

**KARYA AKHIR**

**PENGARUH *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION*  
TERHADAP PERUBAHAN RASIO DELTA THETA ALFA BETA  
(DTABR) DAN FUNGSI MOTORIK PASIEN STROKE ISKEMIK**

***EFFECT OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION  
ON CHANGES IN DELTA THETA ALFA BETA RATIO (DTABR) AND  
MOTOR FUNCTION IN ISKEMIC STROKE PATIENTS***

**Willy Candra**



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

**2022**

**PENGARUH *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION*  
TERHADAP PERUBAHAN RASIO DELTA THETA ALFA BETA  
(DTABR) DAN FUNGSI MOTORIK PASIEN STROKE ISKEMIK**

**KARYA AKHIR**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan

**WILLY CANDRA**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI NEUROLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDIN  
MAKASSAR  
2022**

**KARYA AKHIR**

**PENGARUH REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION TERHADAP  
PERUBAHAN RASIO DELTA THETA ALFA BETA (DTABR) DAN FUNGSI MOTORIK  
PASIEEN STROKE ISKEMIK**

Disusun dan diajukan oleh :

**WILLY CANDRA**

Nomor Pokok : C155172008

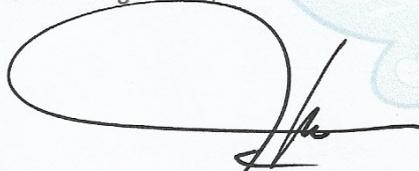
Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 23 Februari 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui  
Komisi penasehat,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Jumraini Tammase, Sp.S(K)  
NIP. 19680723 200003 2 001

Ketua Program Studi



Dr. Muhammad Akbar, Sp.S(K),DFM  
NIP. 19620921 198811 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed  
NIP. 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Willy Candra

No. Mahasiswa : C155172008

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul Pengaruh *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* terhadap Perubahan Rasio Delta Theta Alfa Beta (dtabr) dan Fungsi Motorik Pasien Stroke Iskemik adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya gunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Februari 2022

Yang menyatakan,



Willy Candra

## **KATA PENGANTAR**

Puji dan syukur penulis haturkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkah dan rahmat yang diberikan kepada saya selaku penulis sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan dan kerja sama dari berbagai pihak yang telah memberikan semangat, bimbingan, ide-ide, serta bantuan moril maupun materil. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada segenap pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung.

Pertama-tama, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada Ibu tercinta Tjeng Po Siu yang tanpa henti memberikan cinta, kasih sayang, doa restu, dorongan semangat, kesabaran dan dukungannya selama ini. Tak lupa pula kepada tante saya Tjeng Po Teng yang senantiasa memberikan doa dan dukungan tanpa henti kepada penulis, serta seluruh keluarga besar yang juga selalu mendoakan penulis selama masa pendidikan ini. Semoga penulis dapat menjadi kebanggaan kepada keluarga, dan senantiasa melakukan yang terbaik dalam hal apapun.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai ketua komisi penasihat sekaligus

Ketua Departemen Neurologi FK UNHAS periode 2019 – 2023, kepada Dr. dr. Jumraini Tammasse Sp.S(K) sebagai anggota komisi penasihat dan sebagai pembimbing akademik, serta kepada dr. Muhammad Akbar, Ph.D, SpS(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi FK UNHAS periode 2019 – 2023 dan sebagai penguji, atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga selesainya tesis ini.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan setinggi-tingginya kepada tim penguji : Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K) dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin MKM, yang telah memberikan penilaian dan masukan yang sangat berharga dalam penyelesaian tesis ini.

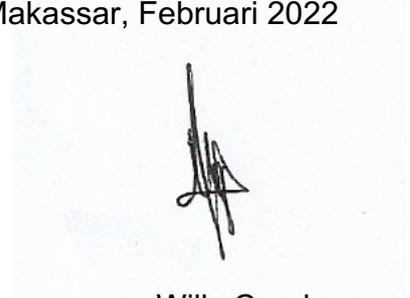
Tak lupa pula penulis menghaturkan terima kasih sebesar-besarnya kepada guru-guru dan supervisor tercinta : Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); dr. Susi Aulina, Sp.S(K), dr. Louis Kwandou, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); dr. Andi Weri Sompas, Sp.S(K); dr. Moch. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K); dr. Citra Rosyidah, M.Kes, Sp.S(K); dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FINA, FIPM; dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S(K) dan dr. Nurussyariah Hammado, Sp.N(K)

yang telah dengan tulus ikhlas senantiasa memberikan bimbingan dan petunjuk kepada penulis selama masa pendidikan dan tesis ini.

Terima kasih kepada sejawat residen teman seperjuangan sejak awal masuk hingga selesai pendidikan periode Januari 2018, (dr. Ade Sofiyani, dr. Mustikayani Asrum, dr. Wa Ode Syakinah, dr. Andi Israyanti Mawardi, dr. Candra Arisandi, dr. Edo Febrian Ananda, dr. Denise Dewanto Setiawan, dr. Ahmad Zaki dan dr. Rudi Hermawan). Terima kasih kepada teman-teman sejawat residen Neurologi FK UNHAS atas bantuannya selama penulis menjalani masa pendidikan. Terima kasih Terima kasih juga kepada Staf Departemen Neurologi FK UNHAS, Pak Isdar Ronta, Ibu I Masse, S.E., Kak Syukur dan Kak Arfan yang setiap saat tanpa pamrih senantiasa membantu dalam hal administrasi maupun fasilitas perpustakaan, penyelesaian tesis ini serta bantuan-bantuan lain selama masa pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu. Penulis juga berterima kasih kepada semua partisipan yang telah memberikan persetujuannya dalam penelitian ini. Terima kasih kepada teknisi laboratorium RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo atas bantuannya.

Akhir kata kepada segala pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan ini, dengan segala kerendahan hati dan penuh syukur, penulis mengucapkan terima kasih.

Makassar, Februari 2022



Willy Candra

## ABSTRAK

**Willy Candra.** Pengaruh *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* terhadap Perubahan Rasio Delta Theta Alfa Beta (DTABR) dan Fungsi Motorik Pasien Stroke Iskemik (Dibimbing oleh **Andi Kurnia Bintang, Jumraini Tammasse, Muhammad Akbar, Audry Devisanty Wuysang dan Andi Alfian Zainuddin**).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* terhadap perubahan DTABR dan fungsi motorik pada pasien stroke iskemik.

Metode penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental dengan desain *pre-test post-test control group*. Penelitian dilaksanakan di Poli Rawat Jalan Neurologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo. Sampel penelitian sebanyak 30 orang yang dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok perlakuan berjumlah 15 orang yang akan mendapat terapi standar dan rTMS. Kelompok kontrol berjumlah 15 orang yang hanya mendapatkan terapi standar stroke. Pemberian rTMS menggunakan kombinasi frekuensi tinggi (10 Hz) dan frekuensi rendah (1 Hz), waktu pemberian 32 menit perkali sebanyak 10 kali dengan 5 hari berturut-turut jeda 2 hari dilanjutkan 5 hari lagi. Perekaman elektroencefalogram (EEG) dilakukan sebanyak 2 kali yaitu saat awal (Hari-2) dan setelah intervensi (Hari-14), hasil EEG akan di konversi menjadi *quantitative electroencefalogram* (qEEG) menggunakan software neurosoft, kemudian peneliti menghitung skor DTABR sebelum dan setelah intervensi pada elektroda EEG Cz, C3, C4, Pz, P3, P4 dan DTABRtotal. Penilaian skor motorik menggunakan *Fugl Mayer Assesment* (FMA) dilakukan sebanyak 2 kali yaitu saat awal dan setelah intervensi, Setelah itu peneliti akan membandingkan perbedaan selisih skor DTABR dan FMA pada kedua kelompok tersebut.

Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok perlakuan didapatkan perbedaan yang bermakna DTABR pada elektroda EEG Cz ( $p=0,011$ ), C3 ( $p=0,002$ ), C4 ( $p=0,001$ ), Pz ( $p=0,001$ ), P3 ( $p=0,011$ ), P4 ( $p=0,001$ ) dan DTABRtotal ( $p=0,001$ ) dan juga didapatkan perbaikan motorik yang bermakna pada ekstremitas atas dan bawah menggunakan FMA dengan  $p = 0,001$ . Pada kelompok kontrol didapatkan perbedaan yang bermakna DTABR pada elektroda Pz ( $p=0,017$ ), P4 ( $p=0,001$ ) dan juga didapatkan perbaikan motorik yang bermakna pada ekstremitas atas dan bawah menggunakan FMA dengan  $p = 0,001$ . Dengan uji mann-whitney U, terdapat penurunan DTABR yang lebih besar pada kelompok perlakuan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol pada Cz ( $p=0,009$ ), C3 ( $p=0,015$ ), C4 ( $p=0,001$ ), Pz ( $p=0,005$ ) dan DTABRtotal ( $p=0,003$ ) dan perbaikan motorik lebih tinggi pada kelompok perlakuan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol  $p<0,001$ .

