan pasca stroke, serta istilah (hiperakut, akut, subakut awal dan akhir, kronis) selama enam bulan pertama pasca stroke dan seterusnya. Kemungkinan untuk perubahan bahkan bertahun-tahun pasca stroke dapat terjadi. Namun, pemahaman saat ini tentang proses perbaikan otak menunjukkan bahwa sebagian besar pemulihan terjadi pada beberapa minggu dan bulan awal pasca stroke bagi kebanyakan orang. Perspektif waktu ini merupakan target pengobatan yang penting untuk memaksimalkan potensi intervensi restoratif (Bernhardt et al., 2017).



Gambar 5. Waktu penting pasca stroke terkait pemulihan. <sup>1</sup>spesifik stroke hemoragik. (Bernhardt et al., 2017)

Saat ini, tiga mekanisme utama mengenai cara kerja neuroplastisitas setelah stroke yang dijelaskan. Mekanisme ini dimulai pada tahap awal setelah kejadian stroke dan berlanjut setidaknya selama 3–6 bulan, yang mengarah pada reorganisasi koneksi saraf. Mekanisme pertama melibatkan peningkatan aktivitas fungsional dalam sistem somatosensori di sisi otak yang berlawanan dari infark, serta rekrutmen dari



kortikal jauh yang terhubung ke daerah yang terlibat. Mekanisme kedua melibatkan peningkatan integritas struktural traktus kortikospinal di sisi otak yang sama dengan infark. Mekanisme ketiga melibatkan

pemulihan konektivitas fungsional interhemispfer dan jaringan korteks sensorimotor di kedua sisi otak. Akibatnya terjadi realokasi fungsi-fungsi yang rusak.(Marín-Medina et al., 2023)

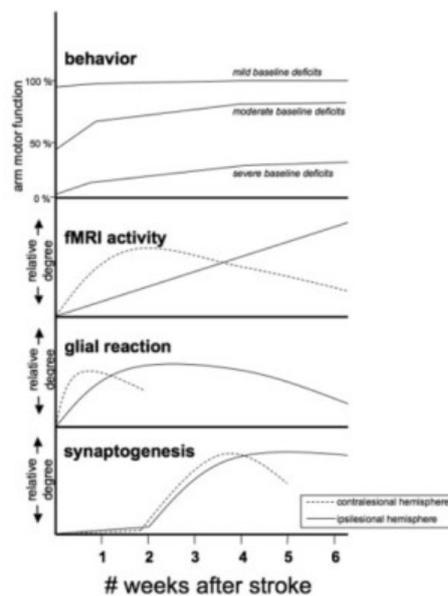
Studi eksperimental pada hewan menemukan bukti adanya periode peningkatan neuroplastisitas dalam empat minggu pertama setelah stroke, waktu ini adalah waktu memulai latihan yang menguntungkan. Periode kritis ini ditandai dengan peningkatan regulasi gen pemacu pertumbuhan, diikuti oleh peningkatan regulasi gen penghambat pertumbuhan yang dimulai menjelang akhir empat minggu. Durasi periode penting ini mungkin berbeda pada manusia, dimana pemulihan motorik spontan dapat berlangsung hingga 90 hari pertama setelah stroke.(Kwakkel et al., 2014)

Penelitian pada hewan telah memberikan pengetahuan tentang peristiwa seluler dan molekuler yang mendasari kembalinya perilaku secara spontan yang terlihat setelah stroke. Infark unilateral dikaitkan dengan sejumlah kejadian yang berhubungan dengan pertumbuhan, dalam beberapa kasus, secara bilateral (Gambar 5 dan Gambar 6). Peristiwa ini mencakup perubahan struktural pada akson, dendrit, dan sinaps; peningkatan aktivasi dan migrasi *neural stem* endogen; perubahan menguntungkan pada matriks ekstraseluler, glia, dan angiogenesis. Otak menjadi lebih dapat tereksitasi, misalnya, terjadi peningkatan pengikatan reseptor N-metil-aspartat dan penurunan regulasi reseptor GABA. Protein *cell-cycle* dan faktor pertumbuhan meningkat. Banyak dari kejadian ini paling jelas terjadi di daerah periinfark. Beberapa, namun tidak semua, dapat diukur pada beberapa wilayah otak termasuk zona periinfark, lokasi homolog pada hemisfer kontralesi, dan wilayah lain yang umumnya terhubung dengan lokasi cedera. Peta representasi kortikal berkembang sehubungan dengan cedera, pemulihan perilaku, dan pelatihan.(Cramer, 2008)



