

TESIS

**PERBANDINGAN PENGARUH TERAPI ADJUVANT  
*CONSTRAINT INDUCED MOVEMENT THERAPY* (CIMT)  
DENGAN *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC  
STIMULATION* (rTMS) TERHADAP FUNGSI MOTORIK  
EKSTREMITAS ATAS PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**

*Comparison of the Effect of Adjuvant Constraint Induced Movement  
Therapy (CIMT) and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation  
(rTMS) on Upper Extremity Motor Function in Ischemic Stroke  
Patients*



NGALASANTARU JANSTAR TARIGAN

C155192008

DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



**PERBANDINGAN PENGARUH TERAPI ADJUVANT  
*CONSTRAINT INDUCED MOVEMENT THERAPY* (CIMT)  
DENGAN *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC  
STIMULATION* (rTMS) TERHADAP FUNGSI MOTORIK  
EKSTREMITAS ATAS PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

**NGALASANTARU JANSTAR TARIGAN**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**



**LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)**

**PERBANDINGAN PENGARUH TERAPI ADJUVANT CONSTRAINT INDUCED  
MOVEMENT THERAPY DENGAN REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC  
STIMULATION TERHADAP FUNGSI MOTORIK EKSTREMITAS ATAS PADA  
PASIEEN STROKE ISKEMIK**

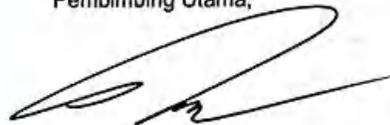
Disusun dan diajukan oleh:

**NGALASANTARU JANSTAR TARIGAN  
C155192008**

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 **31 JANUARI 2024**  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,



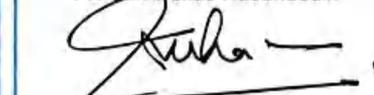
**Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K)**  
NIP. 19590917 198803 1 001

Pembimbing Pendamping,



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

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 bertandatangan di bawah ini

Nama : Ngalasantaru Janstar Tarigan

No. Mahasiswa : C155192008

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul *Perbandingan Pengaruh Terapi Adjuvant Constraint Induced Movement Therapy Dengan Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Terhadap Fungsi Motorik Ekstremitas Atas 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, 31 Januari 2024

Yang menyatakan



Ngalasantaru Janstar Tarigan



## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur Penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas berkat-Nya sehingga Penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul Perbandingan Pengaruh Terapi Adjuvant *Constraint Induced Movement Therapy* (CIMT) Dengan *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) Terhadap Fungsi Motorik Ekstremitas Atas Pada Pasien Stroke Iskemik Penelitian ini masih banyak kekurangan didalamnya sehingga perbaikan senantiasa Penulis harapkan dari seluruh pihak.

Banyak suka dan duka yang Penulis rasakan dalam menyelesaikan penelitian ini, olehnya itu pada kesempatan ini Penulis ingin menyampaikan terima kasih yang mendalam kepada berbagai pihak yang telah membantu selama Penulis menyelesaikan tesis ini, termasuk selama Penulis menjalankan pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas :

1. Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K) selaku Pembimbing Utama dalam penelitian ini, sekaligus Penasihat Akademik yang walaupun dengan kesibukannya namun dengan sabar selalu memberikan arahan, masukan, motivasi, dan sebagai sosok seorang bapak yang selalu memberikan nasihat dan motivasi selama Penulis menjalankan pendidikan neurologi dan menyelesaikan penelitian ini.
2. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS selaku Pembimbing endamping yang juga menjadi sumber motivasi dan inspirasi enulis yang tidak pernah lelah dalam memberikan arahan, motivasi



dan masukan yang sangat bermanfaat selama Penulis menempuh pendidikan neurologi dan ketika menyelesaikan tesis ini.

3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku Pembimbing yang selalu membantu memberikan analisa mendalam, gagasan dan solusi sehingga Penulis bisa memahami kelebihan maupun kekurangan tesis ini.
4. Dr. dr. Jumraini Tamasse, Sp.S(K) selaku anggota dewan penguji dan juga selaku Ketua Departemen Neurologi yang banyak memberikan pemahaman, masukan sekaligus motivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
5. dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIPM, FINR, FINA selaku anggota Dewan Penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bermanfaat terhadap tersusunnya tesis ini
6. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S (K)., DFM selaku Ketua Program Studi Neurologi yang juga menjadi sumber motivasi dan inspirasi dan ditengah kesibukannya, selalu memberikan nasihat dan motivasi kepada penulis
7. Para Dosen di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal terhadap Penulis sehingga Penulis memiliki keilmuan tentang Neurologi.
8. Pak Isdar, Ibu Masse, Kak Sukur, Pak Arfan dan seluruh staff di Prodi neurologi FK Unhas yang dengan keramahannya telah sabar



memberikan pelayanan kepada Penulis sehingga kuliah dan urusan administratif menjadi sangat nyaman dan lancar..

9. Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, dan RSUD Haji, serta seluruh pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian sehingga penelitian ini dapat berjalan tepat waktu.
10. Seluruh mahasiswa PPDS Neurologi FK Unhas terutama CRAN14LIS (Satrio, Yohan, Nuya, Dede, Descha, Irbab, Evi, Zul, Lika, Wiwit, Deri, Ilham, Billi) yang telah menjadi keluarga baru buat penulis, saling memberi dukungan dalam suka maupun duka sehingga pendidikan terasa menjadi lebih mudah dan lancar, serta kepada Masriadi yang banyak membantu sehingga penelitian ini bisa berjalan lancar.
11. Bapak (Alm) dr. Laci Tarigan dan Ibu Agustina Sitepu selaku Orang Tua tercinta yang senantiasa memberikan dukungan doa, semangat, materi dan tetap sabar menantikan penulis menyelesaikan pendidikan dengan neurologi baik.
12. Bapak Ir. Sahat Sihombing dan Ibu Denti Simatupang selaku orang tua yang selalu memberikan doa dan motivasi sehingga Penulis terus bersemangat menyelesaikan pendidikan neurologi.
13. dr. Savitri Sri Rebeca Sihombing selaku istri tercinta yang selalu abar mendampingi baik di saat suka maupun duka, dan selalu memberikan dukungan serta doa, sehingga Penulis dapat



menyelesaikan Pendidikan neurologi. Tetap semangat menjalani pendidikan spesialis gizi klinik.

14. Hj. Haerati selaku orang tua penulis selama pendidikan yang selalu membantu dan memberi semangat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Pendidikan dengan baik.

15. dr. Dwi Septwo R Tarigan dan dr. Yosevine Noviana Perangin Angin selaku adik tercinta yang selalu menjadi teman untuk saling memberi motivasi selama menjalani pendidikan. Tetap semangat untuk menggapai gelar spesialisnya. Waktu Tuhan pasti yang terbaik

16. Farolan Simarmata S.T dan Santi Budi Surya Sihombing, S.Pd, Simon Bona Purba, S.TP dan Sinta Desi Perawati Sihombing, S.E, Juniston Sitorus, S.Sos dan Sanita Ruth Damayanti Sihombing, S.T, Michael Jackson Simanullang S.T dan Stefani Panca Puteri, S.E Sihombing selaku kakak dan adik yang selalu mendukung penulis dan memberi semangat untuk menyelesaikan pendidikan neurologi.

17. Hizkia Fabian Zefano Tarigan dan Harold Quinlan Dio Tarigan yang selalu memberi keceriaan dan semangat bagi penulis dalam menjalani pendidikan.

18. Jonathan Sio Purba, Nicholas Dwi Timothy Purba, Cleo Sarah Vionetta Purba, Sally Sitorus, Sammy Sitorus, Glenn Manullang, Gerald Manullang dan Sarah Simarmata selaku keponakan yang

selalu memberi semangat kepada penulis selama menjalani pendidikan.