Kata Kunci : Stroke Iskemik, *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*, *Fugl Mayer Assesment*, *Quantitative Electroencefalogram*

## ABSTRACT

**Willy Candra.** Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Changes in Delta Theta Alpha Beta Ratio (DTABR) and Motor Function in Ischemic Stroke Patients (Supervised by **Andi Kurnia Bintang, Jumraini Tammasse, Muhammad Akbar, Audry Devisanty Wuysang and Andi Alfian Zainuddin**).

This study aims to determine the effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on changes in DTABR and motor function in ischemic stroke patients.

The research method used is experimental research with a pre-test post-test control group design. The research was carried out at the Neurology Outpatient Polyclinic, dr. Wahidin Sudirohusodo. The research sample consisted of 30 people who were divided into two groups. The treatment group consisted of 15 people who would receive standard therapy and rTMS. The control group consisted of 15 people who only received standard stroke therapy. The administration of rTMS used a combination of high frequency (10 Hz) and low frequency (1 Hz), the time of administration was 32 minutes 10 times with 5 consecutive days of 2 days interval followed by 5 more days. Electroencephalogram (EEG) recording was done 2 times, namely at the beginning (Day-2) and after the intervention (Day-14), the EEG results would be converted into quantitative electroencephalogram (qEEG) using neurosoft software, then the researchers calculated the DTABR score before and after the intervention. on the EEG electrodes Cz, C3, C4, Pz, P3, P4 and DTABRtotal. Motor score assessment using the Fugl Mayer Assessment (FMA) was carried out 2 times, namely at the beginning and after the intervention. After that, the researchers compared the differences in the DTABR and FMA scores in the two groups.

The results showed that in the treatment group there were significant differences in DTABR on the EEG electrodes Cz ( $p=0.011$ ), C3 ( $p=0.002$ ), C4 ( $p=0.001$ ), Pz ( $p=0.001$ ), P3 ( $p=0.011$ ), P4 ( $p=0.001$ ) and DTABRtotal ( $p=0.001$ ) and also found significant motor improvement in the upper and lower extremities using AMF with  $p = 0.001$ . In the control group, there was a significant difference in DTABR at the Pz ( $p=0.017$ ), P4 ( $p=0.001$ ) electrodes and a significant motor improvement in the upper and lower extremities using AMF with  $p = 0.001$ . With the Mann-Whitney U test, there was a greater decrease in DTABR in the treatment group when compared to the control group at Cz ( $p=0.009$ ), C3 ( $p=0.015$ ), C4 ( $p=0.001$ ), Pz ( $p=0.005$ ) and Total DTABR ( $p=0.003$ ) and motor improvement were higher in the treatment group when compared to the control group  $p<0.001$ .

Keywords : Ischemic Stroke, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Fugl Mayer Assesment, Quantitative Electroencephalogram

## DAFTAR ISI

DAFTAR ISI .....	ii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	16
BAB I .....	17
PENDAHULUAN .....	17
1.1 Latar Belakang .....	17
1.2 Rumusan Masalah .....	22
1.3 Tujuan Penelitian.....	22
1.3.1 Tujuan Umum .....	22
1.3.2 Tujuan Khusus .....	22
1.4 Manfaat Penelitian .....	24
1.5 Hipotesis Penelitian.....	24
BAB II .....	26
TINJAUAN PUSTAKA .....	26
2.1 Stroke Iskemik .....	26
2.1.1. Patogenesis Stroke Iskemik .....	26
2.1.2. Plastisitas Jaringan Otak Setelah Iskemia.....	28
2.2 Transcranial Magnetic Stimulation.....	32
2.2.1. <i>Transcranial Magnetic Stimulation</i> dan Plastisitas Jaringan Otak .....	34
2.2.2. repetitive Transcranial Magnetic Stimulation dan Gelombang Otak ..	35
2.3. Rekaman EEG dan qEEG .....	36
2.3.1. Gelombang Otak .....	40
2.3.2. Hubungan gelombang otak, stroke dan pergerakan.....	43
2.4 Fugl-Meyer Assesment .....	48
2.5 Kerangka Teori.....	50
2.6 Kerangka Konsep .....	50
BAB III .....	51
METODE PENELITIAN.....	51
3.1. Desain Penelitian .....	51

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	51
3.3. Subjek Penelitian .....	51
3.3.1. Populasi Penelitian.....	51
3.3.2. Sampel Penelitian .....	51
3.3.3. Kriteria Inklusi.....	52
3.3.4. Kriteria eksklusi.....	52
3.3.5. Kriteria Drop Out.....	53
3.3.6. Perkiraan Besar Sampel .....	53
3.4. Cara Pengumpulan Data.....	54
3.4.1. Alat dan Bahan .....	54
3.4.2. Cara kerja.....	54
3.5. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	57
3.6 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	58
3.7 Analisis Data dan Uji Statistik .....	62
3.8 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	62
3.9. Alur Penelitian .....	63
BAB IV .....	64
HASIL PENELITIAN.....	64
BAB V .....	72
PEMBAHASAN .....	72
BAB VI.....	83
SIMPULAN DAN SARAN .....	83
A. Simpulan .....	83
DAFTAR PUSTAKA.....	84

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Amplitudo vs Power .....	39
Gambar 2. Z-Scores .....	40
Gambar 3. Skala fugl-meyer .....	49

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hubungan CBF dengan Gelombang otak .....	47
Tabel 2. Data Demografi Sampel Penelitian .....	64
Tabel 3. Hasil Uji DTABR Kelompok Perlakuan dan Kontrol.....	66
Tabel 4. Skor DTABR Sebelum dan Setelah terapi.....	67
Tabel 5. Hasil uji Perbandingan Skor DTABR Kelompok Perlakuan dan Kontrol .....	68
Tabel 6. Hasil Uji FMA Perlakuan dan Kontrol .....	69
Tabel 7. Skor FMA Sebelum dan Setelah terapi .....	69
Tabel 8. Hasil Uji Perbandingan Skor FMA Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol ...	70
Tabel 9. Hasil Uji Perbandingan Skor FMA-UE dan FMA-LE Pada kelompok Perlakuan dan Kontrol .....	70

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Rekomendasi Etik .....	94
Lampiran 2. Instrumen Fugl Mayer Assesment .....	94
Lampiran 3. Data Mentah .....	102
Lampiran 4. Deskripsi Statistik .....	110

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
rTMS	<i>repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i>
HF-rTMS	<i>High Frequency- repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i>
LF-rTMS	<i>Low Frequency- repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i>
DTABR	Rasio $(\Delta + \Theta) / (\alpha + \beta)$
FMA	<i>Fugl Mayer Assesment Test</i>
FMA-UE	<i>Fugl Mayer Assesment Test-Upper Extremity</i>
FMA-LE	<i>Fugl Mayer Assesment Test-Lower Extremity</i>
EEG	<i>Electroencephalogram</i>
qEEG	<i>Quantitative Electroencephalogram</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Stroke merupakan penyebab kematian ke dua diseluruh dunia setelah penyakit jantung iskemik pada tahun 2019 (WHO, 2020) dan penyebab utama kecacatan jangka panjang di Amerika Serikat (Go et al, 2014). Risiko stroke meningkat seiring bertambahnya usia dan populasi usia  $\geq 65$  tahun diperkirakan akan tumbuh secara signifikan dalam dua dekade mendatang (Ovbiagele et al, 2013). Menurut data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, prevalensi stroke di Indonesia cukup besar yaitu 10.9% per 1000 penduduk. Angka tersebut meningkat jika dibandingkan Riskesdas pada tahun 2013 yaitu sebesar 7%. Prevalensi stroke pada tahun 2018 tertinggi di Kalimantan Timur (14.7%) dan terendah di Provinsi Papua (4.1%) (Kemenkes RI, 2018). Di Amerika Serikat sekitar 87% kasus stroke merupakan stroke iskemik, 10% stroke perdarahan intraserebri dan 3% perdarahan subarachnoid (Benjamin, 2017).

Pada stroke terjadi gangguan struktural dan fungsional. Gangguan struktural pada pasien stroke iskemik disebabkan oleh tidak tercukupinya aliran darah otak ke suatu daerah atau bagian otak. Gangguan struktural ini dapat di bagi menjadi tiga daerah: yang pertama lapisan inti, pada lapisan ini terjadi kematian neuron atau infark, yang kedua daerah penumbra, pada daerah ini sel neuron belum mati namun fungsi sel terhenti, dan yang ketiga adalah daerah normal yaitu daerah sekeliling penumbra (Stroke, 2011). Gangguan struktural ini akan diikuti oleh gangguan fungsional, yang dapat

berupa gangguan motorik, gangguan sensorik, gangguan bahasa, gangguan memori dan gangguan emosi tergantung pada daerah mana terjadinya gangguan vaskular tersebut (NINDS, 2020).