↑ Inflammatory markers
↑ Growth-associated proteins
↑ Cell-cycle proteins
↑ Growth factors
GABA receptor downregulation
↑ <i>N</i> -methyl-D-aspartate receptor binding
↑ Angiogenesis
Hyperexcitability, with facilitation of long-term potentiation
↑ Synaptogenesis
↑ Dendrite branching/spine density
↑ Neuronal sprouting
↑ Cortical thickness

Gambar 6. Perubahan molekuler dan seluler terkait pemulihan pasca stroke. Berikut adalah perubahan molekuler dan seluler infark fokal pada model hewan. Dalam kebanyakan kasus, perubahan ini dapat diukur secara bilateral, meskipun ipsilesi umumnya lebih besar dibandingkan kontralesi. Beberapa dari perubahan ini meningkat dengan perlakuan eksogen bersamaan. (Cramer, 2008)



Gambar 7. Perubahan spontan pada otak dalam beberapa minggu setelah stroke unilateral. Keempat panel menunjukkan perubahan pada molekuler (bawah), seluler, sistem, dan perilaku (atas). Dua panel terbawah menggambarkan peningkatan dan kemudian penurunan peristiwa sinaptik dan glial di kedua hemisfer. Panel kedua merangkum perjalanan waktu aktivasi korteks sensorimotor pada *functional magnetic resonance imaging* (fMRI). Secara perilaku (atas), sebagian besar pemulihan spontan terjadi pada minggu-minggu awal setelah stroke. Defisit awal yang lebih ringan dikaitkan dengan pemulihan yang lebih cepat dan defisit yang lebih ringan di kemudian hari. (Cramer, 2008)

Perubahan ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Ukuran dan faktor penyebab infark mempengaruhi kejadian terkait pemulihan pasca stroke. Proses molekuler intrinsik seperti inflamasi, diaschisis, dan sinyal serta faktor eksternal seperti pengalaman perilaku, lingkungan,



usia, dan paparan obat juga dapat mempengaruhi kejadian molekuler terkait perbaikan.(Cramer, 2008)

#### **2.1.4 Tatalaksana stroke subakut**

Penatalaksanaan stroke iskemik subakut dilakukan apabila penatalaksanaan hiperakut atau akut tidak dapat dilakukan karena onset awitan stroke yang telah lewat.

1. Pemberian antiagregasi trombosit
  - a. Pemberian aspirin dengan dosis 80mg dalam dosis sekali pemberian setelah awitan stroke dianjurkan untuk setiap stroke iskemik subakut.
  - b. Aspirin diberikan sebagai terapi pencegahan sekunder, sehingga tidak boleh digunakan sebagai pengganti tindakan intervensi yang bertujuan untuk revaskularisasi (seperti trombolisis intravena)
  - c. Untuk pencegahan kejadian stroke iskemik, infark jantung, dan kematian akibat vaskuler, clopidogrel 75mg lebih baik dibandingkan dengan aspirin dan dapat diberikan pada fase akut atau setelah fase akut selesai.
  - d. Pemberian clopidogrel dikombinasikan dengan aspirin selama 21 hari sampai 3 bulan yang dilanjutkan dengan pemberian clopidogrel saja, superior untuk mencegah stroke pada pasien TIA dan stroke iskemik ringan (NIHSS <5).
2. Tatalaksana spesifik lain dan neuroproteksi
  - a. Hemodilusi tidak dianjurkan dalam terapi stroke iskemik akut (AHA/ASA: kelas III, level A).
  - b. Pemakaian obat hemoreologik seperti pentoksifilin dapat dipertimbangkan pada stroke iskemik akut dengan hiperviskositas.
  - c. Meskipun berbagai hasil penelitian menunjukkan hasil yang berbeda, penggunaan agen neuroprotektor dan neurorecovery seperti sitikolin, piracetam, pentoksifilin, neuropeptida Pro8-Gly9-Pro10 ACTH (4-10), DLBS 1033, dan MLC 601 dapat dipertimbangkan.



- d. Edema serebri adalah penyebab utama dari perburukan klinis dan kematian pada pasien dengan stroke iskemik luas (teritorial). Edema biasanya berkembang antara hari ke-2 dan ke-5 dari awitan stroke, tetapi menjelang hari ke-3, pasien dapat mengalami perburukan klinis dalam 24 jam sesudah awitan keluhan. Pada pasien dengan stroke iskemik luas/ teritorial direkomendasikan untuk dirawat di ICU/HCU dalam 1 minggu pertama sejak awitan stroke.