Penulis juga ingin menyampaikan terimakasih kepada seluruh pihak yang belum disebutkan namanya. Penulis memohon maaf apabila selama penyusunan tesis maupun selama pendidikan neurologi terdapat kesalahan baik disengaja maupun yang tidak disengaja. Semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan pelayanan kesehatan dalam bidang neurologi khususnya di Indonesia

Makassar, Februari 2024



Ngalasantaru Janstar Tarigan



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

## Abstrak

**NGALASANTARU JANSTAR TARIGAN.** Perbandingan Pengaruh Terapi Adjuvant *Constraint Induced Movement Therapy* (CIMT) Dengan *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) Terhadap Fungsi Motorik Ekstremitas Atas Pada Pasien Stroke Iskemik. (dibimbing David Gunawan Umbas, Andi Kurnia Bintang, Andi Alfian Zainuddin, Jumraini Tamasse, Muhammad Yunus Amran)

**Pendahuluan:** Stroke adalah gangguan akut perfusi atau vaskularisasi serebral. Pasien yang menderita stroke, mengalami banyak gangguan fungsional, seperti gangguan motorik, psikologis atau perilaku, dimana gejala yang paling khas adalah hemiparesis yang sangat mempengaruhi kemampuan mereka untuk melakukan aktivitas hidup sehari-hari. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) merupakan salah satu intervensi yang diusulkan untuk meningkatkan pemulihan stroke. *Constraint-Induced Movement Therapy* (CIMT) adalah perawatan rehabilitasi neurologis yang dirancang untuk meningkatkan fungsi motorik ekstremitas atas setelah stroke

**Tujuan:** Studi ini bertujuan untuk membandingkan efektifitas rTMS dengan CIMT terhadap perbaikan fungsi motorik ekstremitas atas pada pasien stroke iskemik.

**Metode Penelitian:** Merupakan studi *uji Klinis eksperimental dengan desain randomized pre-test post-test control group*. terhadap 30 pasien stroke iskemik di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring lainnya. rTMS dilakukan selama 10 kali stimulasi, CIMT dilakukan selama 30 hari. Perbaikan motorik dievaluasi dengan mengukur skor Fugl Mayer Assesment Upper Extremity (FMA-UE).

**Hasil Penelitian:** Uji *Friedmann* menunjukkan rTMS dan CIMT memberikan perubahan skor FMA-UE yang signifikan ( $p:0,000$ ). Uji *Mann Whitney* menunjukkan ada perbedaan signifikan skor FMA-UE pada kelompok rTMS dibandingkan CIMT ( $p:0,000$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan signifikan selisih skor FMA-UE pada kelompok rTMS dibandingkan CIMT.

**Saran:** diperlukan penelitian yang memiliki waktu observasi dan stimulasi yang lebih lama dan melihat efektifitas kedua modalitas terapi ini melalui suatu biomarker sehingga dapat diperoleh hasil yang lebih objektif.

**Kata Kunci:** rTMS, CIMT, FMA-UE, stroke iskemik



## **Abstract**

**NGALASANTARU JANSTAR TARIGAN.** *Comparison of the Effect of Adjuvant Constraint Induced Movement Therapy (CIMT) and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Upper Extremity Motor Function in Ischemic Stroke Patients (supervised by David Gunawan Umbas, Andi Kurnia Bintang, Andi Alfian Zainuddin, Jumraini Tamasse, Muhammad Yunus Amran)*

**Introduction** *Stroke is an acute disorder of cerebral perfusion or vascularization. Patients who suffer a stroke experience many functional disorders, such as motor, psychological or behavioral disorders, where the most typical symptom is hemiparesis which greatly affects their ability to carry out daily life activities. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is one of the interventions proposed to improve stroke recovery. Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) is a neurological rehabilitation treatment designed to improve upper extremity motor function after stroke*

**Objective:** *This study aims to compare the effectiveness of rTMS with CIMT in improving upper extremity motor function in ischemic stroke patients.*

**Research Methodology:** *This is an experimental clinical trial study with a randomized pre-test post-test control group design. on 30 ischemic stroke patients at Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar and other network hospitals. rTMS was carried out for 10 stimulations, CIMT was carried out for 30 days. Motor improvement was evaluated by measuring the Fugl Mayer Assessment Upper Extremity (FMA-UE) score*

**Results:** *The Friedmann test showed that rTMS and CIMT provided significant changes in FMA-UE scores ( $p: 0.000$ ). Mann Whitney test showed there was a significant difference in FMA-UE scores in the rTMS group compared to CIMT ( $p: 0.000$ )*

**Conclusion:** *There was a significant difference in the FMA-UE score in the rTMS group compared to CIMT.*

**Recommendation:** *Further research is needed with longer observation and stimulation time and looks at the effectiveness of these two therapeutic modalities through a biomarker so that more objective results can be obtained.*



## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
ABSTRAK .....	v
ABSTRACT .....	vi
DAFTAR ISI .....	i
DAFTAR TABEL .....	iv
DAFTAR GAMBAR .....	v
DAFTAR SINGKATAN .....	vi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 LATAR BELAKANG .....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH .....	5
1.3 TUJUAN PENELITIAN .....	6
1.3.1. Tujuan Umum .....	6
1.3.2. Tujuan Khusus .....	6
1.4 MANFAAT PENELITIAN .....	6
1.5 HIPOTESIS PENELITIAN .....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 STROKE .....	8
2.1.1 Definisi Stroke .....	8
2.1.2 Patofisiologi Stroke .....	8
2.2 NEUROPLASTISITAS OTAK SETELAH ISKEMIA.....	11
2.3 HUBUNGAN CIMT TERHADAP REORGANISASI DAN PLASTISITAS NEURON PADA PASIEN STROKE ISKEMIK.....	14
2.4 PERAN <i>REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION</i> ) PADA PASIEN STROKE ISKEMIK .....	17
JGL MEYER ASSESMENT UPPER EXTREMITY .....	22
ERANGKA TEORI .....	23



2.7 KERANGKA KONSEP .....	24
BAB III METODE PENELITIAN .....	25
3.1 DESAIN PENELITIAN .....	26
3.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN .....	25
3.3 SUBJEK PENELITIAN .....	25
3.3.1 Populasi Penelitian .....	25
3.3.2 Sampel Penelitian .....	25
3.3.3 Cara Pengambilan Sampel .....	25
3.3.4 Kriteria Inklusi .....	25
3.3.5 Kriteria Eksklusi .....	26
3.3.6 Kriteria Drop Out .....	26
3.3.7 Perkiraan Besar Sampel .....	26
3.4 CARA PENGUMPULAN DATA .....	27
3.4.1 Alat dan Bahan .....	27
3.4.2 Cara Kerja .....	27
3.4.3 Prosedur Penelitian .....	28
3.5 IDENTIFIKASI VARIABEL .....	28
3.6 DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF .....	29
3.7 ANALISIS DATA DAN UJI STATISTIK .....	31
3.8 IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK .....	31
3.9 ALUR PENELITIAN .....	32
BAB IV HASIL PENELITIAN .....	33
4.1 HASIL PENELITIAN .....	33
4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian .....	33
4.1.2 Perubahan Nilai Skor FMA-UE pada Kelompok Terapi rTMS.....	35
4.1.3 Perubahan Nilai Skor FMA-UE pada Kelompok Terapi CIMT .....	35
4.1.4 Perbandingan Perubahan Nilai Skor FMA-UE pada Kelompok rTMS dengan CIMT .....	36
4.1.5 PEMBAHASAN .....	38



5.1 Karakteristik Sampel Penelitian .....	38
5.2 Perubahan Nilai Skor FMA-UE pada Kelompok Terapi rTMS .....	39
5.3 Perubahan Nilai Skor FMA-UE pada Kelompok Terapi CIMT .....	42
5.4 Perbandingan Perubahan Nilai Skor FMA-UE pada Kelompok rTMS dengan CIMT .....	44
5.5 Keterbatasan Penelitian .....	49
BAB VI PENUTUP .....	50
6.1 SIMPULAN .....	50
6.2 SARAN .....	50
DAFTAR PUSTAKA .....	51
LAMPIRAN .....	52



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

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian pada kedua kelompok ...	36
Tabel 2. Perubahan Skor FMA-UE pada kelompok rTMS .....	37
Tabel 3. Perubahan Skor FMA-UE pada kelompok CIMT .....	38
Tabel 4. Perbandingan Delta Skor FMA-UE .....	39



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

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Waktu penting pasca stroke terkait pemulihan.....	13
Gambar 2. <i>Constraint-induced movement therapy</i> (CIMT) .....	17
Gambar 3. Gambaran Cara Kerja rTMS di Otak .....	21



