TESIS

EFEK *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* PADA PASIEN STROKE ISKEMIK

Disusun dan diajukan oleh

JULIET CHRISTY GUNAWAN UMBAS

C115216203

PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

EFEK *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* PADA 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 oleh:

JULIET CHRISTY GUNAWAN UMBAS

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

EFEK *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* PADA PASIEN STROKE ISKEMIK

Disusun dan diajukan oleh :

JULIET CHRISTY GUNAWAN UMBAS

C115216203

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 20 Februari 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S (K)
NIP. 1961116 198803 1 006

Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran UNHAS

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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

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

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama	: Juliet Christy Gunawan Umbas
NIM	: C115216203
Program Studi	: Neurologi
Jenjang	: Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul Efek Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Terhadap Kadar Vascular Endothelial Growth Factor Pada Pasien Stroke Iskemik adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 20 Februari 2021

Yang membuat pernyataan,

Juliet Christy Gunawan Umbas

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan rahmat yang diberikan kepada penulis, sehingga naskah tesis ini dapat diselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan, dan kerjasama dari berbagai pihak.

Dengan selesainya tesis ini, rasa hormat dan terima kasih saya sampaikan kepada suami tercinta Albertus Magnus Mario Holiwono, yang telah menemani, mendoakan dan mendukung selama proses pendididikan. Orang tua tercinta David Gunawan Umbas dan Marietha Veronica Liuw, mertua tercinta Ricky Holiwono dan Fanny Wijaya, serta adik-adik saya Gregorius Gonzalles Gunawan Umbas, Clarissa Priscilia Gunawan Umbas, dan Andreas Holiwono yang telah membimbing, mendukung, memberi semangat dan bantuan kepada saya selama masa pendidikan ini.

Terima kasih kepada Rektor UNHAS dan Direktur Pasca Sarjana yang telah memberikan kesempatan kepada saya mengikuti pendidikan di Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin (Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu); para Direktur Rumah Sakit dan staf (RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSU Islam Faisal, RS Haji, RSUD Selayar) yang telah memberikan fasilitas tempat, sarana belajar, dan bantuan lainnya di masing-masing rumah sakit tersebut.

Terima kasih kepada Ketua Bagian/UP dan Staf Anatomi, Fisiologi, Farmakologi, Patologi Anatomi, Rehabilitasi Medik, Radiologi, dan Psikiatri, yang telah menerima saya mengikuti pendidikan di Bagian masing-masing, dan telah memberikan ilmu yang mempunyai relevansi dengan Neurologi.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi periode 2019-2023/Ketua Program Studi periode 2015-2019, ketua komisi penasehat sekaligus pembimbing akademik saya dan Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai anggota komisi penasehat atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengajuan judul sampai selesainya tesis ini.

Terima kasih yang sebesar-besarnya, saya ucapkan pula kepada Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Unhas periode 2019-2023/Ketua Departemen Neurologi periode 2015-2019 dan penguji tesis saya, dr. Muhammad Akbar, Sp. S(K). Ph.D, DFM. Tak lupa saya ucapkan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada tim penguji: dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM, yang telah memberikan penilaian dan masukan yang sangat berharga untuk tesis ini.

Penulis juga menghaturkan terima kasih kepada para supervisor : Prof. DR. Dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp. S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K); Dr. Louis Kwandou, Sp. S(K); Dr. Abdul Muis, Sp. S(K); DR. Dr. Hasmawaty Basir, Sp. S(K); DR. Dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K); DR. Dr. David Gunawan, Sp. S(K); DR. Dr. Nadra Maricar, Sp.S; Dr. Ummu Atiah, Sp. S;

Dr. Mimi Lotisna, Sp. S; Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, Sp.S(K), M.Kes, FINS, FINA; Dr. Andi Weri Sompa, Sp. S, M.Kes; Dr. Moch. Erwin Rachman, Sp. S, M. Kes; Dr. Anastasia Juliana, Sp.S; Dr. Muh. Iqbal Basri, Sp. S, M. Kes; Dr. Sri Wahyuni S. Gani, Sp. S, M.Kes; Dr. Muh. Yunus Amran, Ph.D, Sp.S, FINR, FINA, FIPM, M.Kes; Dr. Citra Rosyidah, Sp.S, M.Kes, dan dr. Nurussyariah Hammado Sp. N yang telah dengan senang hati membimbing dan memberi petunjuk kepada penulis selama masa pendidikan saya maupun untuk tesis ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberkati.

Terima kasih kepada teman sejawat residen, teman seperjuangan saya Mighty Elf (dr. Dwi Ariestya Ayu Suminar yang manis dan awet muda, dr. Rahmawati M.Kes alias Bundo, dr. Aayuh Khaeranih si kakak peri, dr. Yuthim Oktiany Ranteallo alias teman berdebatku, dr. Agus Sulistyawati alias madam yang baik hati, dr. Armalia alias Masof mamaku, dr. Zulfitri yang selalu cemas, dr. Tio Andrew Santoso alias bos Glow Clinic, dr. Shinta Fithri Hayati Azis si kakak yang baik hati, dr. Raissa Alfaathir Heri alias selebgram terkece), kepada dr. Lilian Triana Limoa, Sp.S yang telah bersedia membantu saya mencari sampel penelitian dan kepada sahabat saya yang selalu ada dalam suka dan duka, selalu memberi solusi dr. Fransiska C. Subeno, Sp.N, dan dr. Oktaviana Niken Prawitasari, Sp.N; terima kasih kepada Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Ibu I Masse, SE dan pak Arfan yang setiap saat tanpa pamrih membantu baik masalah administrasi maupun fasilitas perpustakaan serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada seluruh pasien dan keluarganya yang telah memberi saya kesempatan untuk memperoleh ilmu, pengalaman, dan keterampilan hingga saat akhir pendidikan saya. Tuhan memberkati.