## **2.2 Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation**

### **2.2.1 Definisi**

TMS adalah teknik stimulasi kortikal non-invasif yang menawarkan banyak manfaat dalam penelitian ilmu saraf dan untuk pengobatan berbagai gangguan neuropsikiatri. Teknik ini melibatkan stimulasi jaringan saraf (korteks serebral, sumsum tulang belakang, jalur motorik pusat, dan saraf perifer) yang aman, tanpa rasa sakit, dan non-invasif. Interaksi antara TMS dan neuron dapat menghasilkan berbagai perubahan, termasuk elektrofisiologi (potensial membran), biokimia dan molekuler (pensinyalan, neurotransmitter, gen, dll.), dan perubahan seluler (pertumbuhan, diferensiasi, dll.). Teknik ini juga memengaruhi perilaku, suasana hati, memori, mielinisasi, dan neuroplastisitas. TMS didasarkan pada prinsip induksi elektromagnetik. (León Ruiz et al., 2018)

Pada TMS, kapasitor melepaskan pulsa listrik melalui kumparan kawat tembaga yang tertanam dalam wadah plastik. Kumparan ditempatkan di kepala pasien, menciptakan medan magnet yang tegak lurus terhadap kepala. Medan magnet yang ini menginduksi arus listrik di bahan konduktif terdekat. Ketika pulsa listrik dikirim melalui kumparan, medan magnet bergerak melalui kulit kepala dan tengkorak pasien. Pulsa magnetik ini secara selektif mendepolarisasi neuron kortikal yang terletak di bawah kulit kepala. Pulsa listrik dapat menghambat atau mengaktifkan neuron, memodulasi energi yang diperoleh dari mitokondria yang memengaruhi transmisi sinyal listrik dan kelangsungan hidup sel. Ini



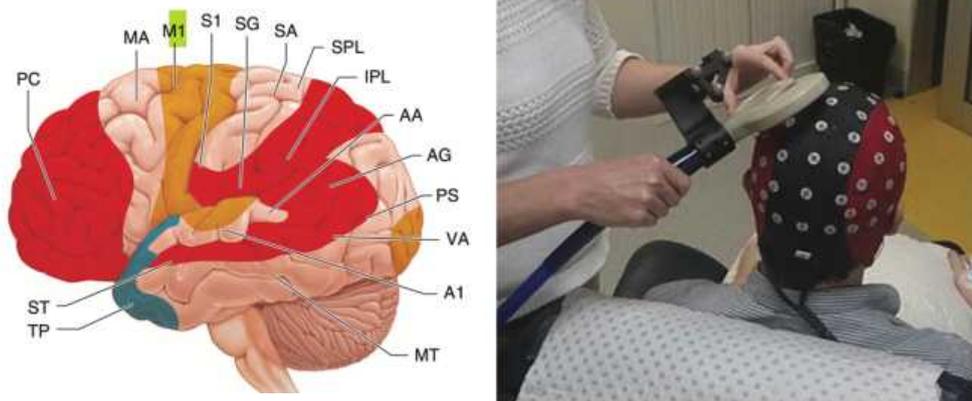
tergantung pada bentuk, ukuran, jenis, dan posisi kumparan; intensitas medan magnet; dan frekuensi dan durasi pulsa magnetik. Terdapat beberapa jenis TMS dan salah satunya adalah rTMS. rTMS dapat menghasilkan rangkaian pulsa frekuensi rendah ( $\leq 1$  Hz; berkisar 0,5-1 Hz) atau frekuensi tinggi ( $\geq 5$  Hz; berkisar 5-20 Hz) selama interval yang sangat pendek (ms), yang mendorong perubahan jangka panjang pada rangsangan kortikospinal. Sifat-sifat ini membuat rTMS menjadi jenis TMS yang paling sering digunakan untuk tujuan terapeutik.(León Ruiz et al., 2018)



*Gambar 8. Alat Transcranial Magnetic Stimulation.(CloudTMS, 2023)*

Protokol rTMS yang akan digunakan merupakan kombinasi dari rTMS frekuensi tinggi dan frekuensi rendah. rTMS akan dilakukan pada daerah korteks motorik (M1). rTMS frekuensi rendah 1Hz akan dilakukan pada M1 kontralesi dan rTMS frekuensi tinggi 10Hz akan dilakukan pada M1 ipsilesi.(Long et al., 2018)