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

## DAFTAR SINGKATAN

ADL	: <i>Activity daily living</i>
CIMT	: <i>Constrain Induced Movement Theraphy</i>
rTMS	: <i>Repetitive transcranial magnetic stimulation</i>
FMA-UE	: <i>Fugl Meyer Asssesment Upper Extremity</i>
WHO	: World Health Organization
PNPK	: Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran
BDNF	: <i>brain derived neurotrophic factor</i>
AMPA	: $\alpha$ -amino-3- hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
GABA	: gamma-aminobutirat
fMRI	: <i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>
MT	: <i>motor threshold</i>
TBS	: <i>Theta Burst Stimulation</i>
CaMKII	: Ca <sup>2+</sup> /calmodulin-dependent protein kinase II
PKC	: protein kinase C
PKA	: protein kinase A



# 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).

Dalam 3 dekade terakhir, pola penyakit di 80% negara berkembang bergeser dari penyakit menular ke penyakit tidak menular, di mana stroke adalah salah satu penyakit yang secara umum paling melemahkan, penyebab kematian kedua yang paling umum, dan penyebab kecacatan yang paling sering terjadi (Fan J et al 2023)

Secara global, pada tahun 2020 sekitar 13,7 juta orang mengalami stroke. Diperkirakan satu dari empat orang usia >25 tahun mengalami stroke dalam masa hidupnya. Angka mortalitas stroke secara global pada tahun 2020 mencapai 5.5 juta orang. Berdasarkan data tersebut, stroke menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian terbanyak di dunia (Lindsay, 2019) Stroke menjadi penyebab kecacatan utama diantara semua

dewasa dan kecacatan yang memerlukan fasilitas perawatan jangka panjang diantara populasi usia dan merupakan penyebab utama gangguan kecacatan dengan 20% penderita yang masih bertahan hidup memerlukan



perawatan lanjut setelah 3 bulan dan 15% sampai 30% menjadi cacat permanen (Goldstein et al 2006)

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)

Penemuan neurosains terbaru mendapatkan fakta bahwa proses neuroregenerasi dan neuroplastisitas susunan saraf pusat manusia terus berlangsung sepanjang kehidupan. Cedera otak, seperti stroke, akan direspons dengan membentuk neuron baru (neurogenesis), vaskularisasi baru (angiogenesis), dan pembentukan hubungan antar neuron baru (sinaptogenesis). (Jin, 2006)

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 otak yang menyebabkan hilangnya jalur kortikal dan otak berusaha membentuk jaringan saraf sekunder untuk mempertahankan fungsinya. Pada 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 aksonal dan reorganisasi sel di sekitar area lesi. (Puderbaugh, 2023)

Plastisitas 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)

Secara klinis, beberapa pilihan pengobatan dapat digunakan untuk membantu meningkatkan neuroplastisitas dalam memulihkan fungsi motorik. Salah satu teknik yang paling banyak dipelajari adalah terapi *Constrained Induced Movement Therapy* (CIMT). Digunakan pada pasien stroke dengan membatasi fungsi anggota tubuh, anggota tubuh yang terkena akan terlibat dalam praktik tugas berulang dan pembentukan perilaku. (Puderbaugh 2023)



MT merupakan strategi terapi berupa latihan berulang pada lengan pnuh dan membatasi penggunaan lengan yang tidak lumpuh. Hal ng untuk merangsang aktivitas neuroplastisitas. Hasil pencitraan

MRI membuktikan bahwa ukuran representasi korteks tangan yang lumpuh meluas setelah terapi CIMT dan substansia grisea korteks sensorimotor meningkat bilateral dibandingkan kelompok kontrol (Wijaya, 2015). Pada penelitian yang dilakukan oleh Roboth et al (2020) pada penderita stroke subakut, ditemukan bahwa terapi CIMT dapat meningkatkan kemampuan fungsional ekstremitas atas sisi paresis secara signifikan ( $P < 0,0001$ ). Terapi CIMT diutamakan efeknya lebih superior dibandingkan dengan *mirror therapy* setelah diberikan perlakuan selama 30 hari (Roboth, 2020)

Cara lain yang terbukti juga memperbaiki fungsi motorik lengan atas adalah Stimulasi magnetik transkraniyal (*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: TMS*). *rTMS* merupakan stimulasi terapeutik non-invasif, efektif, dan tanpa rasa sakit untuk memodulasi rangsangan kortikal area motorik dan memiliki potensi untuk meningkatkan ketangkasan tangan yang terkena setelah stroke. Tujuan klinis pada *rTMS* adalah untuk memperbaiki fungsi serta mengurangi gejala seperti nyeri, kejang, dan gangguan motorik, sensori fenomena seperti bradikinesia dan tinnitus. Meski berbagai aplikasi, mekanisme dasar yang mendasari *rTMS* menginduksi plastisitas masih kurang dipahami. *High frequency rTMS* pada korteks motorik primer (M1) area otak yang terdampak dapat meningkatkan kinerja pembelajaran motorik pada pasien dengan stroke kronis dan memiliki efek jangka panjang yang positif pada pemulihan motorik pada pasien stroke akut dan subakut. Bukti studi prinsip telah menunjukkan bahwa *rTMS* penghambat yang diterapkan di atas M1 kontralesi atau *rTMS* fasilitasi yang diterapkan di atas M1 dapat meningkatkan fungsi motorik ekstremitas atas yang terkena setelah stroke (Kuthiala, 2020)

Terapi *rTMS* telah terbukti dalam memperbaiki fungsi motorik ekstremitas atas. Pada penelitian yang dilakukan oleh Zubeidi et al (2018) pada pasien stroke iskemik didapatkan bahwa terdapat luaran klinis yang signifikan ( $p < 0,000$ ) pada kelompok yang diberikan kombinasi terapi *rTMS* dan terapi standar dibandingkan dengan kelompok yang diberikan terapi standar (Zubeidi, 2022).



Merencanakan tatalaksana yang tepat untuk pasien stroke membutuhkan penilaian yang cermat dan komprehensif terhadap kondisi fisik dan fungsional penderita. Salah satu cara yang berguna untuk menilai kekuatan motorik adalah menggunakan *Fugl-Meyer Assessment* (FMA). FMA merupakan skor yang digunakan untuk mengukur *impairment* yang spesifik untuk stroke yang digunakan secara luas dan 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)

Dari uraian diatas peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut tentang perbandingan antara kombinasi terapi standar dan CIMT dengan kombinasi terapi standar dan rTMS terhadap fungsi motorik ekstremitas atas pada pasien stroke iskemik berdasarkan skor *Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale* (FMA-UE). Seperti kita ketahui alat TMS belum merata penyebarannya sampai ke pusat pelayanan Kesehatan di daerah perifer, selain itu biaya pengobatan yang diperlukan untuk melakukan terapi TMS juga cukup besar sehingga dikhawatirkan dapat menjadi hambatan bagi pemulihan pasien stroke, sedangkan CIMT relatif lebih mudah untuk dilakukan di daerah perifer karena dapat dilakukan sendiri di rumah tanpa harus pergi ke pusat pelayanan Kesehatan, selain itu alat alat untuk melakukan CIMT juga lebih mudah didapatkan dan biayanya lebih murah. Sehingga pada penelitian ini ingin dilihat apakah ada perbandingan yang signifikan antara terapi rTMS dan CIMT.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut, Bagaimana perbandingan antara kombinasi terapi standar dan CIMT dengan kombinasi terapi standar dan rTMS terhadap fungsi motorik ekstremitas atas pada pasien stroke iskemik berdasarkan skor *Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale* (FMA-



## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum:

Mengetahui perbandingan antara kombinasi terapi standar dan CIMT dengan kombinasi terapi standar dan rTMS terhadap fungsi motorik ekstremitas pada pasien stroke iskemik berdasarkan skor *Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale (FMA-UE)*.

### 1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Menghitung skor *Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale (FMA-UE)* sebelum dan setelah diberikan stimulasi kombinasi CIMT dengan terapi standar
2. Menghitung skor *Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale (FMA-UE)* sebelum dan setelah diberikan stimulasi kombinasi r-TMS dengan terapi standar
3. Membandingkan skor *Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale (FMA-UE)* antara kelompok CIMT dengan kelompok r-TMS

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1. Manfaat teoritis

Penelitian ini akan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap *neuroscience*, khususnya pengaruh CIMT dan (rTMS) terhadap perbaikan fungsi motorik pada pasien stroke iskemik.