Gangguan fungsional jangka panjang pasien stroke yang paling banyak terjadi adalah kelemahan motorik pada salah satu sisi tubuh (Aqueveque et al, 2017). Kelemahan motorik menimbulkan banyak permasalahan antara lain menyebabkan kesulitan dalam berjalan atau beraktivitas dan dapat menyebabkan pasien menjadi immobilisasi. Immobilisasi dapat menimbulkan nyeri sendi, keterbatasan *range of movement* (ROM), kekakuan sendi, atrofi otot, spasme otot, nyeri bahu, kontraktur fleksi lutut, kelemahan otot dan *footdrop* (Elmasry, 2015). Bahkan disabilitas akibat stroke menimbulkan masalah dibidang ekonomi dan sosial. Kelemahan motorik membuat pasien menjadi tergantung pada orang lain dalam menjalankan kehidupannya sehari-hari.

Untuk mengatasi permasalahan kelemahan motorik ini diperlukan restorasi. Restorasi 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 pasien dirawat dan distabilkan di rumah sakit. Fase subakut (1 minggu - 6 bulan) adalah fase dimana proses rehabilitasi lebih efektif untuk memulihkan fungsi. Pada fase

kronis (setelah 6 bulan), rehabilitasi dimaksudkan 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 kelemahan motorik dapat ditempuh dengan latihan fisik berulang, aktivitas fisik dengan bantuan teknologi seperti penggunaan robot dan *virtual reality*, serta stimulai 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 motorik yang lebih baik daripada bila diberikan sendiri-sendiri (Yang Ya Wen, 2020).

TMS adalah alat terapeutik yang menjanjikan untuk meminimalkan defisit motorik, bicara, kognitif, dan suasana hati. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) bekerja berdasarkan prinsip elektromagnet. Plastisitas sinaps dapat dipengaruhi oleh rTMS melalui beberapa jalur diantaranya menginduksi peningkatan pelepasan neurotransmitter misalnya dopamin, menstimulasi pertumbuhan sel-sel glia dan mencegah kematian sel saraf. Terdapat peningkatan pelepasan neurotransmitter dopamin pada nukleus accumbens setelah perangsangan pada korteks

motorik manusia (Strafella et al, 2003) dan dapat juga mempengaruhi sistem glutamat (Moretti J et al, 2020), pengaktifan dari sistem glutamat ini akan mengaktifasi reseptor NMDA (Huang et al, 2007) yang akan mempengaruhi neuroplastisitas otak. Plastisitas terkait dengan keseimbangan antara penghambatan asam gamma-aminobutirat (GABA) dan eksitasi glutamatnergik di sirkuit intrakortikal (Benali et al, 2008). Stimulasi rTMS juga membantu dalam proses reperfusi dengan cara meningkatkan adenosin trifosfat (ATP) pada striatum dari hemisfer serebri yang mengalami iskemik (Jin Hong et al, 2018). Pemberian rTMS dengan frekuensi eksitasi pada area korteks motorik ipsilateral lesi dapat meningkatkan *cerebral blood flow*, begitu pula bila diberikan inhibisi pada korteks motorik kontralateral terhadap lesi (Vacaloupolus, 2014).

Terdapat peningkatan fungsi motorik ekstremitas atas menggunakan *Fugl-Meyer Assessment* (FMA) setelah diberikan kombinasi frekuensi rendah dan tinggi selama 2 minggu (Long et al, 2018). *Fugl-Meyer Assessment* (FMA) adalah suatu indeks untuk menilai gangguan sensormotor pada individu yang pernah mengalami stroke.

Beberapa alat yang dapat digunakan untuk melihat defisit umum struktural dan fungsional pada otak pasien stroke diantaranya *magnetic resonance spectroscopy* (MRS), *Functional magnetic Resonance Imaging* (fMRI), *elektroencephalography* (EEG) (Angela M et al, 2015). Pada pasien stroke didapatkan rekaman EEG berupa peningkatan gelombang lambat, volume infark juga berhubungan dengan absolut power gelombang delta

(William A J, 2003). Pada pasien stroke sirkulasi anterior didapatkan latar EEG lambat, asimetris. Delta teta alfa beta rasio (DTABR) dan power relatif alfa adalah indeks *Quantitative Electroencephalography* (qEEG) terbaik dalam menentukan *outcome* stroke. DTABR ini berhubungan dengan *cerebral perfusion*, semakin rendah DTABR semakin bagus *cerebral blood flow* dan metabolisme oksigen. *Outcome* motorik yang dinilai menggunakan *modified Ranking Score* (mRS) dan didapatkan hubungan searah antara mRS rendah dengan DTABR yang rendah pula (Bentes et al, 2017). Pasien dengan absolut power alfa tinggi (DAR rendah) bisa lebih menerima untuk mempelajari kembali gerakan, lebih baik dalam menerima terapi, dan dengan demikian qEEG pra-terapi dapat berguna untuk memprediksi hasil rehabilitasi motorik (Trujillo, 2017). Secara umum nilai DTABR dikatakan normal bila  $<1$  (Finnigan, 2013).

Stimulasi rTMS dapat mempengaruhi aktivitas gelombang otak dan hal ini dikaitkan dengan perubahan neuroplastisitas, transmisi saraf, dan aliran darah ke otak. Stimulasi dengan *High Frequency* rTMS (HF-rTMS) ( $>5$  Hz) mengarah pada perubahan aktivitas gelombang alfa dan beta (Thut et al, 2011) dan dengan pemberian frekuensi 10 Hz dapat menurunkan aktifitas delta pada sisi lesi yang kemungkinan berperan dalam perbaikan klinis (He Renhong et al, 2020).

Belum adanya penelitian yang melihat perubahan dinamika gelombang otak dalam hal ini DTABR pada penderita stroke iskemik dengan gangguan motorik setelah diberikan stimulasi rTMS. Oleh karena

itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana perbandingan perubahan DTABR dan perbaikan fungsi motorik pada penderita stroke iskemik setelah diberikan terapi standar dengan kombinasi antara terapi standar stroke dan stimulasi *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* terhadap perubahan DTABR dan perubahan fungsi motorik pada Pasien Paska Stroke Iskemik.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* terhadap perubahan DTABR dan perubahan fungsi motorik pada Pasien Paska Stroke Iskemik.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menghitung rasio delta+theta/alfa+beta (DTABR) pada kelompok kontrol sebelum dan setelah terapi standar stroke.
2. Menghitung rasio delta+theta/alfa+beta (DTABR) pada kelompok perlakuan sebelum dan setelah kombinasi terapi standar stroke dan *repetitive transcranial magnetic stimulation*.
3. Menghitung skor *Fugl-Mayer Assesment Test* pada kelompok kontrol sebelum dan setelah terapi standar stroke.

4. Menghitung skor *Fugl-Mayer Assesment Test* pada kelompok perlakuan sebelum dan setelah kombinasi terapi standar stroke dan *repetitive transcranial magnetic stimulation*
5. Menghitung selisih skor rasio  $\delta + \theta / \alpha + \beta$  (DTABR) pada kelompok kontrol sebelum dan setelah terapi standar stroke.
6. Menghitung selisih skor rasio  $\delta + \theta / \alpha + \beta$  (DTABR) pada kelompok perlakuan sebelum dan setelah kombinasi terapi standar stroke dan *repetitive transcranial magnetic stimulation*.
7. Menghitung selisih skor *Fugl-Mayer Assesment* pada kelompok kontrol sebelum dan setelah terapi standar stroke.
8. Menghitung selisih skor *Fugl-Mayer Assesment Test* pada kelompok perlakuan sebelum dan setelah kombinasi terapi standar stroke dan *repetitive transcranial magnetic stimulation*
9. Membandingkan skor rasio  $\delta - \theta / \alpha - \beta$  (DTABR) pada kelompok terapi standar stroke dengan kelompok kombinasi *repetitive transcranial magnetic stimulation* dan terapi standar stroke.
10. Membandingkan skor *Fugl-Mayer Assesment Test* pada kelompok terapi standar stroke dengan kelompok kombinasi *repetitive transcranial magnetic stimulation* dan terapi standar stroke.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Manfaat teoritis

Penelitian ini akan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap *neuroscience*, khususnya pengaruh *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) terhadap dinamika gelombang otak dan pemulihan fungsi motorik.

2. Manfaat aplikatif

Penelitian ini juga dapat menjadi sumber referensi mengenai pentingnya perekaman gelombang otak untuk pengambilan keputusan terapi menggunakan *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) pada kasus neurologi.

3. Manfaat metodologi

Penelitian ini dapat menjadikan sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya terkait hubungan antara gelombang otak dengan *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS).

#### **1.5 Hipotesis Penelitian**

1. Terdapat pengaruh pemberian *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) terhadap penurunan DTABR pada penderita stroke iskemik dimana penurunan ini lebih besar pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.
2. Terdapat pengaruh pemberian *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) terhadap peningkatan fungsi motorik pada

penderita stroke iskemik dimana peningkatan ini lebih besar pada kelompok perlakuan di banding kelompok kontrol.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Stroke Iskemik**

Stroke iskemik menurut *American heart association / American stroke association (AHA / ASA)* adalah adanya infark pada sistem saraf pusat yang meliputi otak, medulla spinalis dan retina berdasarkan gambaran patologis, pencitraan, serta bukti objektif lainnya pada distribusi vaskular yang jelas yang dialami lebih dari 24 jam atau hingga kematian dimana etiologi lain telah eksklusif. Stroke secara garis besar diklasifikasikan menjadi stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik terjadi akibat adanya penyumbatan pada pembuluh darah yang mengakibatkan suplai darah ke otak menjadi terbatas (Caplan, 2016).