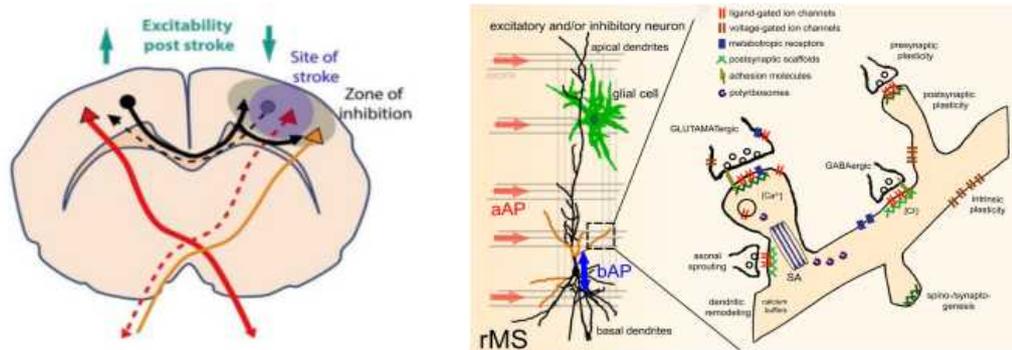
Gambar 9. Lokasi M1 untuk motorik.(CloudTMS, 2023)

### 2.2.2 Repetitive transcranial magnetic stimulation dan pemulihan pasca stroke

Baru-baru ini, banyak strategi baru dalam bidang neurorestorasi berupa *noninvasive brain stimulation* (NIBS) yang salah satunya adalah TMS. Dimana TMS adalah modalitas yang paling umum dan dampaknya langsung ke jaringan otak. Terutama rTMS yang memiliki presisi tinggi dan memiliki parameter kontrol stimulasi yang baik (frekuensi dan penempatan lokasi) (Strarosta et al., 2022). Ketika diberikan setelah stroke, rTMS idealnya mampu menekan plastisitas maladaptif atau meningkatkan plastisitas adaptif selama rehabilitasi. Alasan untuk menggunakan rTMS dalam pemulihan stroke didasarkan pada efek neuroplastisitas yang ditunjukkan. Pendekatan terapeutik dengan rTMS ditargetkan pada normalisasi ketidakseimbangan antara hemisfer yang terpengaruh dan tidak terpengaruh. Hal ini dapat dicapai baik dengan memberikan rTMS frekuensi tinggi pada hemisfer ipsilesi (untuk meningkatkan tingkat rangsangan kortikal), atau dengan rTMS frekuensi rendah ke hemisfer



kontralesi (dengan demikian, menurunkan efek yang diberikannya pada korteks ipsilesi) (Fiscaro et al., 2019).

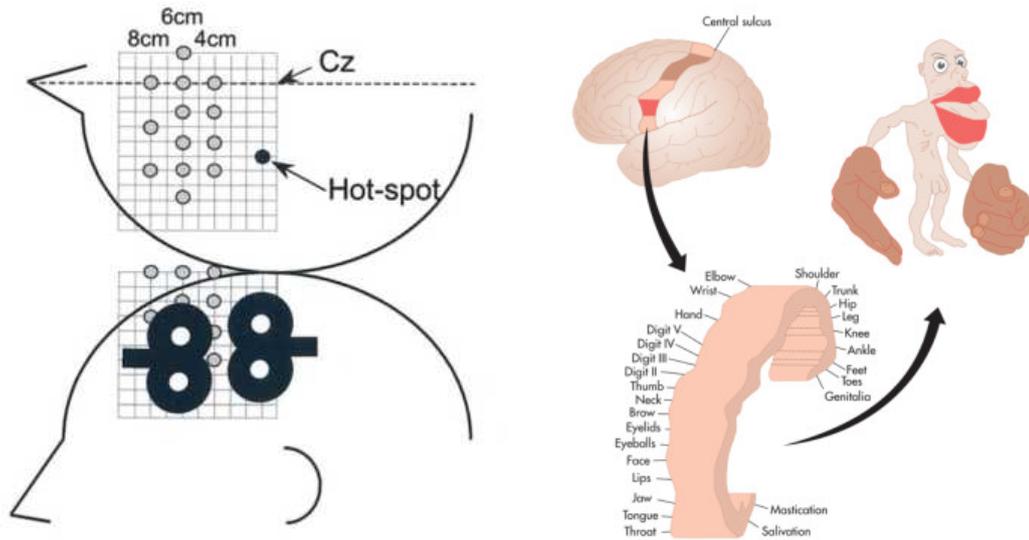


Gambar 10. Efek rTMS pada serabut saraf.