Terakhir kepada berbagai pihak yang tak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dorongan moril selama penulis menjalani pendidikan ini. Dengan segala kerendahan hati, saya mengucapkan terima kasih.

Makassar, 21 Februari 2021

Penulis

ABSTRAK

JULIET CHRISTY GUNAWAN UMBAS. *Efek Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation terhadap Kadar Vascular Endothelial Growth Factor pada Pasien Stroke Iskemik* (dibimbing oleh Andi Kurnia Bintang, Yudy Goysal, Muhammad Akbar, Cahyono Kaelan, dan Andi Alfian Zainuddin).

Penelitlan ini bertujuan mengetahui efek *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS) dengan kadar *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada pasien stroke iskemik.

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan desain *pretest-posttest control group* yang dilakukan di Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo dan jejaring. *Repetitive transcranial magnetic stimulation* dilakukan di klinik Brain. Penelitian berlangsung pada bulan Juli 2019 – Desember 2020. Subjek penelitian terdiri atas 28 pasien stroke iskemik yang memenuhi kriteria inklusi. Subjek dibagi menjadi dua kelompok perlakuan, yaitu kelompok yang mendapat terapi standar kombinasi rTMS (n= 14) dan kelompok kontrol yang mendapat terapi standar (n=14). *Repetitive transcranial magnetic stimulation* terdiri atas dua sesi yang berlangsung selama sepuluh hari dengan menggunakan frekuensi 1Hz dan 5Hz. Pengambilan sampel darah dilakukan sebelum dan sesudah terapi. Kadar VEGF diukur dengan metode ELISA dan dibandingkan antara kedua kelompok subjek penelitian.

Hasii penelitian menunjukkan bahwa rTMS tidak memengaruhi kadar VEGF kelompok perlakuan. Namun, secara deskriptif didapatkan bahwa rTMS dalam kaitannya dengan VEGF lebih bermanfaat pada subjek stroke iskemik perempuan, usia 46 - 64 tahun dan onset stroke 1 dan 3 bulan,

Kata kunci: *stroke iskemik, vascular endothelial growth factor* (VEGF), *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS)

ABSTRACT

JULIET CHRISTY GUNAWAN UMBAS. *The Effect of Repetitive Transcending Magnetic Stimulation on Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Ischemic Stroke Patients, (*supervised by **Andi Kumia Bintang**, **Yudy Goysal, Muhammad Akbar, Cahyono Kaelan**, and **Andi Alfian Zainuddin**).

This study aims to determine the effect of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) levels in ischemic stroke patients.

This research is an experimental study with a pre-test and post-test control group design conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital and its networks. rTMS was carried out by the Brain clinic. The study took place from July 2019 to December 2020. The research subjects consisted of 28 ischemic stroke patients who met the inclusion criteria. Subjects were then divided into treatment groups who received standard combination therapy of rTMS (n = 14) and controls who received standard therapy (n=14). rTMS consisted of two sessions lasting 10 days using frequencies of 1Hz and 5Hz. Blood samples were collected before and after therapy. VEGF levels were measured by the ELISA method and compared between the two groups of study subjects.

The results show that rTMS does not affect the VEGF levels of the treatment group. However, it was descriptively found that rTMS in relation to VEGF was more beneficial in female ischemic stroke subjects, ages 46-64 years and stroke onset 1 and 3 months.

Keywords: ischemic stroke, vascular ondothelia! growth factor (VEGF), ropetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