Faktor risiko stroke dapat dibagi menjadi dua yaitu yang dapat dimodifikasi (misalnya hipertensi, merokok, hiperlipidemia, diet, kondisi komorbiditas, infeksi, obat-obatan, alkohol dan kelainan beberapa komponen seluler) dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (misalnya usia, ras, jenis kelamin dan genetika) (Boehme et al, 2017). Faktor risiko stroke iskemik yang paling utama adalah hipertensi kemudian dislipidemia dan merokok (Soliman RH et al, 2018).

##### **2.1.1. Patogenesis Stroke Iskemik**

Terdapat tiga mekanisme yang mendasari stroke iskemik yaitu trombosis, emboli, hipoperfusi sistemik. Trombosis berarti suatu proses yang terjadi *in situ* di dalam pembuluh darah, emboli adalah proses

penyumbatan yang berasal dari tempat lain sedangkan hipoperfusi sistemik diakibatkan kurangnya suplai darah ke suatu teritori otak (Caplan, 2016).

Ketika arteri mengalami oklusi subtotal atau komplrit yang diakibatkan oleh terbentuknya plak aterosklerotik dan stenosis lokal pada vaskular, volume dan kecepatan aliran darah otak (ADO) akan menurun ke arah distal. Metabolisme otak bekerja sangat aktif yang bergantung terhadap ketersediaan glukosa dan oksigen. Produksi *Adenosine Triphosphate* (ATP) lebih efisien dengan menggunakan oksigen. Glukosa akan dioksidasi menjadi karbondioksida (CO<sub>2</sub>) dan air (H<sub>2</sub>O). Metabolisme glukosa ini akan menyebabkan terjadinya konversi ADP menjadi ATP. Konsistensi suplai ATP diperlukan untuk menjaga integritas neuron, kation ekstrasel yaitu Ca<sup>2+</sup> dan Na<sup>+</sup> serta K<sup>+</sup> intrasel. Jika tanpa oksigen maka yang akan terjadi adalah glikolisis anaerob yang mengarah ke pembentukan ATP dan laktat dengan hasil yang lebih sedikit. Mekanisme autoregulasi adalah kompensasi yang terjadi dengan mengurangi ADO 20-25 ml/ 100g/menit dari 50 ml/100g/menit. Kondisi iskemik adalah suatu kondisi yang menunjukkan penurunan ADO kurang dari 20 ml / 100g / menit. Pada kondisi ini, terjadi perubahan biokimia yang berpotensi meningkatkan kematian sel dimana K<sup>+</sup> bergerak ke ekstrasel dan Ca<sup>2+</sup> bergerak kedalam sel. Berkurangnya oksigen mengarah kepada produksi molekul oksigen menjadi tidak berpasangan dan membentuk molekul yang disebut radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid. Selain itu, hipoksia, hipoglikemi dan iskemia berkontribusi menyebabkan penurunan pembentukan energi

yang dibutuhkan dan meningkatkan neurotransmitter glutamate yang merupakan agonis *N-methyl-D-Aspartate* (NMDA) dan dihubungkan dengan permeabilitas kalsium tinggi. Glutamat meningkatkan masuknya  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Ca}^{2+}$  ke intrasel, yang disertai peningkatan masuknya ion clorida dan air yang menyebabkan edema sel. Perubahan metabolisme yang terjadi berupa perubahan konsentrasi  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , pelepasan *Oxygen-free radical*, asidosis, pelepasan glutamat menyebabkan kerusakan sel neuron berlebih. Jika berkelanjutan, hal ini akan berlanjut menjadi proses iskemik yang ireversibel kemudian akan memicu apoptosis (caplan, 2016).

### **2.1.2. Plastisitas Jaringan Otak Setelah Iskemia**

Setelah stroke, otak mengalami berbagai tahap pemulihan di mana sistem saraf pusat dapat memperbaiki sirkuit saraf (neuroplastisitas) baik secara spontan maupun dengan bantuan rehabilitasi perilaku dan stimulasi otak non-invasif (Angela M et al, 2015). Proses restorasi dapat terjadi dalam tiga tahapan. Tahap pertama yaitu tahap reaksi akut, ini ditandai dengan perubahan aliran darah otak, inflamasi, stres oksidatif dan gangguan metabolisme. Tahap kedua yaitu tahap sub akut, dimana terjadi proses restorasi endogen yang dapat berlangsung hingga 12 minggu, pada tahap ini ditandai dengan aktivasi neurogenesis, synaptogenesis dan angiogenesis yang memungkinkan terjadinya pemulihan spontan. Tahap ketiga yaitu tahap pletau dimana proses pemulihan spontan memasuki periode stabil namun masih dapat dimodifikasi (Hara, 2015).

Tahap reaksi akut terjadi segera sampai 4 hari setelah iskemia. Pada tahap ini terjadi hipoperfusi serebral yang menyebabkan kerusakan jaringan otak melalui mekanisme eksitoksisitas. Eksitoksisitas akan mengaktivasi reaksi inflamasi, memicu stress oksidatif atau secara langsung menyebabkan kerusakan sel neuron. Stress oksidatif dapat melepaskan radikal bebas yang dapat memperberat kerusakan mikrovaskuler dan kematian sel-sel neuron (Hara, 2015). Kerusakan sel secara massif setelah iskemia menyebabkan disrupsi struktur jaringan saraf yang ditandai penurunan jumlah sinaps, jumlah vesikel sinaps serta degenerasi kualitas dendrit sprouting (Chervyakov et al, 2015). Pada penelitian hewan coba memperlihatkan bahwa disrupsi jalur transkalosal menyebabkan peningkatan eksitabilitas sel neuron kontralesi dan inhibisi pada sisi ipsilesi, hal ini berkaitan dengan prognosis luaran klinis (Hara, 2015).

Plastisitas sejalan dengan peningkatan eksitabilitas sel-sel saraf. Aktifitas neuron terutama dikaitkan dengan sifat eksitabilitas sinaps glutamatergik. Komposisi reseptor glutamatergik didominasi oleh reseptor ionotropik NMDA (N-methyl-D-Aspartam). Aktivasi reseptor NMDA membutuhkan potensial aksi dengan ambang yang lebih tinggi dibandingkan reseptor ionotropik glutamate AMPA agar dapat menyingkirkan blokade ion  $Mg^{2+}$  pada kanal ionnya (Di Filippo et al, 2008).

Aktifitas neuron menyebabkan dua perubahan pada sinaps glutamatergik, yaitu perubahan fisiologis dan morfologis. Perubahan fisiologis ini yang mengubah fungsi hubungan sinaptik. Perubahan

morfologis ini mengubah struktur sinaptik itu sendiri. Perubahan-perubahan ini yang nantinya akan mempengaruhi maturasi serta fungsi hubungan sinaptik.

Perubahan fisiologis atau perubahan pada hubungan sinaptik glutamatergik terjadi melalui tiga mekanisme, yaitu pertama perubahan *silent sinaps* menjadi *functional sinaps*, yang kedua terjadi penyisipan reseptor AMPA ke membran sel saraf post-sinaptik untuk penguatan potensial aksi dan sinaps, ketiga terjadi maturasi dari reseptor NMDA dan AMPA. Perubahan *silent sinaps* menjadi *functional sinaps* disebabkan oleh stimulus sensorik yang diberikan secara terus-menerus sehingga meningkatkan jumlah pelepasan neurotransmitter glutamat ke celah sinaptik. Peningkatan glutamat tersebut memfasilitasi peningkatan mobilisasi ion natrium ke dalam sel, meningkatkan konduktans aliran listrik pada permukaan membran sel dan melepas blokade ion  $Mg^{2+}$  pada celah kanal reseptor NMDA. Pelepasan blokade ion  $Mg^{2+}$  ini menyebabkan ion kalsium dapat masuk ke dalam sel. Rangkaian proses ini selanjutnya memfasilitasi terjadinya tahap berikut yaitu penyisipan reseptor AMPA pada permukaan membran sel saraf post-sinaptik.

Penyisipan reseptor AMPA pada permukaan membran sel saraf post-sinaptik menyebabkan peningkatan jumlah reseptor AMPA sehingga terjadi perubahan komposisi reseptor ionotropik glutamatergik pada membran sel dan secara tidak langsung menyebabkan peningkatan influx

ion natrium ke dalam sel. Perubahan komposisi ini pada akhirnya memicu perubahan eksitabilitas sel saraf terhadap stimulus sensorik yang diberikan.

Perubahan morfologis dapat dilihat dari pertumbuhan tonjolan dendrit baru, pemangkasan tonjolan dendrit yang tidak fungsional atau perubahan dari struktur akson. Keseluruhan rangkaian perubahan fungsi dan morfologis ini pada akhirnya mempengaruhi eksitabilitas sinaptik.