rTMS mendorong pemulihan fungsional dengan memodulasi plastisitas saraf dan mengatur ulang konektivitas jaringan motorik pasca stroke. Sistem motorik terdiri dari jaringan kompleks daerah kortikal dan subkortikal yang berinteraksi melalui sirkuit eksitatorik dan inhibitorik. Stroke mempengaruhi interaksi antar area, kemudian memicu perubahan konektivitas yang berkorelasi dengan gangguan yang terjadi. rTMS inhibitori yang diterapkan pada korteks motorik primer kontralesi (M1) ditemukan berkorelasi dengan penurunan yang jelas dalam konektivitas patologis antara M1 ipsilesi dan kontralesi bila dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, peningkatan konektivitas saraf antara M1 ipsilesional dan area motorik tambahan ipsilesional terlibat dalam pemulihan motorik. Oleh karena itu, tampaknya selain mengubah konektivitas area sasaran, rTMS juga dapat mengubah konektivitas area yang lebih jauh. Hal ini menunjukkan bahwa efek perilaku yang dipicu oleh stimulasi bergantung pada reorganisasi seluruh area, bukan pada area tertentu. Bertepatan dengan kesimpulan ini, penelitian lain menunjukkan bahwa rTMS secara bersamaan dapat meregulasi eksitabilitas korteks motorik dan non-motorik. Area otak dalam jaringan motorik terutama mencakup M1, korteks r, dan area motorik tambahan. Daerah korteks non-motorik, seperti im, talamus, dan korteks prefrontal dorsolateral, juga terlibat dalam an motorik setelah stroke. Integrasi M1 ipsilesional yang lebih



menyeluruh ke dalam struktur jaringan motorik mungkin menjadi faktor kunci dalam meningkatkan fungsi motorik pada pasien stroke setelah rTMS. Kesimpulan ini konsisten dengan pengamatan melalui analisis MRI fungsional dalam keadaan istirahat bahwa pemulihan spontan dari waktu ke waktu berkaitan dengan peningkatan konektivitas M1 ipsilesional. (Yang et al., 2020)



Gambar 11. Penentuan 'hot spot' mengacu pada target lokasi yang diinginkan (Civardi et al,2021)

Pemanfaatan rTMS setelah stroke didasarkan pada inhibisi interhemisfer. Penghambatan interhemisfer mengacu pada eksitabilitas saraf di setiap hemisfer otak yang menginhibisi eksitabilitas di hemisfer kontralateral, sehingga aktivitas otak menjadi seimbang antar hemisfer. Namun, lesi struktural akibat stroke secara signifikan dapat mengganggu keseimbangan kompleks antar hemisfer dengan mengurangi efek inhibisi pada hemisfer otak yang tidak mengalami lesi dan meningkatkan inhibisi pada belahan otak yang mengalami lesi. Hal ini dapat menyebabkan aktivasi berlebihan pada hemisfer kontralesi dibandingkan dengan hemisfer kena lesi. (Yang et al., 2020)



rTMS dapat secara transien memodulasi eksitabilitas dari korteks stimulasi, dengan efek lokal dan jauh yang bertahan lebih lama dari

periode stimulasi. Mekanisme rTMS memodulasi otak cukup kompleks, namun tampaknya terkait dengan fenomena *Long Term Potentiation* (LTP) dan *Long Term Depression* (LTD). LTP dan LTD adalah perubahan kekuatan sinaptik jangka panjang, yang diinduksi oleh pola spesifik aktivitas sinaptik. LTP adalah bentuk plastisitas yang menghasilkan peningkatan transmisi sinaptik yang persisten, sedangkan LTD menghasilkan transmisi sinaptik yang berkurang. LTP dan LTD pada dasarnya terjadi akibat modifikasi jangka panjang dari aktivitas sinaptik, yang terutama dimediasi oleh *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA) dan reseptor NMDA dan oleh transmisi GABAergik. rTMS mampu memicu modifikasi ini dan mendorong terjadinya fenomena LTD dan LTP. (Fisicaro et al., 2019) Menurut parameter rTMS, LTD atau LTP eksitabilitas kortikal dapat diinduksi: rTMS frekuensi rendah ( $\leq 1$  Hz) biasanya menyebabkan penurunan eksitabilitas kortikal, dan dengan demikian menimbulkan efek inhibisi, sedangkan rTMS frekuensi tinggi ( $> 1$  Hz) menghasilkan peningkatan eksitabilitas kortikal, dan karenanya efek eksitatorik. (Yang et al., 2020)