DAFTAR ISI

SAMPUL ..... *i*

KARYA AKHIR ..... *ii*

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR ..... *iv*

KATA PENGANTAR ..... *v*

ABSTRAK ..... *ix*

DAFTAR ISI ..... *xi*

DAFTAR GAMBAR ..... *xiv*

DAFTAR TABEL ..... *xv*

DAFTAR SINGKATAN ..... *xvi*

Bab I PENDAHULUAN *1*

1.1 Latar Belakang **1**

1.2 Rumusan Masalah **6**

1.3 Tujuan Penelitian **6**

1.4 Hipotesis Penelitian **7**

1.5 Manfaat Penelitian **7**

Bab II Tinjauan Pustaka *9*

2.1. Definisi stroke Iskemik **9**

2.2. Patofisiologi Stroke Iskemik 10

2.3. Kematian sel pada stroke iskemik 14

2.4. Reorganisasi dan plastisitas setelah Stroke Iskemik 18

2.4.1 Angiogenesis dan Neurogenesis pada Stroke Iskemik 20

2.5. VEGF dan perannya pada stroke iskemik 23

***2.6. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) 27**

2.7 Mekanisme dan efek terapi rTMS 28

2.8. Pengaruh stimulasi rTMS terhadap kadar VEGF pada Stroke Iskemik 31

2.9. Kerangka Teori 32

2.10. Kerangka Konsep 33

2.11. Definisi Operasional 34

Bab III Metode Penelitian..... 37

3.1 Desain Penelitian 37

3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian 37

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian 37

3.3.1. Kriteria inklusi 37

3.3.2. Kriteria eksklusi 37

3.3.3. Kriteria *drop out* 38

3.4. Besar Sampel Penelitian 38

3.5. Cara Pengumpulan Data 39

3.5.1. Cara kerja 39

3.5.2. Alat dan bahan 39

3.5.3. Prosedur penelitian 39

3.6. Analisa Data 41

3.7. Identifikasi variabel 42

3.7.1. Variabel bebas (independen) 42

3.7.2. Variabel tergantung (dependen) 42

3.7.3. Variabel perancu 42

3.8. Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik 42

3.9. Alur Penelitian 43

BAB IV Hasil Penelitian 44

BAB V Pembahasan 53

BAB VI Kesimpulan dan Saran 58

6.1. Kesimpulan 58

6.2. Saran 58

DAFTAR PUSTAKA 59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka mengenai definisi titik waktu kritis pascastroke. 19

Gambar 2. Efek pleiotropik dari VEGF.. 25

Gambar 3. Dugaan peranan VEGF pada stroke. 27

Gambar 4. Skema umum efek gelombang magnetik dan listrik 29

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian 44

Tabel 2. Deskriptif kadar VEGF subjek penelitian 45

Tabel 3. Baseline kadar VEGF sebelum intervensi pada masing-masing variabel 46

Tabel 4 Median kadar VEGF Pre dan Post pada masing-masing variabel 48

Tabel 5 Selisih kadar VEGF Pre dan Post pada masing-masing variabel 50

Tabel 6 Distribusi kadar VEGF pada kelompok perlakuan dan kontrol hari 1 dan 12 51

Tabel 7 Perubahan kadar VEGF kelompok perlakuan dan kontrol 52

DAFTAR SINGKATAN

ADO	: Aliran Darah Otak
AHA/ASA	: *American Heart Association / American Stroke Association*
AMPA	: *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*
BBB	: *blood brain barrier*
BDNF	: *Brain Derived Necrosis Factor*
bFGF-2	: Platelet Derived Growth Factor
DAMPs	: *Damage Associated Molecular Patterns*
HIF-1α	: *Hypoxia Inducible Factor 1α*
ICAM-1	: *P-selectin, E-selectin, dan intercellular adhesion molecule-1*
IGF-2	: *Insulin Growth Factor-2*
Kemenkes	: Kementrian Kesehatan
LTD	: *Long Term Depression*
LTP	: *Long Term Potentiation*
MMP	: *matrix metalloproteinase*
NMDA	: *N-methyl-D-aspartate*
NO	: *nitric oxide*
PDGF	: *Platelet Derived Growth Factor*
PET	: *Positron Emission Tomography*
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
rTMS	: *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*
rTPA	: *recombinant tissue plasminogen activator*

TGF- β : *Growth Factor-Beta*

TIA : *Transient Ischemic Attack*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

Bab I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke adalah salah satu sindrom kegawatdaruratan neurologi yang bersifat akut dan menjadi ancaman terbesar dalam menimbulkan kecacatan dan kematian tertinggi di beberapa negara di dunia (Coupland et al., 2017; Rasyid et al., 2017). Setiap tahunnya, 795.000 orang menderita stroke onset baru atau berulang. Sekitar 610.000 orang mengalami serangan pertama, dan 185.000 orang mengalami serangan berulang. Pada tahun 2013, stroke adalah penyebab kematian paling umum kedua di seluruh dunia setelah penyakit jantung iskemik (Feigin Valery L. et al., 2017). Angka kematian akibat stroke diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 7,8 juta pada tahun 2030 (Global Burden of Disease Stroke Expert Group and Bennett, 2012).

Salah satu penyebab utama kecacatan jangka panjang di beberapa negara di dunia adalah stroke (Benjamin Emelia J. et al., 2019). Kecacatan dapat berupa defisit neurologi yang berdampak pada gangguan emosional dan sosial, tidak hanya bagi pasien namun juga keluarganya. Hal ini diperberat dengan tingginya serangan stroke berulang, jika faktor risiko stroke tidak teratasi dengan baik (Rasyid et al., 2017). Berdasarkan data dari *Global Burden of Disease Study* (GBD), Indonesia salah satu negara dengan angka kecacatan tertinggi di Asia Tenggara (Venketasubramanian et al., 2017).

Prevalensi stroke berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementrian Kesehatan (Kemenkes) Republik Indonesia tahun 2018 mengalami peningkatan dibandingkan tahun 2013, dari 7% menjadi 10.9%. Provinsi dengan prevalensi tertinggi di Indonesia adalah Kalimantan Timur (14,7%) dan DI Yogyakarta (14,6%). Provinsi Sulawesi Selatan mengalami penurunan prevalensi dari urutan pertama pada tahun 2013 dengan prevalensi 17,9% menjadi urutan ke tujuh belas dengan prevalensi 10,6% pada tahun 2018. Meskipun demikian angka kecacatan di Sulawesi Selatan masih tinggi (Kemenkes, 2013, 2018). Data stroke lainnya berdasarkan penelitian potong-lintang multi senter di 28 rumah sakit dengan jumlah subjek sebanyak 2065 pasien pada bulan Oktober 1996 sampai bulan Maret 1997, usia rata-rata stroke adalah 56,8 tahun ±13,3 tahun dengan kisaran 18-95 tahun dan sebanyak 65,8% mengalami kecacatan (Misbach and Soertidewi, 2011). Di rumah sakit umum Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, jumlah pasien rawat inap terbanyak di ruang perawatan neurologi ditempati oleh stroke (Bintang, 2014).