Tahap sub akut atau tahap induksi dan ekspresi plastisitas yang dapat terjadi hingga 12 minggu. Pada tahap ini terjadi perubahan pada sinaps bisa dalam bentuk penguatan sinaps atau *Long-term potentiation* (LTP) dapat juga terjadi pelemahan sinaps atau *Long-term depression* (LTD). Sinaps pada awalnya dibentuk secara random dan tidak beraturan, hubungan sinaps yang sesuai akan mengalami LTP sedangkan yang tidak sesuai akan mengalami LTD. Terdapat tiga tahap untuk mendapatkan LTP yaitu fase induksi, ekspresi dan pemeliharaan. Fase induksi membutuhkan keterlibatan ion kalsium dalam sel dan kerjasama antar sinaps. Diperlukan input yang cukup kuat agar membangkitkan potensiasi post sinaptik. Ekspresi LTP terjadi setelah fase induksi biasanya terjadi secara cepat dan tidak bertahan lama. Ekspresi LTP ditandai oleh perubahan silent sinaps menjadi sinaps fungsional. Diperlukan stimulus yang persistens untuk mempertahankan ekspresi LTP. Tahap pemeliharaan LTP terjadi akibat dari kerja CaMKII yang teraktivasi secara permanen oleh autophosphorilasi protein T286 yang mengakibatkan cross-linking reseptor NMDA dan juga akibat dari keseimbangan aktivitas protein kinase dan calcineurin yang

selanjutnya mengaktivasi protein CREB 1 regulator untuk pertumbuhan sinaps.

Mekanisme yang terlibat dalam pemulihan stroke berhubungan dengan plastisitas otak yang didasarkan pada perubahan struktural dan fungsional sirkuit otak yang memiliki hubungan fungsional dekat dengan wilayah sirkuit stroke.

## **2.2 Transcranial Magnetic Stimulation**

*Transcranial magnetic stimulation (TMS)* adalah sebuah proses yang menggunakan medan magnet untuk menstimulasi sel saraf di otak. TMS merupakan metode dengan tingkat invasi terkecil dalam proses stimulasi. TMS terdiri dari kumparan yang dialiri oleh arus listrik dan dapat menginduksi arus pada sirkuit lain di sekitarnya. Karena itu, secara teori kumparan yang diletakkan di atas kulit kepala dan dialiri arus listrik akan bisa menginduksi jaringan kortikal. *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)* merupakan metode neurorehabilitatif efektif untuk pasien dengan gejala sisa berbagai gangguan sistem saraf pusat seperti trauma dan stroke (Matsumoto dan Ugawa 2010; Lefaucheur et al, 2014). Efek rTMS dapat mengubah *excitability* korteks serebri dan meningkatkan neuroplastisitas, serta memperbaiki fungsional motorik (Reynolds et al, 1992).

Stimulasi rTMS memungkinkan induksi plastisitas saraf yang dianggap berasal dari modulasi transmisi sinaptik dalam bentuk potensiasi jangka panjang (LTP) atau depresi jangka panjang (LTD) Secara

mekanistik, dua strategi stimulasi telah diusulkan untuk mendukung pemulihan motorik paska stroke yaitu penggunaan rTMS untuk meningkatkan rangsangan kortikal dari belahan ipsilesi atau menurunkan rangsangan kortikal dari belahan kontralesi (L.J. Volz, 2016).

Sebagian besar penelitian menilai efek rTMS pada pemulihan motorik pasien stroke kronis (Bates dan Rodger 2014). Namun, perbaikan paling kuat dalam fungsi motorik terjadi pada hari-hari pertama hingga beberapa minggu setelah stroke, dan defisit motorik mencapai stabil setelah 3-6 bulan pasca-stroke (Langhorne et al, 2011).

Efek dari rTMS dapat berupa eksitasi dan inhibisi, beberapa item stimulus yang dapat diberikan :

1. *Low Frequency* (LF-rTMS) pada kortek motorik primer (M1) kontralesi memberikan efek inhibisi (frekuensi  $\leq 1$  Hz)
2. *Continuous theta-burts stimulation* (cTBS) pada M1 kontralesi memberikan efek inhibisi
3. *High Frequency* (HF-rTMS) pada M1 ipsilateral memberikan efek eksitasi
4. *Intermittent theta-burst stimulation* (iTBS) pada ipsilateral lesi memberikan efek eksitasi

Meskipun banyak penelitian telah meneliti efek dari TMS, terdapat isu utama yang masih belum jelas yaitu durasi efek terapi TMS setelah penghentian masih belum sepenuhnya dapat dijelaskan.

### **2.2.1. *Transcranial Magnetic Stimulation* dan Plastisitas Jaringan Otak**

Proses neuroregenerasi dan neuroplastisitas susunan saraf pusat manusia terus berlangsung selama kehidupan. Cedera otak seperti stroke akan direspon dengan membentuk neuron baru (neurogenesis), vaskularisasi baru (angiogenesis), dan pembentukan hubungan anterneuron baru (sinaptogenesis) (Zheng Wei Ming et al, 2013). Dasar dari semua rehabilitasi stroke adalah asumsi bahwa pasien akan membaik dengan penyembuhan spontan, belajar, dan latihan (Lucas et al, 2013). Ternyata cara tersebut tidaklah cukup untuk memperbaiki fungsi motorik pada pasien stroke iskemik. Akhir-akhir ini dikembangkan salah satu cara untuk pemulihan perbaikan motorik dengan cara *Transcranial Magnetic Stimulation* (Jin Hong et al, 2018). rTMS telah menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk terapi berbagai gangguan neurologis dan telah terbukti menginduksi plastisitas pada manusia, yang diukur melalui perubahan pada eksitabilitas kortikal (Pell et al, 2011) dan perubahan suasana hati, perilaku dan kognisi (Luber dan Lisanby, 2014).

*Transcranial Magnetic Stimulation* dapat diberikan pada pasien stroke akut, sub akut maupun kronis, walaupun yang paling memberikan *outcome* lebih baik adalah pasien dengan stroke akut dan sub akut (Smith et al, 2016). Pemberian rTMS memberikan efek menit hingga jam, tetapi apabila stimulus ini diberikan berulang-ulang maka dapat menambah waktu efek yang dialami (Maeda et al, 2002).

Dari beberapa penelitian pemberian stimulus menggunakan alat TMS dan metode rTMS sudah memberikan hasil yang memuaskan. Plastisitas sinaps dipengaruhi oleh rTMS melalui beberapa jalur yaitu menginduksi peningkatan pelepasan neurotransmitter misalnya dopamin, menstimulasi pertumbuhan sel-sel glia dan mencegah kematian sel saraf. Terdapat peningkatan pelepasan neurotransmitter dopamin pada nukleus accumbens setelah perangsangan pada korteks motorik manusia (Stafella et al, 2003). Dopamin merupakan neurotransmitter dan neuromodulator penting untuk induksi dan pemeliharaan neuroplastisitas (Jay, 2003). Pemberian rTMS dengan frekuensi tinggi dapat mempengaruhi pelepasan dopamin, penyerapan dan aktivitas enzim yang terkait dengan metabolisme dopamin (Moretti J et al, 2020). Selain neurotransmitter dopamin, rTMS dapat mempengaruhi sistem glutamat (Moretti J et al, 2020), pengaktifan dari sistem glutamat ini akan mengaktifasi reseptor NMDA (Huang et al, 2007) yang akan mempengaruhi neuroplastisitas otak. Pemberian rTMS dapat meningkatkan neuron kolinergik dan aktifitas asetilkolintransferase (Zhang, 2020). Proses reperfusi dapat dibantu oleh rTMS dengan cara meningkatkan adenosin trifosfat (ATP) pada striatum dari hemisfer serebri yang mengalami iskemik (Jin Hong et al, 2018).

### **2.2.2. repetitive Transcranial Magnetic Stimulation dan Gelombang Otak**

Beberapa penelitian yang dilakukan menguraikan bahwa terjadi perubahan gelombang otak setelah dilakukan rTMS dalam terapi

rehabilitatif. rTMS dikaitkan dengan perubahan neuroplastisitas, transmisi saraf, dan aliran darah ke otak melalui efek rTMS tersebut pada aktivitas gelombang otak.

Efek langsung dari rTMS pada fungsi otak adalah perubahan gelombang otak yang dapat diukur dengan EEG. Stimulasi frekuensi tinggi (>5 Hz) mengarah pada perubahan aktivitas gelombang alfa dan beta (Thut et al, 2011). Aktifitas gelombang alfa berkaitan dengan korteks yang teraktivasi. *Entrainment* ini telah tercermin dalam temuan peningkatan power dan koherensi khususnya di pita frekuensi alfa yang dinilai dengan EEG (Fuggetta et al, 2008). Selain itu, rTMS dapat membangkitkan atau meningkatkan aktivitas alfa di korteks oksipital, aktivitas beta di korteks parietal, dan aktivitas beta atau gamma di korteks frontal (Rosanova et al, 2009). Peningkatan power absolut alfa mungkin terkait dengan kinerja gerakan yang lebih baik, reaktivitas dan penerimaan yang lebih baik (Klimesch W, 2012). Stimulasi rTMS dengan frekuensi tinggi (10 Hz) juga dapat menurunkan aktifitas delta pada sisi lesi yang kemungkinan berperan dalam perbaikan klinis (He Renhong et al, 2020).