Terdapat beberapa kemungkinan mekanisme yang terlibat dalam LTP atau LTD yang diinduksi rTMS, yaitu modulasi neurotransmitter dan reseptornya, pengaruh pada ekspresi gen, dan promosi pembentukan *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). (Yang et al., 2020) rTMS juga memberikan banyak efek difus, termasuk perubahan struktural spesifik di dalam korteks dan modifikasi koneksi fungsional antara area otak yang berbeda. Selain itu, rTMS dapat memicu pelepasan neuromodulator yang berbeda (seperti asetilkolin, dopamin, norepinefrin, dan serotonin), mendorong pengeluaran faktor neurotropik, dan memodulasi ekspresi gen seperti c-Fos. (Fisicaro et al., 2019)

Terdapat penelitian yang menemukan bahwa kadar D-serin, yang merupakan asam amino terkait reseptor NMDA, lebih rendah pada k rTMS dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini ilkan bahwa rTMS dapat meregulasi asam amino terkait reseptor dan regulasi ini dikaitkan dengan efek yang menguntungkan. (Niimi



et al., 2020) Selain itu, percobaan pada hewan menemukan bahwa paparan radiasi elektromagnetik selama 5 hari menyebabkan tingginya kadar neuromediator yang disebut oksida nitrat dan siklik guanosa monofosfat di korteks serebral, hipokampus, dan gyrus.(Cho et al., 2012)

Aydin-Abidin dkk. meneliti efek rTMS frekuensi rendah dan rTMS frekuensi tinggi pada ekspresi genetik zif268 dan c-Fos. rTMS frekuensi rendah dan rTMS frekuensi tinggi keduanya meningkatkan ekspresi gen c-Fos di semua wilayah kortikal yang diuji, tetapi rTMS 10-Hz memiliki efek ini hanya pada korteks motorik dan sensorik. Meskipun rTMS 1-Hz dan stimulasi palsu tidak mempengaruhi ekspresi zif268, stimulasi palsu meningkatkan ekspresi c-Fos di zona limbik.(Aydin-Abidin et al., 2008) Funamizu dkk. mengungkapkan bahwa rTMS mempengaruhi ekspresi tirosin hidroksilase dan NeuN di substansia nigra.(Funamizu et al., 2005) Penelitian lainnya menunjukkan bahwa sinyal rTMS menstimulasi dan menginduksi ekspresi gen dan meningkatkan produksi banyak enzim. Efek ini mungkin menjadi dasar efek TMS yang bertahan lama.(Simis et al., 2013)

Stimulasi intensitas rendah ditemukan menyebabkan pertumbuhan aksonal secara tiba-tiba, serta meningkatkan densitas kontak sinaptik dalam kultur sel hipokampus. Sebaliknya, stimulasi intensitas tinggi mempunyai efek buruk, menurunkan jumlah dendrit, sinapsis, dan akson di area saraf yang rusak. Para penulis mengungkapkan bahwa hasil ini berkorelasi dengan sistem pensinyalan *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)-Tyrosine Kinase B (TrkB)*.(Ma et al., 2013) Selain itu, rTMS -Hz setiap hari selama 5 hari secara signifikan meningkatkan kadar BDNF serum (BDNF matur + proBDNF) pada peserta sehat, sehingga meningkatkan aktivasi sinyal BDNF-TrkB. Temuan ini menunjukkan bahwa perubahan yang diamati dalam aliran darah perifer disebabkan oleh regulasi sinyal BDNF-TrkB yang diinduksi oleh rTMS.(Wang et al., 2011)



ng tersedia menunjukkan bahwa rTMS yang diaplikasikan pada otak pada pasien stroke tidak hanya membuat remodeling

konektivitas saraf di seluruh jaringan otak, namun juga dapat menghasilkan plastisitas yang lebih adaptif.(Yang et al., 2020)