Berdasarkan tipe stroke secara umum, 87% adalah stroke iskemik, 10% stroke perdarahan dan sisanya 3% adalah perdarahan subarachnoid (Benjamin Emelia J. et al., 2019). Strok iskemik terjadi akibat berkurangnya aliran darah (iskemia) dan oksigen ke otak. Berkurangnya aliran darah menyebabkan penurunan perfusi pada suatu bagian di otak. Penurunan perfusi di otak menyebabkan kerusakan

akibat iskemia neuron disertai kebocoran vaskuler, inflamasi pembuluh darah kecil, dan apoptosis endotel (Purves et al., 2004).

Manajemen stroke iskemik akut adalah rekanalisasi pembuluh darah untuk perbaikan perfusi aliran darah otak (Catanese et al., 2017). Terapi pada fase akut adalah *recombinant tissue plasminogen activator* (rTPA) dan trombektomi mekanik (Filho and Samuels, 2020; Powers William J. et al., 2019; Rasyid et al., 2017). Namun, kurang dari 10% penderita stroke iskemik yang bisa mendapatkan terapi rTPA atau trombektomi mekanik yang secara bermakna memperbaiki luaran pasca stroke (Tiksnadi et al., 2017). Adanya faktor batasan waktu pemberian, keterbatasan teknologi pencitraan, ketersediaan tenaga medis intervensi, kultur sosial, batasan geografis, keraguan dokter unit gawat darurat dan berbagai faktor lainnya menyebabkan hanya sedikit saja pasien stroke iskemik akut yang diterapi dengan terapi reperfusi ini (G et al., 2020). Hal tersebut menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi tingginya angka kecacatan yang disebabkan oleh penyakit stroke iskemik di Indonesia dan secara khusus di Sulawesi Selatan.

Stroke menyebabkan banyak disabilitas pada kehidupan seseorang. Gejala gangguan fungsi otak pada stroke sangat tergantung pada daerah otak yang terkena. Defisit yang ditimbulkannya dapat bersifat fokal maupun global, yaitu: (1) hemiparesis atau paraparesis, monoparesis, oftalmoplegia, disfagia, dan sebagainya; (2) ataksia; (2) gangguan fungsi penghidu; (3) gangguan fungsi pendengaran; (4) gangguan fungsi somatik sensoris; (5) gangguan fungsi kognitif, seperti

gangguan atensi, memori, afasia, visuospasial, dan sebagainya; (6) gangguan kesadaran (Rasyid et al., 2017).

Setelah onset stroke, pada tahap akut terjadi inflamasi, stres oksidatif, dan gangguan metabolisme, sedangkan pada tahap subakut terjadi neurogenesis, sinaptogenesis dan angiogenesis yang dikenal dengan istilah neuroplastisitas. Dengan neuroplastisitas inilah neuron di otak beradaptasi dan menyesuaikan fungsinya sebagai respon terhadap situasi baru atau perubahan yang terjadi (Hara, 2015; Tiksnadi et al., 2017).

Angiogenesis adalah salah satu fitur utama dari reorganisasi neuronal dan pemulihan pascastroke. Angiogenesis diaktivasi melalui pelepasan *growth factor* polipeptida, sitokin, dan faktor spesifik angiogenik yang melibatkan pembentukan *growth factor-beta* (TGF- β), *platelet derived growth factor* (PDGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF-2) sebagai respon terhadap stroke iskemik. Namun, VEGF adalah faktor angiogenik yang paling potensial terinduksi diantara semua yang disekresikan oleh sel endotel dan *pericytes* (Bhasin, 2014). Peningkatan kadar VEGF terjadi dalam beberapa jam pascastroke dan memiliki pengaruh kuat pada pertumbuhan pembuluh darah baru pada area otak yang cedera. Proses ini merupakan respons adaptif terhadap hipoksia, yang mendorong angiogenesis pada kejadian pascastroke dan akhirnya mengarah pada pemulihan fungsional (Slevin et al., 2000).

Kemajuan sains dan teknologi mutakhir telah membuka jalan bagi perkembangan *neuroscience* untuk program neurorestorasi pasien dengan gangguan neurologis (Tiksnadi et al., 2017). Tatalaksana neurorestorasi pascastroke mengalami perubahan dalam 15 tahun terakhir. Hal ini mencakup neurorestorasi struktural dan *signaling neuron*, dan neuromodulasi. Tindakan neurorestorasi pascastroke diberikan mulai dari fase akut, sub-akut, sampai dengan fase kronik (Rasyid et al., 2017).