### **2.3. Rekaman EEG dan qEEG**

Beberapa teknik neuroimaging dapat menggambarkan defisit umum struktural dan fungsional terkait stroke, dan yang penting, membantu memprediksi pemulihan fungsi. *Magnetic Resonance Spectroscopy* (MRS) memberikan indeks perubahan metabolisme pada jaringan saraf yang masih hidup setelah stroke, berfungsi sebagai penanda fungsi otak.

*Functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI) telah digunakan untuk melihat aktivitas otak yang berubah setelah stroke, ditunjukkan oleh aktivasi abnormal korteks sensorimotor selama melakukan tugas dan saat istirahat. Elektroensefalografi (EEG) telah digunakan untuk mengkarakterisasi disfungsi motorik dalam hal peningkatan amplitudo kortikal di daerah sensorimotor saat melakukan gerakan ekstremitas atas, yang menunjukkan peningkatan upaya kognitif dan perencanaan yang tidak normal pada individu dengan stroke. Stimulasi magnetik transkranial (TMS) bekerja mengungkapkan perubahan rangsangan kortikal ipsilesional dan kontralesional di korteks sensorimotor. Tingkat keparahan defisit motorik yang diindeks menggunakan TMS telah dikaitkan dengan besarnya ketidakseimbangan aktivitas antara korteks sensorimotor (Angela M et al, 2015).

Dari alat-alat yang telah disebutkan diatas, EEG yang berkembang menjadi qEEG sering digunakan karena sifatnya yang non-invasive, memiliki efek samping minimal, biaya murah dan bisa menggambarkan patofisiologi dari gangguan saraf. EEG menggunakan elektroda permukaan yang ditempatkan pada kulit kepala untuk mendeteksi fluktuasi tegangan listrik, yang dihasilkan dari arus listrik kecil yang dihasilkan oleh neuron aktif. Rekaman EEG terutama dihasilkan oleh neuron piramidal di lapisan kortikal III, V, dan VI, dengan penjumlahan aktivitas kortikal yang menghasilkan medan tegangan yang dapat direkam pada kulit kepala (Olejniczak P, 2006). EEG digunakan untuk diagnosis, prognosis,

pemantauan pengobatan, dan manajemen klinis pada stroke iskemik akut (Jordan K G, 2004). Selain itu pada pasien stroke kronis, kuantifikasi sinyal EEG sebelum dan sesudah intervensi rehabilitasi dapat menilai neuroplastisitas baik secara lokal di sekitar lesi maupun di dalam seluruh jaringan otak (Giaquinto S et al, 1994).

*Quantitative Electroencephalography* (qEEG) adalah suatu proses matematika dari *digital EEG* (dEEG) untuk dapat mengidentifikasi tidak hanya gelombang otak, amplitudo, lokasi, tetapi juga dapat mengidentifikasi koherensi, yaitu kualitas komunikasi antar bagian pada otak, fase (kecepatan berpikir) serta integrasi jaringan (Article, 1997). Data yang diperoleh dari qEEG dapat digunakan untuk membuat peta topografi otak atau simulasi kode warna dari aktivitas listrik korteks serebral. Jika data telah diproses melalui perangkat lunak database normatif, maka kode warna mewakili nilai normatif. Dalam kebanyakan kasus, peta topografi otak membuat pekerjaan menjadi ahli saraf menjadi lebih mudah (Gudmundsson et al, 2007). qEEG adalah sensor noninvasif yang ditempatkan di kepala untuk melacak aktivitas gelombang otak. qEEG berhubungan dengan neurofeedback EEG (Nierhaus et al, 2019).

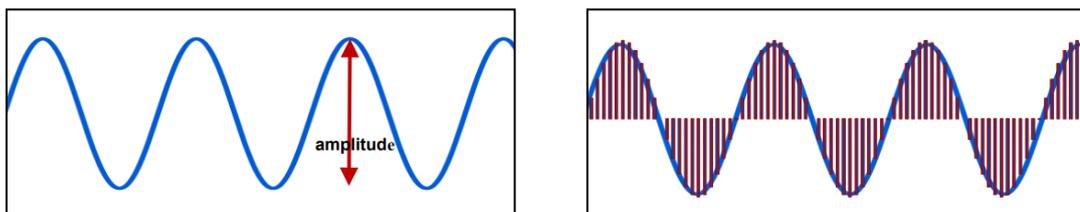
Dalam banyak hal, peta berkode warna memberikan penjelasan tersendiri. Mereka mengidentifikasi area otak yang berada di luar batas normal dan kemungkinan akan mendapat manfaat dari pelatihan. Namun, interpretasi peta yang akurat membutuhkan pemahaman tentang terminologi peta dan potensi jebakan. Penting juga untuk memahami

mengapa angka-angka yang dihasilkan oleh peta berbeda dari angka-angka yang dihasilkan oleh sistem trafik EEG. Beberapa daftar istilah umum yang digunakan oleh perangkat lunak database normative antara lain adalah

a. *Power vs Amplitudo*

b. *Absolute vs Relative*

Amplitudo adalah tingginya gelombang yang diukur dari dasar gelombang hingga puncak gelombang dengan satuan  $\mu\text{v}$  (microvolt) sedangkan *power* adalah integral dari bentuk gelombang dengan satuan  $\mu\text{v}^2$  (Demos, 2005).

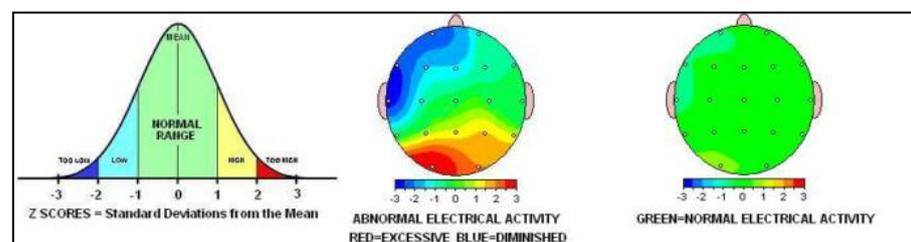


Gambar 1. Amplitudo vs Power

*Absolute power* adalah jumlah energi pada frekuensi gelombang delta, theta, alfa, beta dan gamma dengan satuan  $\mu\text{v}^2$ . *Absolute power* lebih banyak ditemukan pada daerah oksipital pada saat mata tertutup dibandingkan daerah frontal dan sentral. *Relative power* adalah presentase *absolute power* pada frekuensi yang diberikan dibandingkan *total power* dari semua frekuensi gelombang dengan satuan persen (%) (Demos, 2005)

Hasil qEEG akan ditampilkan sebagai *Z-scores*, yang mewakili standar deviasi dari rata-rata dan rentang dari  $-3$  hingga  $+3$ , misalnya *Z-*

scores +2 berarti bahwa hasilnya adalah 2 standar deviasi lebih tinggi dari nilai normal. Z-scores 0 mewakili nilai normal dan berwarna hijau. Warna merah dan biru pada peta menunjukkan aktivitas gelombang otak yang ekstrim yaitu 3 SD di atas atau di bawah normal. Baik aktivitas yang berlebihan maupun aktivitas yang berkurang sama-sama bermasalah (Gudmundsson *et al*, 2007)



**Gambar 2. Z-Scores**

### 2.3.1. Gelombang Otak

Aktivasi gelombang otak mewakili aktivitas listrik neuron, khususnya fluktuasi tegangan dari aliran ionik di dalamnya neuron otak. Aktivitas listrik ini direkam melalui electroencephalogram (EEG), dan EEG akan mewakili aktivitas listrik ini sebagai gelombang atau osilasi. Osilasi ini merepresentasikan kegiatan spesifik di seluruh otak. Gelombang otak secara alami terjadi selama aktif dan keadaan istirahat (Desai, 2015). Gelombang otak mencerminkan kompetisi antara proses eksitasi dan inhibisi. Keseimbangan antara eksitasi dan inhibisi ini bersifat relatif dan proses eksitasi dan inhibisi ini terjadi pada fase yang berbeda.

Gelombang otak dipengaruhi oleh neurotransmitter, terdapat dua jenis neurotransmitter di otak yaitu eksitasi dan inhibisi. Neurotransmitter

eksitasi dapat menstimulus otak, disisi lain neurotransmitter inhibisi yang menciptakan keseimbangan. Neurotransmitter inhibisi menentukan suasana hati tetapi mereka mudah habis ketika neurotransmitter eksitasi terlalu aktif. Sehingga kita perlu untuk menjaga keseimbangan neurotransmitter ini didalam otak.