### 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 CIMT dan rTMS untuk perbaikan fungsi motorik pada pasien stroke iskemik.

Untuk institusi pendidikan: sebagai bahan masukan dalam proses belajar mengajar mengenai pentingnya manfaat CIMT



dan rTMS terhadap perbaikan fungsi motorik pada pasien stroke iskemik.

### 3. Manfaat penelitian

Penelitian ini dapat menjadikan sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya terkait pengaruh CIMT dan rTMS terhadap perbaikan fungsi motorik pasien stroke iskemik.

## 1.5 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan hipotesis penelitian yaitu terdapat perbedaan hasil antara pemberian terapi standar stroke dengan *Contrain Induced Movement Therapy*, dan terapi standar dengan *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) terhadap perbaikan fungsi motorik ekstremitas atas berdasarkan Skor *Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale (FMA-UE)*.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Stroke

##### 2.1.1 Definisi Stroke

World Health Organization (WHO) mendefinisikan stroke sebagai sindrom yang terdiri dari tanda dan atau gejala hilangnya fungsi sistem saraf pusat fokal atau global (defisit neurologis) yang berkembang cepat (dalam detik atau menit). (Ginsberg, 2007) Gejala-gejala ini berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian. Mekanisme vaskular yang menyebabkan stroke dapat diklasifikasikan sebagai infark dan hemoragik. (Ropper, 2005). Adapun Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Stroke 2019 mendefinisikan stroke sebagai manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medula spinalis, dan retina baik sebagian atau menyeluruh yang menetap selama  $\geq 24$  jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah. Stroke adalah penyebab kematian terbanyak kedua di dunia. Penyakit ini merupakan kegawatdaruratan dalam neurologi yang bersifat akut dan menjadi penyebab kecacatan tertinggi di beberapa negara di dunia. Indonesia memiliki angka beban stroke terbanyak kedua setelah Mongolia yaitu sebanyak 3.382,2/100.000 orang berdasarkan *disability-adjusted life-year* (DALYs). Dari seluruh persentase stroke, jenis stroke iskemik adalah terbanyak dengan persentase 87% (Sultradewi Kesuma, Krismashogi Dharmawan and Fatmawati, 2019).

##### 2.1.2 Patofisiologi Stroke

Ada dua kategori utama kerusakan otak pada pasien stroke: (1) iskemia, yaitu kurangnya aliran darah yang menyebabkan jaringan otak kekurangan oksigen; dan (2) hemoragik, yaitu keluarnya darah ke jaringan ke ruang ekstrasvaskuler di dalam kranium (Caplan, 2016).



otak. Trombosis mengacu pada obstruksi aliran darah karena proses oklusi lokal dalam satu atau lebih pembuluh darah. Lumen pembuluh darah menyempit atau tersumbat oleh perubahan pada dinding pembuluh darah atau oleh pembentukan bekuan. Jenis patologi vaskular yang paling umum adalah aterosklerosis, di mana jaringan fibrosa tumbuh berlebihan di subintima, dan bahan lemak membentuk plak yang dapat mengganggu lumen. Selanjutnya, trombosit menempel pada celah plak dan membentuk gumpalan untuk pengendapan fibrin, trombin, dan bekuan (Caplan, 2016).

Pada emboli, bahan yang terbentuk di tempat lain dalam sistem vaskular menyumbat aliran darah. Penyumbatan dapat bersifat sementara atau dapat bertahan selama berjam-jam atau berhari-hari sebelum bergerak ke distal. Berbeda dengan trombosis, penyumbatan luminal emboli tidak disebabkan oleh proses lokal yang berasal dari arteri yang tersumbat. Emboli paling sering berasal dari jantung; dari arteri utama seperti aorta, karotis, dan arteri vertebralis; dan dari vena sistemik. Sumber emboli jantung termasuk katup jantung dan gumpalan atau tumor di dalam rongga atrium atau ventrikel. Emboli arteri ke arteri terdiri dari gumpalan, gumpalan trombosit, atau fragmen plak yang terlepas dari pembuluh proksimal. Gumpalan yang berasal dari vena sistemik berjalan ke otak melalui *shunt* vena ke arteri termasuk defek jantung seperti defek septum atrium atau foramen ovale paten, suatu proses yang disebut emboli paradoksikal (Caplan, 2016).

Pada hipoperfusi sistemik, berkurangnya aliran ke jaringan otak disebabkan oleh tekanan perfusi sistemik yang rendah. Penyebab paling umum adalah kegagalan pompa jantung (paling sering karena infark miokard atau aritmia) dan hipotensi sistemik (karena kehilangan darah atau hipovolemia). Dalam kasus tersebut, kurangnya perfusi mempengaruhi otak secara difus dan bilateral. Perfusi yang paling buruk terjadi di zona iskemik atau *watershed* suplai vaskular utama. Efek asimetris dapat timbul dari lesi vaskular yang sudah ada sebelumnya yang akan mengakibatkan distribusi hipoperfusi yang tidak merata (Caplan, 2016).



Meskipun vena selalu terlibat dalam pengaturan aliran darah melalui suatu wilayah otak, pertimbangan patofisiologi stroke biasanya berfokus pada arteri atau gangguan aliran darah ke otak. Pada sebagian kecil pasien dengan stroke, vena adalah situs patofisiologi utama. Hipertensi vena dapat menyebabkan iskemia dan perdarahan karena cadangan atau gangguan drainase darah dari area otak. Pola cedera vena ditentukan oleh anatomi vena, seperti halnya wilayah arteri ditentukan oleh anatomi arteri. Karena kompleksitas, redundansi, dan kapasitas ekstensif kolateral vena untuk mendistribusikan kembali darah di otak, pola vena seringkali lebih sulit dikenali, kerusakan utama terdapat pada sebaran vena Labbé. Mekanisme hipertensi vena menyebabkan cedera dengan terlebih dahulu mencegah drainase atau pembengkakan area otak, yang biasanya menyebabkan perdarahan. Jika efek massa dari pembengkakan dan perdarahan tersebut menjadi berlebihan, maka iskemia disebabkan ketika tekanan aliran arteri tidak melebihi tekanan vena. Urutan kejadian ini sangat berbeda dari iskemia arteri dimana perdarahan terjadi setelah iskemia maksimal (Caplan, 2016).

Ketiga mekanisme iskemia otak dapat menyebabkan cedera jaringan sementara atau permanen. Cedera permanen disebut infark. Kapiler atau pembuluh darah lain di dalam jaringan iskemik juga dapat mengalami kerusakan, sehingga reperfusi dapat menyebabkan kebocoran darah ke dalam jaringan iskemik, yang mengakibatkan infark hemoragik. Tingkat kerusakan otak tergantung pada lokasi dan durasi perfusi yang buruk dan kemampuan pembuluh darah kolateral untuk perfusi jaringan yang berisiko. Tekanan darah sistemik, volume darah, dan viskositas darah juga mempengaruhi aliran darah ke daerah iskemik. Cedera otak dan pembuluh darah dapat menyebabkan edema otak selama beberapa jam dan hari setelah stroke. Pada fase kronis, jaringan parut glial terbentuk, dan penyusutan volume jaringan yang mengalami infark atau tukan kavitas (Caplan, 2016).