### **2.2.3 Repetitive transcranial magnetic stimulation dan perbaikan fungsi sensorimotor**

Defisit fungsi motorik terutama berhubungan dengan lokasi dan tingkat keparahan kerusakan otak. Neuroplastisitas adalah proses kunci dalam pembelajaran kembali fungsi motorik. Korteks motorik adalah target medan magnet yang diterapkan oleh TMS, yang meningkatkan metabolisme otak dan aktivitas sinaptik saraf. Pengobatan dengan rTMS melibatkan aplikasi berulang dari impuls magnetik tunggal, transkranial, intensitas tinggi untuk secara tepat merangsang area otak yang sesuai, yang menghambat/mengeksitasi neuron kortikal. rTMS adalah alat yang potensial untuk pengobatan disfungsi motorik pasca stroke. Selain gangguan motorik, disfungsi kognitif pasca stroke terjadi pada sekitar 75% pasien, dan setengah dari mereka dapat mencapai berbagai tingkat pemulihan kognitif, sementara yang lain terus menderita gangguan kognitif atau bahkan memburuk menjadi demensia vaskular. Defisit kognitif yang persisten akan mengakibatkan konsekuensi jangka panjang dalam aktivitas kehidupan sehari-hari, kualitas hidup, dan bahkan fungsional. Fungsi motorik erat kaitannya dengan kemandirian fungsional dalam kehidupan sehari-hari. Peran rTMS dalam memperbaiki fungsi motorik akan memberikan pengaruh positif terhadap kemandirian fungsional penderita. (Starosta et al., 2022)

Terdapat berbagai penelitian yang telah menunjukkan perbaikan pada fungsi sensorimotor. Penelitian ini menggunakan pemberian rTMS dengan intensitas rendah maupun tinggi, dengan menggunakan berbagai metode untuk menilai keluaran hasil dari perlakuan yang diberikan. Sebagian besar dari penelitian menunjukkan perbaikan motorik dengan rTMS, baik fungsi motorik atas, motorik bawah, bahkan as. Keluaran dari penelitian yang menilai skor fungsional ataupun sehari-hari juga terdapat yang menunjukkan perbaikan. Namun,



perlu diingat bahwa terdapat pula penelitian yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbaikan signifikan pada fungsi sensorimotor.(Starosta et al., 2022)

## 2.2 Penilaian Fungsi Sensorimotor

Penilaian FMA dikembangkan dan diperkenalkan pada tahun 1975, awalnya diterbitkan dalam bahasa Inggris dan Swedia. Instrumen ini adalah instrument kuantitatif pertama untuk evaluasi pasien hemiparetik. FMA adalah skala klinis terstandar yang valid, andal, responsif, dan paling banyak digunakan untuk evaluasi fungsi sensorimotor setelah stroke. FMA semakin banyak digunakan dalam penelitian di berbagai negara. FMA terdiri dari beberapa bagian termasuk evaluasi fungsi motorik, keseimbangan, sensasi, rentang gerak pasif, dan nyeri, namun evaluasi motorik ekstremitas atas dan bawah paling banyak digunakan. Domain motorik FMA digunakan secara luas dan menunjukkan reliabilitas dan validitas yang sangat baik. Domain motorik FMA direkomendasikan untuk penilaian tingkat fungsi sensorimotor dan untuk evaluasi kemajuan selama pemulihan motorik.(Barbosa et al., 2019)

FMA merupakan skala penilaian observasional dengan data ordinal untuk menilai gangguan sensorimotor pada individu yang pernah mengalami stroke. Domain motorik Penilaian FMA-UE mencakup empat subskala: A. Ekstremitas Atas (0–36), B. Pergelangan Tangan (0–10), C. Tangan (0–14), D .Koordinasi/Kecepatan (0–6) dengan total skor maksimum 66 poin. FMA-LE mencakup dua subskala: E. Ekstremitas Bawah (0–28) dan F. Koordinasi/Kecepatan (0–6) dengan total skor 34 poin. Pemingkatan didasarkan pada pengamatan langsung terhadap kinerja motorik pada setiap item dengan menggunakan skala ordinal 3 poin (0 = tidak dapat melakukan, 1 = melakukan sebagian, dan 2 = melakukan sepenuhnya).(Barbosa et al., 2019). Semakin tinggi skor, semakin rendah

rent yang terjadi. Total kemungkinan skor adalah 226. Skor dibagi di beberapa domain yaitu: (Sylaja et al., 2013)