Salah satu teknik non-invasif yang mendukung restorasi neuron dan sering diaplikasikan pada penyakit-penyakit neurologis adalah stimulasi magnetik transkranial repetitif (*repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) (Lefaucheur et al., 2014; Smith and Stinear, 2016). Terapi ini merupakan salah satu metode stimulasi intrakranial dengan menggunakan gelombang magnet untuk menstimulasi sel-sel saraf. Penggunaan rTMS memanfaatkan gelombang magnet untuk membangkitkan listrik pada permukaan otak sehingga dapat mempengaruhi plastisitas sinaps melalui beberapa jalur termasuk menginduksi peningkatan pelepasan neurotransmitter misalnya dopamin, menstimulasi pertumbuhan sel-sel glia dan mencegah terjadinya kematian sel saraf. Penggunaan rTMS jangka panjang memicu perubahan morfologi sel saraf berupa pertumbuhan dendrit beserta tonjolannya, menginduksi LTP dan mengubah perangkat gen sel saraf yang berujung pada pemulihan kompleks dan melibatkan mekanisme neurogenesis, sinaptogenesis dan angiogenesis (Chervyakov et al.,

2015; Hara, 2015). Meskipun demikian, mekanisme pasti dimana rTMS memberikan efek menguntungkan dalam aspek seluler dan molekuler sebagian besar belum diketahui (Caglayan et al., 2019).

Peran rTMS terhadap kadar VEGF sebagai biomarker pemulihan stroke iskemik masih belum jelas dan sedang diteliti oleh para ahli. Sampai saat ini belum ada penelitian di Indonesia dan secara khusus di Makassar yang secara langsung menilai pengaruh intervensi rTMS terhadap kadar VEGF pada pasien stroke iskemik. Oleh karena itu, peneliti ingin meneliti kadar VEGF pada pasien stroke yang distimulasi dan tanpa distimulasi. Kedua kelompok ini diberikan terapi dan rehabilitasi medik standar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang dibuat satu rumusan masalah pada penelitian ini sebagai berikut:

“Bagaimana pengaruh pemberian terapi rTMS terhadap kadar VEGF pada pasien stroke iskemik?”

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum: Mengevaluasi pengaruh pemberian terapi rTMS (kelompok perlakuan) terhadap kadar *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada pasien stroke iskemik

Tujuan Khusus:

1) Mengukur kadar VEGF kelompok perlakuan sebelum dilakukan terapi standar stroke iskemik dan rTMS

2) Mengukur kadar VEGF kelompok kontrol sebelum dilakukan terapi standar stroke iskemik
3) Mengukur kadar VEGF kelompok perlakuan sesudah dilakukan terapi standar stroke iskemik dan rTMS
4) Mengukur kadar VEGF kelompok kontrol sesudah dilakukan terapi standar stroke iskemik
5) Membandingkan kadar VEGF pada kelompok perlakuan sebelum dan sesudah diberikan terapi standar stroke iskemik dan rTMS
6) Membandingkan kadar VEGF pada kelompok kontrol sebelum dan sesudah diberikan terapi standar stroke iskemik
7) Membandingkan perubahan kadar VEGF pada kelompok perlakuan dan kontrol

1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat pengaruh pemberian intervensi rTMS dibandingkan dengan kelompok kontrol terhadap kadar VEGF serum pada pasien stroke iskemik.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat teoritis: Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan bagi peneliti dan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam tatalaksana pasien strok iskemik dengan *repetitive transcranial magnetic stimulation.*

Manfaat praktis: memberikan kontribusi dalam penerapan ilmu dan teknologi kesehatan dalam penatalaksanaan stroke iskemik.

Manfaat Metodologik: hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi dan sebagai rujukan untuk penelitian terkait selanjutnya.

Bab II Tinjauan Pustaka

2.1. Definisi stroke Iskemik

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

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

Stroke iskemik (SI) memiliki tiga mekanisme yang berbeda yaitu trombosis, emboli, dan penurunan perfusi atau aliran darah pada area tertentu di otak sehingga menyebabkan suplai darah ke otak terbatas (Caplan, 2016; Coupland et al., 2017). Perlu diketahui bersama bahwa apa yang kita ketahui dalam pemulihan biologik dan

sering digunakan dalam penelitian proses pemulihan terdiri dari akut, subakut, dan kronik (Bernhardt et al., 2017).

2.2. Patofisiologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik dapat memiliki tiga mekanisme yang berbeda yaitu trombosis, emboli, dan penurunan perfusi atau aliran darah pada suatu area di otak sehingga mengalami gangguan metabolisme sel otak karena tidak mendapat suplai darah, oksigen dan energi (Caplan, 2016; Rasyid et al., 2017).

Berdasarkan konsensus, trombosis adalah sumbatan aliran darah yang disebabkan oleh proses oklusi lokal pada satu atau lebih pembuluh darah. Meskipun ini menyiratkan bahwa trombus atau gumpalan bekuan darah adalah penyebab penyumbatan, obstruksi juga dapat disebabkan oleh plak aterosklerotik dengan oklusi trombotik yang tumpang tindih. Lumen pembuluh menyempit atau tersumbat oleh perubahan dinding pembuluh darah atau oleh pembentukan gumpalan bekuan darah. Tipe patologi vaskular yang paling banyak ditemukan adalah aterosklerosis, dimana jaringan fibrosa dan muskular bertumbuh cepat dalam subintima, dan material plak lemak yang dapat mengganggu aliran darah pada lumen tersebut. Lalu trombosit menempel pada celah-celah plak dan membentuk gumpalan-gumpalan yang berfungsi sebagai nidi untuk pengendapan fibrin, trombin, dan bekuan darah. Aterosklerosis berperan besar pada arteri ekstrakranial dan intrakranial yang lebih besar. Kadang-kadang,

gumpalan terbentuk di dalam lumen karena masalah hematologi primer, seperti polisitemia, trombositosis, atau keadaan hiperkoagulasi sistemik. Arteri intrakranial dan arteriol yang lebih kecil dan penetrasi lebih sering rusak oleh hipertensi daripada oleh proses aterosklerotik. Kadang-kadang, gumpalan terbentuk di dalam lumen karena masalah hematologi primer, seperti polisitemia, trombositosis, atau keadaan hiperkoagulasi sistemik. Arteri penetrasi intrakranial dan arteriol lebih sering disebabkan oleh hipertensi daripada oleh proses aterosklerotik (Caplan, 2016).