## 2.2 Neuroplastisitas Otak Setelah Iskemia

Istilah plastisitas otak mendefinisikan semua modifikasi yang terjadi dalam organisasi komponen di sistem saraf pusat sepanjang hidup seorang individu. Perubahan tersebut dianggap sangat terlibat dalam mekanisme penuaan, adaptasi terhadap lingkungan dan belajar. Selain itu, fenomena plastis saraf sangat mungkin menjadi dasar modifikasi adaptif sebagai sebuah respon dari defisit anatomi atau fungsional ataupun kerusakan otak. Kerusakan akibat iskemik menyebabkan perubahan dramatis terhadap seluruh kompleks jaringan saraf dalam area yang terlibat. Telah dibuktikan oleh banyak penelitian, bahwa korteks serebral menunjukkan fenomena spontan plastisitas otak dalam menanggapi kerusakan. Kerusakan jaringan saraf memang merangsang suatu reorganisasi koneksi dan penyambungan kembali tersebut sangat sensitif terhadap pengalaman setelah terjadi cedera. Fenomena plastis seperti itu melibatkan terutama jaringan perilesi di hemisfer yang mengalami cedera, tetapi juga hemisfer kontralateral, subkortikal dan regio spinal. (Alia C et al., 2017)

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)



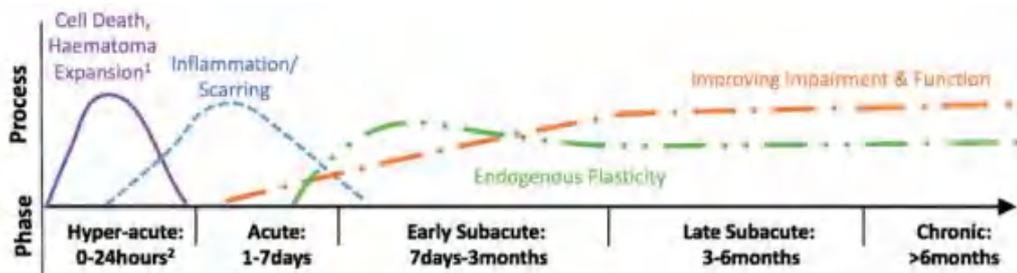
Neuroplastisitas adalah proses yang melibatkan perubahan struktural dan fungsional adaptif pada otak yang dianggap sebagai proses

pemulihan utama. Neuroplastisitas dapat didefinisikan sebagai kemampuan sistem saraf untuk mengubah aktivitasnya sebagai respons terhadap rangsangan intrinsik atau ekstrinsik dengan mengatur ulang struktur, fungsi, atau koneksinya. 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)

Pada Gambar 1 dijelaskan waktu (jam, hari, bulan) dari beberapa proses biologis penting dalam stroke iskemik dan stroke hemoragik, istilah yang dipakai adalah (hiperakut, akut, dini dan subakut akhir, kronis) pada enam bulan pertama pasca stroke dan seterusnya. Pemahaman saat ini tentang proses perbaikan otak menunjukkan bahwa sebagian besar pemulihan perilaku, dan perubahan yang cepat terjadi pada minggu-minggu hingga bulan-bulan pertama pasca stroke bagi kebanyakan orang. Waktu ini mewakili target pengobatan yang penting untuk memaksimalkan potensi intervensi restoratif.



Konvensi yang diusulkan untuk penelitian pemulihan adalah bahwa pengobatan yang dimulai dalam waktu seminggu setelah timbulnya stroke harus digolongkan sebagai "akut." Secara relatif, hanya sedikit percobaan pemulihan yang memulai perawatan restoratif dalam fase pasca stroke ini. Minggu pertama hingga bulan pertama pasca stroke (akut dan awal subakut) merupakan masa kritis bagi plastisitas saraf dan harus menjadi target uji coba pemulihan. (Bernhardt et al., 2017)



Gambar 1. Waktu penting pasca stroke terkait pemulihan (Bernhardt et al., 2017)

Berbagai macam metode rehabilitasi pasca stroke yang digunakan untuk perbaikan motorik telah diciptakan berdasarkan teori neuroplastisitas. Terdapat dua mekanisme neuroplastisitas antara lain: 1) plastisitas homeostatik: Pada tipe plastisitas ini aktivasi sinaps terlihat dari pelepasan presinaps dan respons post sinaps terhadap neurotransmitter sehingga dapat memperbaiki aktivitas sinaptik.

Neuroplastisitas dapat dilihat sebagai sebuah istilah umum yang mengacu pada kemampuan otak untuk memodifikasi, mengubah, dan mengadaptasi baik struktur maupun fungsi sepanjang hidup dan sebagai respons terhadap pengalaman. Sama seperti perbedaan individu yang berkontribusi pada variabilitas yang diamati dalam struktur dan fungsi otak, mekanisme neuroplastisitas juga menunjukkan variabilitas yang signifikan antar individu. Memang, semakin banyak penelitian terbaru menunjukkan bahwa aturan dan mekanisme yang mengatur plastisitas kortikal lebih

si daripada yang diperkirakan sebelumnya. (Voss P 2017)

ada beberapa hari (biasanya hari pertama sampai dengan hari ke-1 onset) atau minggu pertama setelah stroke, pola normal aktivitas



sinaps pada daerah penumbra dan beberapa struktur yang terkait di dalamnya telah terputus. Aktivitas yang berkurang ini dapat terjadi akibat hilangnya input dari jaringan yang mengalami infark. Beberapa neurotransmitter yang berperan pada efikasi sinaps adalah *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) yang berperan meningkatkan insersi  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) sehingga meningkatkan aktivitas sinaps. (Endres M et al, 2008). Plastisitas Hebbian; Mekanisme Hebbian menyebabkan perubahan aktivitas yang berhubungan dengan penguatan sinaps untuk model learning dan memori. Latihan spesifik berfokus pada latihan rehabilitasi dapat menghasilkan perbaikan fungsional dan rewiring. Mekanisme hebbian dapat terlihat pada 7-10 hari setelah onset stroke, dan potensasinya memicu sirkuit otak untuk melakukan perbaikan. (Murphy et al, 2009)

### **2.3. Hubungan CIMT terhadap reorganisasi dan plastisitas neuron pada pasien stroke iskemik**

*Constraint-Induced Movement Therapy* (CIMT) adalah perawatan rehabilitasi neurologis yang dirancang untuk meningkatkan fungsi motorik ekstremitas atas setelah stroke. Dasar dari CIMT adalah memperbaiki fungsi anggota tubuh yang terkena stroke dengan membatasi penggunaan anggota tubuh yang sehat dan memaksa penggunaan bagian tubuh yang sakit. (Wang D et al 2022). Teknik ini bertujuan untuk mengintegrasikan kembali lengan yang sakit dalam kinerja aktivitas kehidupan sehari-hari. (Ballester, B.R., Maier, M., San Segundo Mozo, R.M. et al. 2016)

Meningkatkan fungsi neurologis telah menjadi fokus utama penelitian terbaru tentang CIMT dalam meningkatkan fungsi pasca stroke. Dikatakan bahwa CIMT dapat mendorong pemulihan fungsi motorik pada ekstremitas atas yang terluka setelah stroke dengan meningkatkan transmisi sinaptik mediasi AMPAR di hemisfer iskemik. Tim yang sama juga menemukan bahwa CIMT dapat meningkatkan plastisitas dendrit dan duri di korteks sensorimotor ipsilateral dan kontralateral dan



meningkatkan ekspresi GluR2 di sinapsis korteks sensorimotor ipsilateral. mekanisme CIMT yang diketahui dalam rekonstruksi fungsi neurologis pasca stroke terutama mencakup peningkatan jumlah sinapsis, peningkatan arborisasi dendritik di korteks motorik, dan perubahan faktor neurotropik. (Wang D et al 2022)

Angiogenesis pasca stroke merupakan langkah penting dalam rekonstruksi fungsional. Dikatakan bahwa CIMT mempromosikan neurogenesis dan angiogenesis dengan meningkatkan ekspresi faktor-1 $\alpha$  yang diinduksi hipoksia endogen dan faktor pertumbuhan endotel vaskular dan akhirnya menginduksi pelindung saraf dan pemulihan fungsional setelah iskemia serebral. CIMT menghasilkan angiogenesis, regenerasi saraf, dan pemulihan fungsi saraf yang lebih baik pada 4 minggu setelah iskemia/reperfusi serebral. Hasil ini menunjukkan bahwa angiogenesis memainkan peran penting dalam mempromosikan rehabilitasi pasca stroke oleh CIMT. (Wang D et al 2022)

Untuk mencapai tujuan ini, CIMT mengusulkan untuk membatasi pergerakan lengan pasien yang sehat selama sekitar 90% dari jam bangun pasien, yang secara fisik memaksa penggunaan lengan yang sakit selama melakukan aktivitas sehari-hari. (Ballester, B.R., Maier, M., San Segundo Mozo, R.M. et al. 2016)