Gelombang alfa memiliki frekuensi 8-13 Hz dan berdistribusi maksimal di daerah posterior. Gelombang alfa terdeteksi melalui electroencephalogram atau EEG pada saat bangun, tutup mata dan keadaan rileks. Frekuensi gelombang alfa saat bangun, normalnya 9-12 Hz, dan frekuensi akan berkurang 7-8 Hz saat mengantuk. Gelombang Alfa terbagi dua yaitu alfa 1 (*slow alpha*) dengan frekuensi 8-10 Hz dan alfa 2 (*fast alpha*) dengan frekuensi 10-12 Hz (Demos, 2005). Gelombang alfa dikaitkan dengan kreativitas, relaksasi, ketenangan dan melamun. Gelombang alfa menghasilkan asetilkolin, yang menyalurkan semua frekuensi lainnya. Asetilkolin memiliki fungsi eksitasi dan inhibisi, walaupun fungsi utamanya adalah eksitasi. Asetilkolin berperan dalam proses pembelajaran, memori, gairah dan neuroplastisitas (Braintap, 2018).

Gelombang beta berada pada frekuensi 13-25 Hz, terjadi selama keadaan kesadaran yang tinggi dan berkaitan dengan kognitif seseorang. Gelombang beta adalah jenis osilasi otak yang terjadi saat sedang menyelesaikan tugas, dan saat sedang berkonsentrasi. Frekuensi gelombang beta pada orang dewasa lebih tinggi dibandingkan pada anak-anak (Bian *et al*, 2014). Gelombang beta mengaktifkan neuron yang

menghasilkan dopamin. Dopamin bersifat stimulator dan berhubungan dengan respon *fight-or-flight*. Terlalu banyak gelombang beta, yang biasanya muncul pada seseorang yang mengalami stres, menyebabkan orang tersebut mengalami keadaan reaksioner sepanjang waktu (Braintap, 2018). Dopamin berperan dalam mengkoordinasikan antara otak dan tubuh dalam mengaktifkan gerakan yang disadari.

Gelombang delta berkaitan dengan tidur dan dominan muncul pada bayi. Prevalensi gelombang delta saat lahir sekitar 40% sedangkan frekuensi gelombang alpha sekitar 10%. Pada orang dewasa normal, biasanya kurang dari 5% amplitudo dalam frekuensi delta, dan 70 % dalam frekuensi gelombang alfa di daerah oksipital (Robert Thatcher, 1999). *High-amplitude rhythmic delta* pada orang dewasa merupakan indikasi cedera otak traumatis dan gangguan lainnya misalnya pada pasien stroke. (Lubar, Angelakis, Frederick & Stathopoulou, 2001). Gelombang delta berhubungan dengan produksi serotonin. Serotonin memiliki fungsi inhibisi dan mengontrol keharmonisan gelombang listrik di otak, sehingga kedua sisi otak dapat mengkoordinasikan tubuh dengan baik. Serotonin ini juga memungkinkan otak untuk memulihkan dan menyeimbangkan suasana hati. Produksi serotonin yang berlebihan dapat menyebabkan suasana hati yang buruk dan kurang termotivasi (Braintap, 2018).

Gelombang theta memiliki frekuensi 4-7 Hz, dapat direkam dari hippocampus dan neocortex. Osilasi hippocampal dikaitkan dengan tidur REM dan transisi dari tidur ke bangun, dan muncul dalam waktu singkat,

biasanya kurang dari satu detik (Cantero *et al*, 2003). Ketika distimulasi, gelombang theta mirip dengan gelombang alfa, telah terbukti mengurangi kecemasan. Gelombang theta mungkin memainkan peran dalam fungsi memori jangka pendek, menurut penelitian Lisnan *et.al* melaporkan aktivitas theta yang paling menonjol di hippocampus, menunjukkan gelombang theta dapat mempengaruhi proses membangun memori (Gyorgy, 2002). Gelombang theta menghasilkan neurotransmitter GABA. GABA bersifat inhibisi dan berperan penting dalam menurunkan input stimulus, menjadikannya frekuensi modulasi yang membantu otak bekerja secara optimal. Orang yang memiliki aktivitas theta berlebihan memiliki sistem saraf yang kurang terstimulus dan menyebabkan orang tersebut tampak melamun dan tidak aktif (Braintap, 2018).

### **2.3.2. Hubungan gelombang otak, stroke dan pergerakan**

*Brain computer interface* (BCI) adalah suatu teknologi baru yang menyediakan cara komunikasi alternatif antara manusia dan lingkungan atau perangkat. Salah satu teknologi BCI non-invasif adalah electroencephalography (EEG). EEG telah banyak digunakan karena sifatnya yang diinginkan. Biayanya relatif rendah dan juga relatif mudah dipasang (Yuan *et al*, 2014).

Pendekatan neurofisiologis untuk menyelidiki gerakan disadari melibatkan pengukuran sinyal otak listrik sebelum tindakan terjadi. Sinyal-sinyal ini biasanya diamati di daerah otak pre-motorik, termasuk area motor tambahan dan korteks mid-cingulate anterior (Di Russo *et al*, 2017), serta

daerah frontal seperti korteks prefrontal dorsolateral (Jahanashahi et al, 1995). Ketika gerakan disadari ini terjadi, aktivitas pada area ini menunjukkan perubahan gelombang otak. Osilasi otak yang paling banyak dipelajari dalam domain motorik terjadi pada aktivitas osilasi pada pita frekuensi alfa (8-12 Hz) dan beta (13-20 Hz) (Hari, 2006).

Irama otak yang telah digunakan dalam penelitian BCI berbasis EEG adalah *sensorimotor rhythms* (SMR) yang terjadi pada area korteks motorik otak. Gelombang alfa (8–13 Hz) dan gelombang beta (13–30 Hz) adalah gelombang frekuensi SMR. Gerakan atau imajinasi aksi motorik yang disebut *motor imagery* (MI) menyebabkan perubahan SMR (Yuan et al, 2014). Pandangan klasik mengkonseptualisasikan pemerosesan sensorimotor sebagai serangkaian modul fungsional yang diaktifkan secara berurutan dari input sensorik hingga eksekusi motorik.

Gelombang alfa dengan frekuensi 9-11 Hz dijadikan standar oleh peneliti untuk mendeteksi pergerakan motorik pada tangan manusia. Gelombang alfa bersamaan dengan gelombang beta berhubungan erat dengan perintah untuk memulai suatu gerakan motorik (Xu dan Song, 2008). Pada pergerakan yang dilakukan oleh tangan kiri didapatkan frekuensi EEG pada 10-15 Hz pada elektroda C3, sedangkan pergerakan dengan tangan kanan didapatkan rentang frekuensi 10-15 Hz pada elektroda C4 (Mu, 2009). Pada pergerakan motorik dan imajinasi pergerakan motorik didapatkan gelombang dengan frekuensi alfa dan low beta.

Aktivitas keadaan istirahat yang dinilai menggunakan EEG dapat memberikan informasi prediktif yang berharga mengenai aktivitas jaringan setelah stroke. Stroke dapat mempengaruhi sinkronisasi osilasi listrik di jaringan saraf dan perubahan dalam koherensi jaringan yang dikaitkan dengan defisit neurologis. Pada individu dengan stroke sub-akut, konektivitas fungsional EEG keadaan istirahat berkorelasi dengan kinerja motorik. Selain gelombang lambat, pada pasien stroke dengan hanya salah satu hemisphere cerebri yang terkena didapatkan asimetri pada gelombang otak yang dapat dilihat menggunakan qEEG (Putten dan Tavy, 2004). Individu dengan stroke menggambarkan konektivitas pita alfa terganggu di mana distribusi aktivitas alfa yang menurun mencerminkan pola defisit motorik dan kognitif (Dubovik S et al, 2012). Bahkan 1 bulan setelah stroke, absolut power delta dan alfa berkorelasi dengan tingkat keparahan stroke (Finnigan, 2007). Terdapat suatu penelitian yang menggunakan robot untuk program rehabilitasi, rehabilitasi ini dapat mempromosikan plastisitas otak dan mendukung perbaikan motorik ekstremitas atas. Perbaikan ini dapat dilihat dari perubahan EEG yang ditunjukkan dengan perubahan pada aktivitas gelombang beta (Pallegirino G 2012). Perubahan pada absolut power gelombang lambat menjadi lebih rendah juga dapat mengarah pada perbaikan klinis yang signifikan (Hara et al, 2010). Terjadinya gelombang lambat setelah stroke sering dikaitkan dengan konsekuensi yang merugikan dari stroke dan bahkan digunakan sebagai biomarker prediktif hasil pasca stroke, kelompok gelombang ini juga dianggap sebagai penanda plastisitas

neuron. DTABR dapat memprediksikan dan mendeteksi *outcome* dari pasien stroke iskemik baik jangka pendek maupun jangka panjang (Cuspinada A et al, 2007). Studi ini menunjukkan kemampuan EEG untuk memberikan informasi tentang pola penurunan dan pemulihan setelah stroke.

Gelombang otak dapat dimanipulasi menggunakan *transcranial direct current stimulation* dan *repetitive transcranial magnetic stimulation*. Hal ini juga memerlukan qEEG untuk menilai perubahan dari gelombang otak tersebut.