Pada proses emboli, material terbentuk dari tempat lain yang tersangkut ke dalam sistem vaskular arteri dan menghambat aliran darah. Sumbatan dapat bersifat sementara atau bertahan selama beberapa jam sampai hari sebelum ke daerah distal. Material emboli perasal dari daerah proksimal, biasanya jantung; dari arteri utama seperti aorta, arteri karotis dan vertebralis; dan dari vena sistemik. Emboli yang berasal dari jantung dapat disebabkan oleh gangguan katup, bekuan, atau tumor dalam atrium atau ventrikel. Emboli arteri terdiri dari bekuan darah, gumpalan trombosit, atau potongan plak yang terlepas dari proksimal atau pembuluh darah hulu. Bekuan darah yang berasal dari vena sistemik menuju ke otak melalui vena ke *shunt* arteri. Kadang-kadang, udara, lemak, dan partikel plak disebabkan oleh injeksi obat, bakteri, benda asing, dan sel tumor yang masuk ke sistem vaskular dan menyebabkan emboli pada arteri otak (Caplan, 2016).

Pada hipoperfusi sistemik, berkurangnya aliran darah ke jaringan otak disebebkan oleh tekanan rendah perfusi sistemik. Penyebab tersering adalah kegagalan pompa jantung (paling sering disebabkan oleh infarkmiokard atau aritmia) dan hipotensi sistemik (disebabkan oleh perdarahan atau hipovolemia). Buruknya perfusi memberi efek paling bermakna pada daerah perbatasan atau regio *watershed* pada teritori perifer dari suplai vaskular utama. Efek asimetris dapat terjadi dari lesi vaskular yang sudah ada sebelumnya menyebabkan distribusi hipoperfusi tidak merata (Caplan, 2016).

Ketiga mekanisme iskemik otak dapat menyebabkan kerusakan jaringan otak yang bersifat sementara atau permanen. Kerusakan permanen disebut sebagai infark (Caplan, 2016).

Sekitar area otak yang mengalami infark biasanya hanya mengalami gangguan metabolisme dan gangguan perfusi yang bersifat sementara yang disebut area penumbra. Daerah ini masih dapat diselamatkan jika dilakukan perbaikan aliran darah kembali (reperfusi) segera, sehingga mencegah kerusakan sel yang lebih luas yang berarti mencegah kecacatan dan kematian. Namun jika penumbra tidak dapat diselamatkan, makan akan menjadi area infark. infark tersebut bukan saja disebabkan oleh sumbatan, tetapi juga akibat proses inflamasi, gangguan sawar darah otak atau *blood brain barrier*, zat neurotoksik akibat hipoksia, menurunnya aliran darah mikrosirkulasi kolateral dan tatalaksana untuk reperfusi (Rasyid et al., 2017).

Aliran darah otak (ADO) secara ketat meregulasi kebutuhan metabolisme otak. Rata-rata aliran darah otak dipertahankan pada 50 ml / 100 gram jaringan otak / menit pada manusia dewasa. Sangat penting untuk mempertahankan ADO dalam batas normal karena ADO yang terlalu rendah dapat menyebabkan suplai darah ke otak menjadi tidak adekuat. (Gofir, 2011) Penurunan aliran volume darah menjadi 18 ml/100gram akan terjadi kegagalan fungsi listrik otak, dan jika kondisi ini berlanjut hingga terjadi penurunan di bawah 8ml/100gram jaringan otak akan menimbulkan kegagalan metabolisme dan menyebabkan kematian sel (Caplan, 2016).

Pada zona paling tengah memiliki aliran darah terendah dan kerusakan iskemik yang paling parah. Daerah dengan kerusakan yang paling parah ini disebut sebagai inti infark. Jaringan di sekitar inti infark ini disebut sebagai penumbra iskemik (Caplan, 2016). Jadi *ischemic penumbra* ini merupakan bagian yang mengalami hipoperfusi namun masih potensial menimbulkan aktifitas listrik. Iskemia penumbra menerima suplai darah yang cukup untuk bertahan hidup sementara waktu.

Konsep penumbra merupakan landasan tatalaksana stroke karena merupakan manifestasi terdapatnya struktur selular neuron yang masih hidup dan mungkin masih reversibel apabila dilakukan pengobatan yang cepat. Usaha pemulihan daerah penumbra dilakukan dengan reperfusi yang harus tepat waktu supaya aliran darah tidak terlambat ke daerah yang iskemia, sehingga neuron

penumbra tidak mengalami nekrosis. Komponen waktu ini disebut sebagai jendela terapeutik (*therapeutic window*) yaitu jendela waktu reversibilitas sel-sel neuron penumbra terjadi dengan melakukan tindakan resusitasi sehingga neuron ini dapat diselamatkan. Di daerah penumbra ini sel-sel neuron masih hidup akan tetapi metabolisme oksidatif sangat berkurang, pompa-pompa ion sangat minimal mengalami proses depolarisasi neuronal. Perubahan lain yang terjadi adalah kegagalan autoregulasi di daerah iskemia, sehingga respons arteriole terhadap perubahan tekanan darah dan oksigen atau karbodioksida menghilang (Misbach, 2011).