Protokol asli *Constraint-induced movement therapy* (CIMT) berisi tiga komponen atau 'paket pengobatan': (1) latihan intensif bertahap pada ekstremitas atas yang paretik ditujukan untuk meningkatkan penggunaan spesifik ekstremitas yang terkena hingga 6 jam sehari selama 2 minggu (Gambar 5); (2) membatasi atau FU (*forced use*) dari ekstremitas atas non-paretic dengan mitt untuk meningkatkan penggunaan ekstremitas yang bermasalah selama 90% dari jam bangun; dan (3) *adherence-enhancing behavioral methods* yang dirancang untuk mentransfer manfaat yang



terjadi dalam parameter klinis atau laboratorium ke lingkungan nyata. Dengan demikian, CIMT menggunakan teknik pelatihan operan erapkan dalam konteks kedokteran rehabilitasi, sementara FU

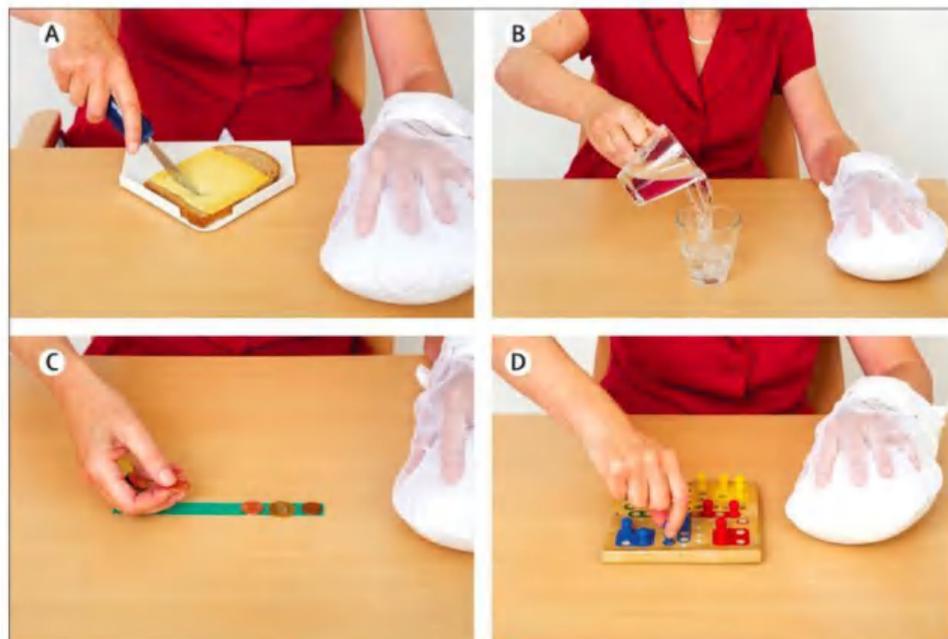
tidak bergantung pada pengkondisian apa pun. Sejak diperkenalkan, bukti pertama dari konsep CIMT asli diselidiki pada 9 pasien stroke kronis oleh Edward Taub dan rekan. Temuan positif mereka mengenai fungsi motorik, ketangkasan dan penggunaan lengan tangan dalam kehidupan sehari-hari kemudian direplikasi dalam uji coba multisenter dari 222 pasien stroke. Uji coba oleh kelompok penelitian lain telah menerapkan bentuk "dimodifikasi" CIMT (mCIMT) yang bervariasi dalam dosis, waktu dan komposisi terapi. Sesi pengobatan untuk mCIMT bervariasi dari 30 menit hingga 6 jam sehari, dan dari 2 hingga 7 sesi seminggu, selama 2 hingga 12 minggu. (Kwakkel, 2015)

CIMT yang dimodifikasi (mCIMT) meningkatkan regulasi ekspresi reseptor ionotropik glutamat subunit AMPA tipe 3 di hippocampus dan menurunkan regulasi ekspresi gen reseptor adrenergik  $\beta 3$  Adrb3 dan reseptor arginin vasopresin 1A. Selain itu, mereka juga menemukan bahwa mCIMT secara efektif mengurangi kandungan glutamat di hippocampus kontralateral (Wang D et al 2022)

Peningkatan pemahaman tentang dasar biologis untuk neuroplastisitas dalam terapi CIMT dapat diperoleh melalui kontrol ketat pendekatan studi dan melalui evaluasi perubahan pengobatan dengan lebih dari satu modalitas pada pasien yang sama secara bersamaan. Teknik pencitraan otak struktural kuantitatif baru memungkinkan pengukuran perubahan morfologis setelah terapi CI untuk menguji hipotesis perekrutan otak regional dalam terapi yang bergantung pada penggunaan sambil menghindari variabilitas pencitraan fungsional dan teknik pemetaan serta kesulitan dan asumsi yang dipaksakan dengan memerlukan gerakan tungkai aktif selama pemindaian. (Mark VW, et al. 2006).



Pengamatan lebih lanjut menunjukkan bahwa peningkatan yang diperkenalkan oleh CIMT terutama didasarkan pada pembelajaran untuk mengoptimalkan penggunaan efektor akhir yang utuh (yaitu, strategi kompensasi). Temuan ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan neuroplastisitas kortikal yang dilihat berdasarkan oleh TMS (*Transcranial Magnetic Stimulation*) dan fMRI (*Functional Magnetic Resonance Imaging*) dalam fase subakut dan pasca stroke kronis. Dalam sebuah studi terdahulu menunjukkan CIMT menghasilkan peningkatan sekitar 50% dalam penggunaannya dari ekstremitas yang lebih terpengaruh pada pasien stroke kronis dengan defisit motorik ringan hingga sedang. (Kwakkel, 2015)



Gambar 2. *Constraint-induced movement therapy* (CIMT). Ilustrasi latihan berorientasi tugas dengan tungkai paretic dalam sesi *Constrained Induced Movement Therapy session*. Penggunaan anggota tubuh yang tidak terkena dibatasi oleh sarung tangan empuk

#### 2.4. Peran Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

ada pasien Stroke Iskemik

adalah satu intervensi yang diusulkan untuk meningkatkan pemulihan dengan menginduksi fenomena neuromodulasi yang didasarkan



pada metode stimulasi otak noninvasif. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) adalah alat stimulasi otak non-invasif tanpa rasa sakit yang digunakan untuk memodulasi rangsangan kortikal di tempat stimulasi dan secara transsinaptik di tempat yang lebih jauh. Parameter stimulasi, terutama frekuensi, mempengaruhi efek modulasinya dalam hal eksitasi atau inhibisi yang dihasilkan. rTMS frekuensi rendah ( $\leq 1$  Hz) secara umum digunakan untuk menurunkan eksitabilitas kortikal, sedangkan rTMS frekuensi tinggi (sering didefinisikan sebagai  $\geq 3$  Hz) digunakan untuk meningkatkan eksitabilitas. *Theta Burst Stimulation* (TBS) adalah bentuk rTMS berpola yang juga dapat menyeimbangkan kembali eksitabilitas baik dengan meningkatkan (TBS intermiten) atau dengan menurunkannya (TBS kontinu) (Dionísio *et al.*, 2018; Fisticaro *et al.*, 2019).

Mekanisme aksi rTMS yang paling luas adalah efek pada perubahan fungsional pada sinapsis, terutama potensiasi jangka panjang dan depresi jangka panjang. Potensiasi jangka panjang dihasilkan oleh stimulasi frekuensi tinggi (5–20 Hz), sedangkan depresi jangka panjang dihasilkan oleh perlakuan frekuensi rendah (1 Hz). Mekanisme presinaptik dan pascasinaps terlibat dalam induksi potensiasi dan depresi jangka panjang, yang menyebabkan depolarisasi neuron dan aktivasi reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) dan saluran kalsium yang bergantung tegangan, yang menyebabkan masuknya ion kalsium ke dalam interior sel. Tingkat ion kalsium mengatur aktivitas protein kinase, seperti  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII), protein kinase A (PKA), protein kinase C (PKC), dan fosfatase, yang pada gilirannya mengontrol fungsi reseptor dan protein lainnya. Pembentukan plastisitas melibatkan perubahan postsinaptik dalam fosforilasi reseptor neurotransmitter, transpor sinaptik reseptor  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4- isoxazolepropionic acid (AMPA), dan pengelompokan reseptor dalam membran postsinaptik.

yang sangat penting dalam fase akhir potensiasi dan depresi jangka panjang dimainkan oleh sintesis protein baru, yang sebagian mungkin dekat sinapsis (Starosta 2022).