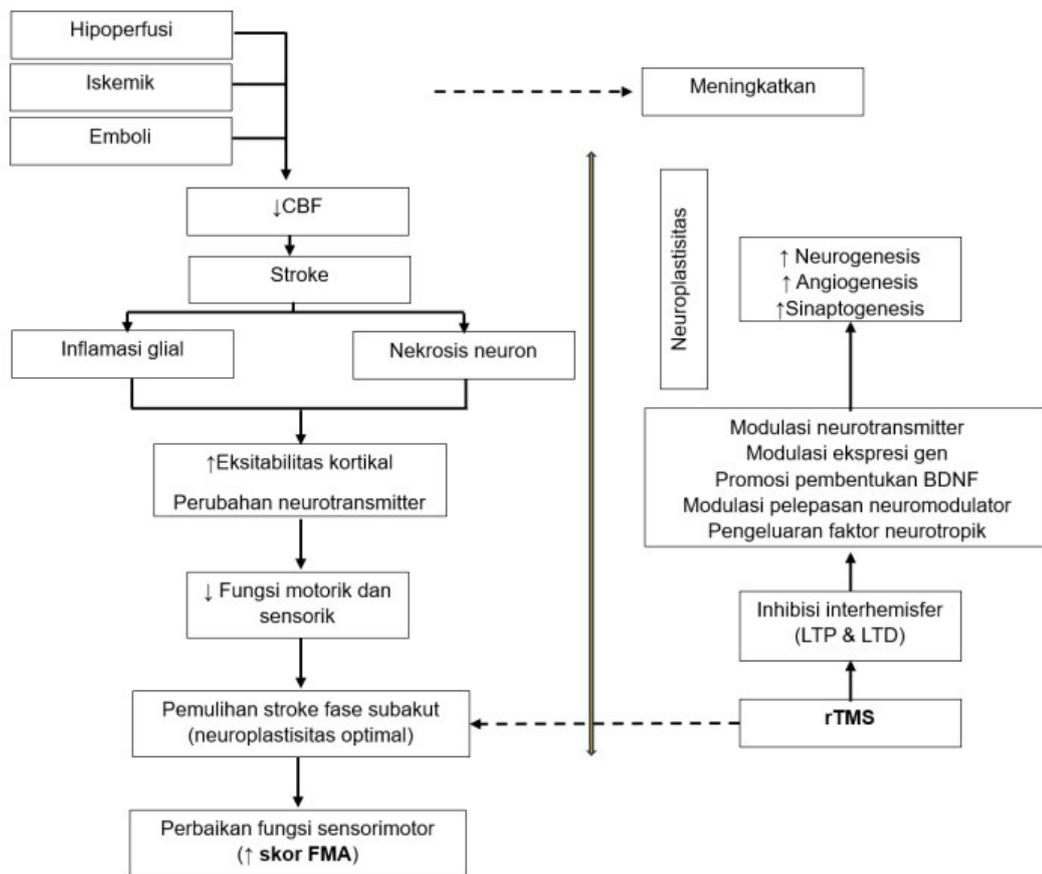


- Fungsi motorik (skor maksimal ekstremitas atas: 66, skor maksimal ekstremitas bawah: 34)
- Sensasi (Skor Maks 24)
- Pasif ROM (skor Maks 44)
- Nyeri Sendi (Skor Maks 44)

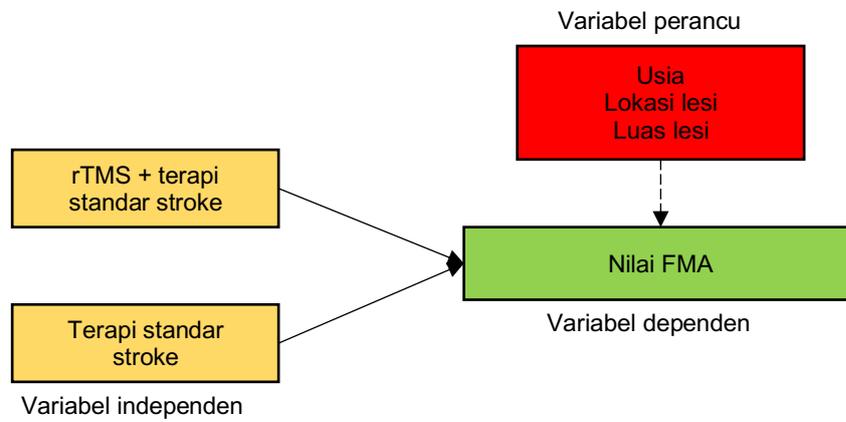
Dalam penggunaan FMA, dapat digunakan hanya domain yang diinginkan. Domain fungsi motorik FMA dapat digunakan untuk menilai kemampuan motorik ekstremitas atas dan ekstremitas bawah. Domain motorik memiliki total 100 poin untuk fungsi motorik normal. Skor maksimum adalah 66/100 untuk ekstremitas atas dan 34/100 untuk ekstremitas bawah. Evaluasi meliputi pengukuran gerakan volunter, kecepatan, koordinasi, dan aktivitas refleks. (Rech et al., 2020)



## 2.3 Kerangka Teori



## 2.4 Kerangka Konsep



-  : variable independen
-  : variable perancu
-  : variable dependen