Untuk menilai fungsi motorik walaupun pemasangan elektroda dilakukan pada 19 sandapan tetapi penilaian dilakukan hanya pada 6 sandapan yaitu Cz, C3, C4, Pz, P3 dan P4. Lokasi C3, Cz dan C4 bertanggung jawab untuk fungsi motorik tubuh. Selain itu, elektroda yang terletak di lokasi parietal, seperti P3, Pz dan P4, juga dapat digunakan untuk mengklasifikasikan sinyal gerak motorik karena berkaitan dengan proses kognitif di otak (Yahya N et al, 2019).

### **2.3.3. Hubungan *cerebral blood flow* (CBF) dengan *elektroencephalography***

Aktivitas listrik di otak tampaknya berkorelasi dengan aliran darah otak, oksigen dan kadar glukosa. Gambaran EEG abnormal mulai muncul ketika CBF menurun menjadi 25-30 ml/100 g/menit (O'Gorman et al, 2013).

**Tabel 1. Hubungan CBF dengan Gelombang otak**

CBF Level (mL/100 g/min)	EEG Abnormality	Cellular Response	Degree of Neuronal Injury
35–70	Normal	Decreased protein synthesis	No injury
25–35	Loss of fast $\beta$ frequencies and decreased amplitude of somatosensory evoked potentials	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaerobic metabolism</li> <li>• Neurotransmitter release (glutamate)</li> </ul>	Reversible
18–25	Slowing of $\theta$ rhythm and loss of fast frequencies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactic acidosis</li> <li>• Declining ATP</li> </ul>	Reversible
12–18	Slowing of $\delta$ rhythm, increases in slow frequencies and loss of post synaptic evoked responses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sodium-potassium pump failure</li> <li>• Increased intracellular water content</li> </ul>	Reversible
<8–10	Suppression of all frequencies, loss of presynaptic evoked responses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcium accumulation</li> <li>• Anoxic depolarization</li> </ul>	Neuronal death

Sumber : Rabiller G et al, 2015. Perturbation of Brain Oscillations after Ischemic Stroke : A Potential Biomarker for Post-Stroke Function and Therapy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4632818/table/ijms-16-25605-t001/?report=objectonly>

CBF secara langsung berkorelasi dengan osilasi otak, konsentrasi neurotransmitter glutamat berkaitan dengan gelombang teta di lobus frontal dan hipokampus (Gallinat J, 2006). Peningkatan absolut power gelombang lambat dan penurunan absolut power gelombang cepat didapatkan berhubungan dengan penurunan laju metabolisme oksigen di otak (Nagata K et al, 1989).

Penelitian baru-baru ini pada hewan pengerat yang mengalami stroke iskemik didapatkan gambaran EEG 85% gelombang delta, 7% gelombang teta, 5% gelombang alfa dan 3% gelombang beta. Terdapat peningkatan gelombang delta pada sisi ipsilateral lesi setelah stroke

iskemik area arteri cerebri media pada fase subakut maupun kronis (Moyanova S.G, 2014).

Beberapa bukti menunjukkan bahwa peningkatan volume infark berhubungan dengan peningkatan absolut power gelombang delta dan defisit neurologis (William A J, 2003). Volume dari infark juga berkaitan dengan indeks perubahan gelombang delta, relatif power gelombang alfa, rasio delta alfa dan DTABR (Sheorajpanday et al, 2010). Peningkatan absolut power gelombang delta dikaitkan dengan beratnya stroke dan beratnya skor NIHSS setelah 8 bulan (Finnigan, 2013). Tingginya rasio delta alfa berkaitan dengan tingginya skor NIHSS yang diukur 30 hari paska stroke yang menunjukkan buruknya *outcome*.

#### **2.4 Fugl-Meyer Assesment**

Penilaian *outcome* pada pasien stroke dapat dilihat dari beberapa cara, diantaranya *modified rankin scale*, *National Intitutes of Health Stroke Scales*, penilaian fungsi motorik. *Fugl-Meyer Assesment* (FMA) adalah indeks yang digunakan untuk menentukan tingkat keparahan, menggambarkan pemulihan motorik dan untuk merencanakan dan dapat menilai efektivitas terapi yang telah diberikan. Metode ini telah digunakan secara luas untuk penilaian klinis kemampuan fungsional motorik, skor ini telah terbukti memiliki konsistensi, responsivitas dan akurasi yang sangat baik. FMA dapat digunakan pada pasien post stroke akut maupun kronik, dapat juga diterapkan pada pasien dengan derajat berat maupun afasia walaupun membutuhkan waktu yang lebih lama saat pemeriksaan.

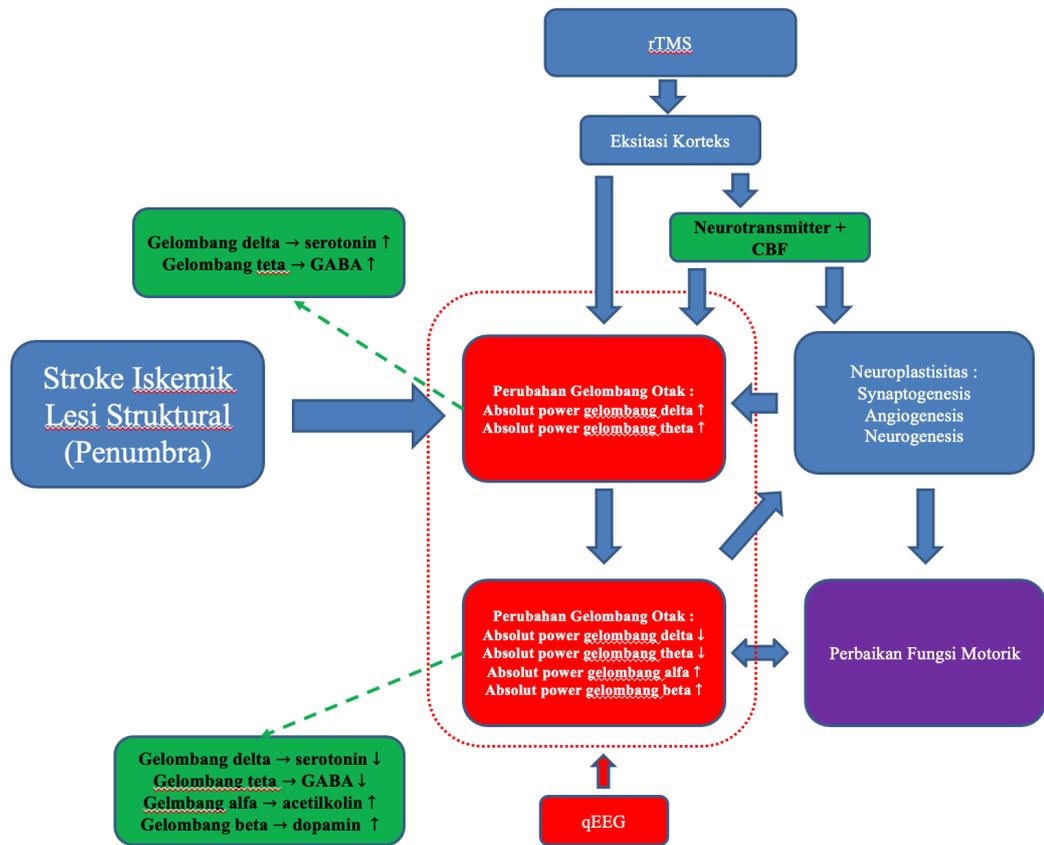
Terdapat lima domain yang dinilai oleh skala Fugl-Meyer yaitu, 1) Fungsi motorik (skor maksimum pada ekstremitas atas adalah 66, untuk ekstremitas bawah 34), 2) Fungsi sensorik (skor maksimum adalah 24), 3) Keseimbangan (skor maksimum adalah 14), 4) Rentang gerak sendi (skor maksimum adalah 44), 5) Nyeri sendi (skor maksimum adalah 44). Dalam penerapan FMA, masing-masing dari lima domain FMA ini dapat dipisahkan sesuai dengan apa yang ingin kita periksa. Penilaian domain motorik meliputi penilaian pergerakan pada pundak, siku, lengan bawah, pergelangan tangan, tangan, pinggul, lutut, dan pergelangan kaki, koordinasi dan refleks.

Total skor untuk penilaian fungsi motorik adalah 100. Pemeriksaan FMA ini dapat diselesaikan dalam waktu 35 menit. Untuk melakukan tes pemeriksa memerlukan bola tenis, wadah berbentuk bola atau bulat, palu refleks, meja pemeriksa, tempat duduk.

Fugl-Meyer (1980)	Fugl-Meyer et al. (1975)	Duncan, Goldstein, Horner, Landsman, Samsa, & Matchar (1994)
< 50 = Severe		0-35 = Very Severe
50-84 = Marked	≤ 84 = hemiplegia	36-55 = Severe
85-94 = Moderate	85-95 = Hemiparesis	56-79 = Moderate
95-99 = Slight	96-99 = Slight motor dyscoordination	> 79 = Mild

**Gambar 3. Skala fugl-meyer (sumber : Finch, Brooks, Stratford, dan mayo.,2002)**

## 2.5 Kerangka Teori



## 2.6 Kerangka Konsep