Sifat neurorestoratif dari TMS tidak hanya terkait dengan efek seperti potensiasi dan depresi jangka Panjang tetapi juga untuk memodulasi rangsangan neuronal dari neuron penghambat dan potensial membran. Selanjutnya, stimulasi TMS mengatur rangsangan komponen *white matter*, termasuk astrosit yang memodulasi sirkuit saraf dan peka terhadap aktivitas saraf. Selain itu, Ca<sup>2+</sup>terlibat dalam interaksi neuron dan astrosit di sinaps

*Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* adalah faktor kunci yang terlibat dalam neuroplastisitas; ia memiliki afinitas untuk reseptor TrkB dan mengaktifkan PI3K/Akt, PLC $\gamma$  Ras/ MAPK, dan jalur pensinyalan GTPase. Aksinya terkait dengan efek pada kerucut pertumbuhan neurit di ganglia simpatik sebagai kemoatraktan. Bersama dengan chemorepellents, ini menentukan persarafan yang tepat dari situs target]. Bergantung pada BDNF adalah, antara lain, serat mekanoreseptor asenden, sel ganglion retina, dan neuron hippocampal. BDNF terlibat dalam sinaptogenesis antara neuron motorik dan serat aferen Ia di dalam sumsum tulang belakang. BDNF juga meningkatkan pergantian serotonin dan memengaruhi fungsi neuron serotonergik SSP. Selain itu, meningkatkan tingkat norepinefrin dalam jaringan dan juga dapat bertindak sebagai neuromodulator transmisi sinaptik dan mempengaruhi neuron glutaminergik dan GABAergik (Starosta 2022).

rTMS telah dilaporkan sebagai prosedur yang aman untuk rehabilitasi klinis pasien stroke. Suatu studi dengan memasukkan 1725 pasien, dimana total 22 orang melaporkan hanya efek samping sementara dan minimal, yaitu, pusing ringan, ketidaknyamanan di tempat stimulasi, dan sakit kepala ringan (Dionísio *et al.*, 2018).

Studi yang lebih baru menunjukkan paparan jangka panjang dengan TMS memiliki efek peningkatan regenerasi jalur saraf otak. Sebelumnya disimpulkan bahwa TMS hanya mempengaruhi perubahan jangka pendek



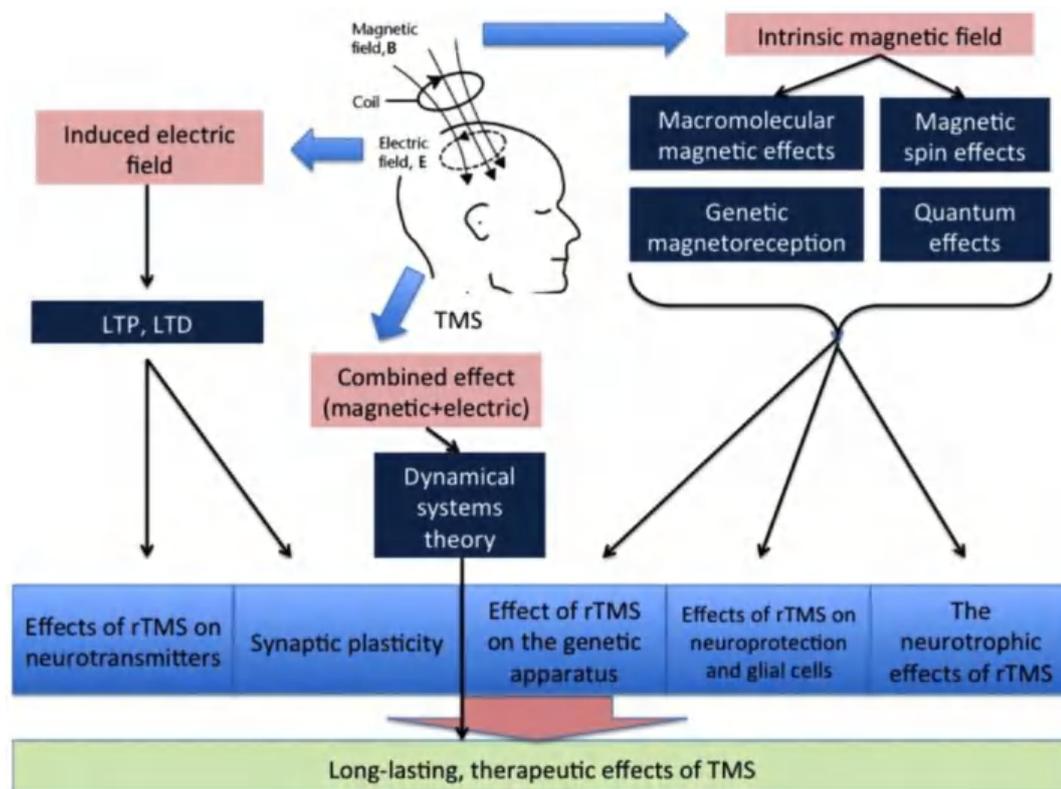
ur saraf dan neuroplastisitas yang terkait dengannya tidak akan lama. Namun, studi yang terbaru menunjukkan bahwa stimulasi k transkraniat, jika diberikan dalam frekuensi tinggi dan sesi

berulang akan menyebabkan perubahan jangka panjang dalam koneksi saraf dan memiliki aplikasi definitif di bidang neuroplastisitas. Karena TMS menargetkan area otak tertentu tanpa menjadi invasif, TMS digunakan untuk menargetkan area yang rusak untuk melihat peningkatan koneksi jalur saraf serta regenerasi. Dalam beberapa penelitian pada hewan, telah menunjukkan peningkatan penyerapan protein tertentu yang terkait dengan pertumbuhan sel di otak (RTMSCENTRE, 2019).

Defisit fungsi motorik terutama unilateral dan berhubungan dengan lokasi dan tingkat keparahan kerusakan otak. Neuroplastisitas adalah proses kunci dalam pembelajaran kembali fungsi motorik. Korteks motor adalah target medan magnet berdenyut yang diterapkan oleh TMS, yang meningkatkan metabolisme otak dan aktivitas saraf-sinaptik. Perawatan dengan rTMS melibatkan aplikasi berulang dari impuls magnetik tunggal, transkranial, intensitas tinggi untuk secara tepat menstimulasi area otak yang sesuai—neuron depolarisasi dan mengaktifkan potensi aksi rangsang, yang menghambat/ menggairahkan neuron kortikal. Efek rangsang diperoleh dengan menggunakan frekuensi tinggi (>3 Hz) rTMS (HF-rTMS), dan penghambatan dengan frekuensi rendah (<3 Hz) rTMS (LF-rTMS). Stimulasi magnetik transkranial berulang (RTM) adalah alat potensial untuk pengobatan disfungsi motorik pasca stroke (Starosta 2022).

Sebuah studi menunjukkan bahwa rTMS dapat menginduksi perubahan neuroplastik, terutama dalam ketebalan kortikal, terlepas dari respons pengobatan. Dalam studi ini juga menemukan perubahan longitudinal dalam volume amigdala pada pria. Sehingga disimpulkan bahwa agar efek klinis mengikuti efek neuroplastik, diperlukan pengobatan RTM yang lebih intensif (Dalhuisen, I., Ackermans, E., Martens, L. et al. 2021)





Gambar 3: Gambaran Cara Kerja rTMS di Otak (Cheryakov et al, 2015)

Situs stimulasi yang paling umum adalah korteks motorik primer (M1), yang menghasilkan *motor evoked potentials* (MEPs) yang direkam dari otot kontralateral melalui elektroda elektromiografi permukaan. Intensitas TMS, diukur sebagai persentase dari output maksimal stimulator, disesuaikan untuk setiap pasien berdasarkan *motor threshold* (MT) dari rangsangan. *Resting* MT (rMT) ditemukan ketika otot target dalam keadaan istirahat, didefinisikan sebagai intensitas minimal stimulasi M1 yang diperlukan untuk memperoleh respons elektromiografi dengan amplitudo puncak ke puncak  $> 50 \mu\text{V}$  dalam setidaknya 5 dari 10 kali percobaan berturut-turut (Fisicaro et al., 2019).