Mekanisme reperfusi terjadi melalui bantuan kolateral yang berada di sekitar wilayah iskemik penumbra (Jung et al., 2013). Namun perbaikan aliran darah otak ke nilai normal tidak selamanya merupakan hal yang menguntungkan karena dapat mengakibatkan cedera reperfusi. Waktu reperfusi yang memanjang hingga lebih dari 90 menit dikaitkan dengan luaran klinis yang tidak begitu baik sebab dapat menyebabkan perluasan volume infark dibanding dengan oklusi permanen (Davis and Donnan, 2014).

2.3. Kematian sel pada stroke iskemik

Secara umum, kematian sel terdiri dari dua tahap, yaitu (1) diinduksi oleh kegagalan energi, peningkatan kalsium intraseluler, dan pelepasan asam amino eksitatorik. Hal ini akan memicu aktivasi penyebab langsung kerusakan oleh iskemia termasuk produksi radikal

bebas dan *peroxynitrite, calpain, phospholipase,* dan aktivasi *poly-ADP ribose polymerase*. Secara bersamaan jalur apoptosispun dimulai. Gelombang depolarisasi periinfark lebih lanjut menyebabkan keseimbangan energi pada neuron iskemik di daerah penumbra; (2) perubahan makromolekul jangka panjang dan metabolik utama lainnya (Endres et al., 2009).

Pada kasus stroke iskemik, jaringan neuronal akan menjadi hipoperfusi sehingga menyebabkan deplesi lokal oksigen dan glukosa. Hal ini menyebabkan kegagalan proses yang dibutuhkan sel untuk mempertahankan diri. Selanjutnya akan menyebabkan kegagalan integritas membran mitokondria, yang memperburuk deplesi energi seluler dan apoptosis. Kehilangan fungsi pompa ion membran dan kerusakan *blood brain barrier* (BBB) menyebabkan edema sitotoksik. Sebagai kompensasi dari efek yang merugikan ini, neurotransmitter eksitatorik (glutamat dan aspartat) disekresi secara berlebihan. Proses tersebut melalui reseptor *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA), *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), reseptor, kainat, dan meningkatkan influks ion Na^+ dan Ca^{2+} yang menyebabkan eksitotoksisitas. Eksitotoksisitas dengan stres oksidatif memicu jalur yang terlibat dalam kerusakan selular (Datta et al., 2020).

Sel akan melalui jalur kematian sel yang terprogram dan tidak terprogram, tergantung pada derajat kerusakan. Apoptosis dan autofagi yang merupakan jalur kematian sel terprogram, memiliki peran penting pada perkembangan dan integrasi fungsi sel menjadi

normal. Jalur kematian sel tidak terprogram adalah nekrosis yang pada dasarnya berbeda dan dapat disebabkan oleh kerusakan eksternal. Selain jalur di atas, adapun jalur kematian sel lainnya yang dapat teraktivasi secara bersamaan. Setelah iskemia, hipoperfusi pada jaringan otak akan menyebabkan penurunan oksigen, ATP, dan glukosa, yang seiring waktu akan menyebabkan kematian sel. Dalam area inti iskemik, deprivasi ATP, oksigen dan glukosa sangat berat dan ireversibel, sehingga menyebabkan nekrosis. Sementara pada penumbra, deplesi menghambat fungsi fisiologik selular tapi masih reversibel. Sel-sel pada penumbra mengalami apoptosis dan autofagositosis (Datta et al., 2020).

Patofisiologi stroke iskemik terintegrasi dengan proses inflamasi yang berkembang dalam beberapa hari hingga minggu setelah onset gejala dan menjadi target utama dalam perkembangan terapi stroke terbaru (Lambertsen et al., 2019; Song et al., 2019). Setelah iskemik, sumbatan aliran darah menurunkan produksi glukosa dan ketersediaan oksigen, sehingga menyebabkan gangguan pada produksi *adenosine* triphosphate dan menyebabkan kegagalan bioenergetik. Selain itu, imbalans ionik yang terjadi dalam beberapa menit setelah oklusi arterial menyebabkan penurunan *reuptake* glutamat dan selanjutnya menyebabkan eksitotoksisitas dan apoptosis. Pada saat yang sama, enzim katabolik teraktivasi, kemudian meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif. Hal-hal tersebut menginduksi ekspresi gen pro-inflamasi, seperti sitokin dan

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

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

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

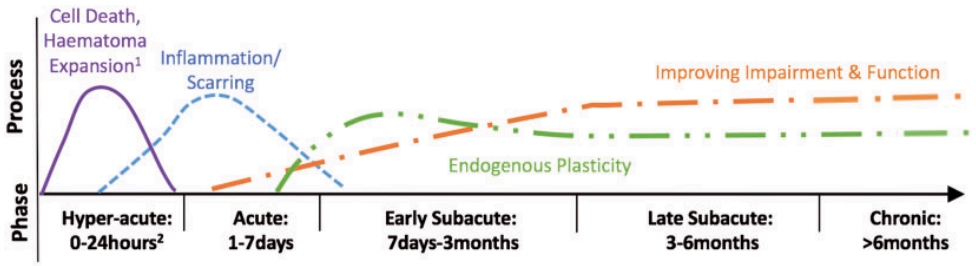
dari sel imun perifer. Aktivasi berlebihan ini menyebabkan leukosit matur kelelahan sehingga memprovokasi perekrutan leukosit imatur yang belum dapat merespons kerusakan otak dengan baik (Ramiro et al., 2018).