Setelah stimulasi, peningkatan eksitabilitas hemisfer yang memiliki lesi dan/atau penurunan overaktivitas hemisfer non-lesi diamati. Penelitian ini memberikan bukti peran TMS dalam memulihkan keseimbangan antara aktivitas hemisfer otak. Namun, perubahan



rangsangan tidak selalu berkorelasi dengan peningkatan fungsional, seperti yang dilaporkan dalam literatur. Namun demikian, sebagian besar penelitian mendukung potensi teknik ini dalam meningkatkan fungsi motorik pada pasien stroke (Dionísio *et al.*, 2018).

### 2.3. Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity

Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity (FMA-UE) adalah skala pengukuran gangguan sensorimotor spesifik terhadap penderita stroke berbasis performa yang digunakan secara luas dalam mengevaluasi pasien stroke. Skala ini dirancang untuk menilai aktivitas refleks, kontrol gerakan dan kekuatan otot pada ekstremitas atas orang dengan hemiplegia pasca stroke. Skala telah digunakan secara luas sebagai ukuran hasil dalam uji coba rehabilitasi dan untuk mencatat pemulihan pasca stroke, khususnya di Amerika Serikat (Singer, 2017).

Sistem penilaian FMA adalah skala yang mengukur *impairment* berbasis performa yang spesifik untuk stroke yang banyak digunakan dan sangat direkomendasikan. FMA mengukur *impairment* pada skala ordinal 3 poin, yaitu 0 (tidak dapat melakukan), 1 (melakukan sebagian), dan 2 (melakukan sepenuhnya). Semakin tinggi skor, semakin rendah *impairment* yang terjadi. Total kemungkinan skor adalah 226. Skor dibagi di antara lima domain yaitu: (Sylaja *et al.*, 2013)

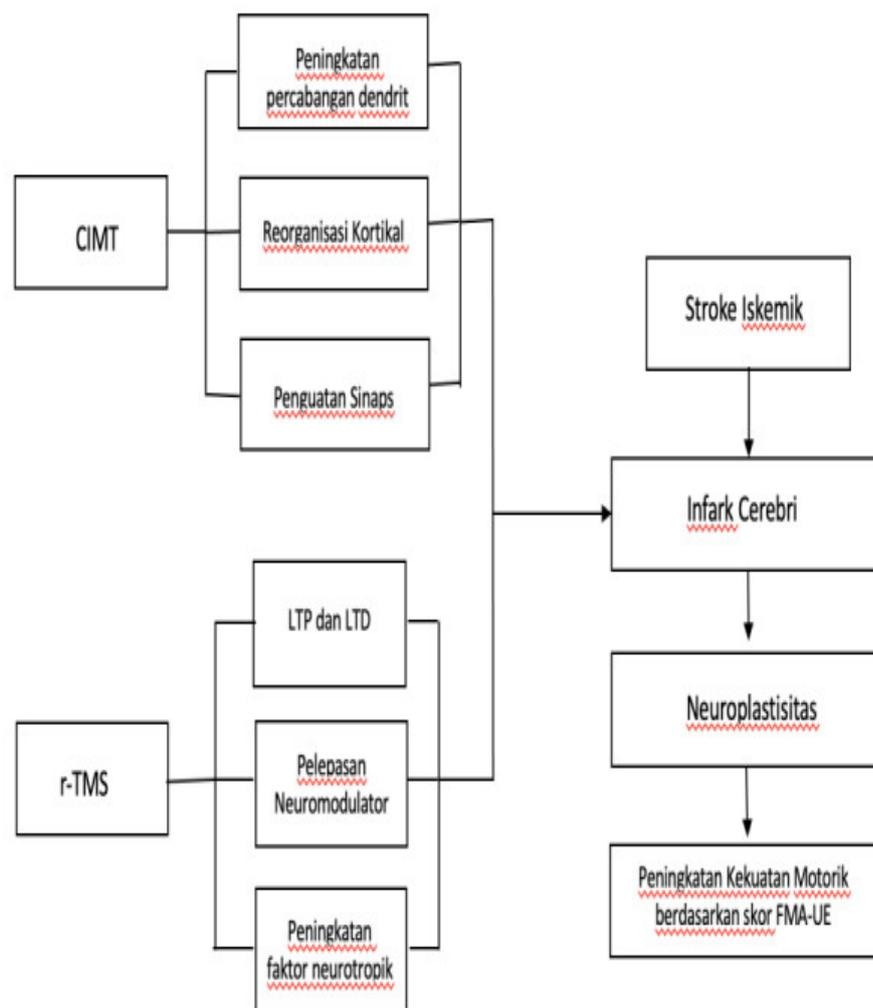
- Fungsi motorik (skor maksimal ekstremitas atas: 66, skor maksimal ekstremitas bawah: 34)
- Sensasi (Skor Maks 24)
- Pasif ROM (skor Maks 44)
- Nyeri Sendi (Skor Maks 44)

Berbagai data telah didapatkan untuk menilai perbedaan penting secara klinis minimal untuk skala FKA-UE. Perubahan antara 4 dan 7 poin stroke kronis, dan 9 hingga 10 poin pada stroke subakut dianggap an secara klinis. Pada sebuah studi yang bertujuan untuk tukan skor cut-off optimal untuk skala FMA-UE mengenai prediksi

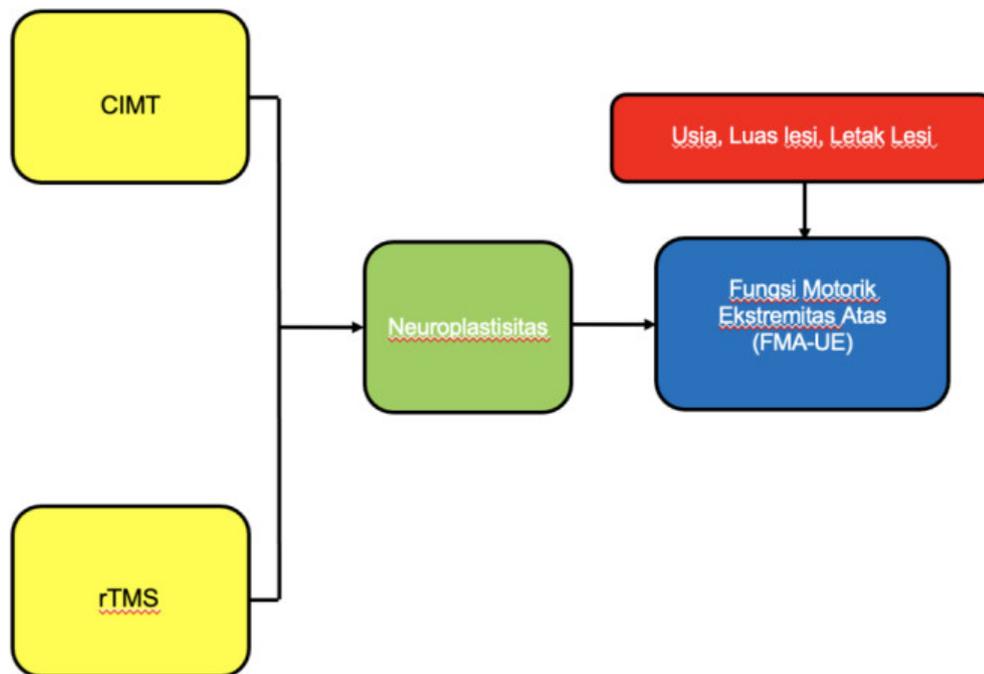


kapasitas ekstremitas atas pada 6 bulan pasca stroke dilaporkan bahwa skorSkala FMA-UE <31 berhubungan dengan kapasitas ekstremitas atas “no to poor”, sementara 32 hingga 47 mewakili “*limited capacity*”, 48 hingga 52 mewakili “*notable capacity*” dan 53 hingga 66 mewakili kapasitas ekstremitasatas “penuh” (Singer, 2017)

## 2.4. Kerangka Teori



## 2.5. Kerangka Konsep



Keterangan :

-  : Variabel Independen
-  : Variabel Dependen
-  : Variabel Antara
-  : Variabel Bebas