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

2.4. Reorganisasi dan plastisitas setelah Stroke Iskemik

Pada masa lampau, para ahli berpendapat bahwa otak berhenti tumbuh pada masa kanak-kanak dan tidak mempunyai kemampuan untuk beregenerasi. Namun studi dan eksperimen baik pada hewan coba maupun pada manusia menunjukkan sebaliknya. Otak terbukti memiliki kemampuan untuk beregenerasi dan melakukan modifikasi bentuk struktural dan sekaligus fungsinya secara kontinu sepanjang hidupnya. Perubahan struktural dan fungsional ini terjadi melalui

mekanisme penambahan atau pengurangan koneksi sinaps. Fenomena ini dikenal dengan istilah neuroplastisitas. Dengan neuroplastisitas inilah neuron di otak beradaptasi dan menyesuaikan fungsinya sebagai respon terhadap situasi baru atau perubahan yang terjadi (Tiksnadi et al., 2017).



[1] Haemorrhagic stroke specific. [2] Treatments extend to 24 hours to accommodate options for anterior and posterior circulation, as well as basilar occlusion.

Gambar 1. Kerangka mengenai definisi titik waktu kritis pascastroke yang terkait dengan pemulihan biologik yang diketahui saat ini (Bernhardt et al., 2017).

Proses reorganisasi dan plastisitas neuronal mulai terjadi segera setelah onset stroke, berlanjut sampai beberapa minggu, dan melibatkan regio otak yang jauh dari lokasi yang mengalami kerusakan. Secara umum proses ini terjadi dalam tiga tahap yaitu: 1) tahap reaksi akut, ditandai dengan perubahan aliran darah otak, inflamasi, stres oksidatif dan gangguan metabolisme; 2) Tahap subakut, dimana terjadi proses restorasi endogen yang dapat berlangsung hingga 12 minggu. Tahap ini ditandai dengan aktivasi neurogenesis, sinaptogenesis dan angiogenesis yang menungkinkan

subtitusi fungsi sel-sel neuron yang rusak serta memfasilitasi pemulihan spontan; 3) tahap plateau, dimana proses pemulihan spontan memasuki periode stabil namun masih dapat dimodifikasi (Hara, 2015). Secara keseluruhan proses pemulihan fungsional terjadi pada bulan kedua sampai ketiga setelah onset stroke. Pada hewan percobaan dalam periode ini terjadi plastisitas otak untuk perbaikan sel yang menggunakan mekanisme endogen (Bernhardt et al., 2017; Dobkin and Carmichael, 2016).

2.4.1 Angiogenesis dan Neurogenesis pada Stroke Iskemik

Angiogenesis merupakan pembentukan pembuluh darah baru yang tumbuh dari sel endotel dan pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Pada saat proses pertumbuhan, sel endotel menurunkan membran dasar yang mendasari, bermigrasi ke jaringan tetangga, berploriferasi, dan berkembang menjadi lumen pembuluh darah. Pada akhirnya terjadi koneksi antara lumen dan aliran darah. Kemampuan pembuluh darah matang untuk beradaptasi dengan tuntutan perubahan membutuhkan kedua faktor pelarut dan interaksi sel-sel serta sel matriks. Diantara faktor yang mempu memodulasi angiogenesis yang diketahui sampai saat ini adalah VEGF yang merupakan kandidat terbaik untuk regulator spesifik dari pertumbuhan dan diferensiasi sel endotel (Marti et al., 2000).

Stroke menginduksi angiogenesis dan neurogenesis, dua proses yang saling berhubungan. Kedua proses ini telah diamati

pada otak pasien yang selamat beberapa hari sampai minggu setelah strok serebral dan diperoleh hasil yang berkorelasi positif antara kepadatan pembuluh kecil dan kelangsungan hidup pasien. Terjadi peningkatan sintesis faktor pertumbuhan angiogenik seperti VEGF, FGF-2, PDGF dan reseptornya. Molekul-molekul tersebut meningkat dalam beberapa jam setelah onset dan berkorelasi dengan pertumbuhan pembuluh darah di daerah penumbra. Faktor pro-angiogenik lain yang juga diekspresikan setelah proses iskemik yaitu sitokin pro inflamasi (IL-1 beta, TNF-alfa), nitric oxide (NO), dan faktor-faktor pertumbuhan (TGB-beta, FGF). Pemberian VEGF dan modulasi VEGFR-1 menstimulasi baik neurogenesis maupun angiogenesis setelah serangan iskemik. Penelitian Font et al. (2010) pada model strok tikus menunjukkan pemulihan yang disebabkan pemberian VEGF dan sebagian dari upregulation HIF-1. Neurogenesis membutuhkan pembuluh darah baru untuk bertahan hidup untuk jangka waktu yang lama. Mekanisme angiogenesis mirip dengan neurogenesis dan keduanya bersama-sama mengolah faktor-faktor umum. Keseluruhan tiga proses plastisitas, neurogenesis dan angiogenesis terjadi pada otak dewasa sebagai respon terhadap cedera tetapi dapat dirangsang dengan terapi seluler tambahan. Beberapa faktor angiogenik klasik yang dijelaskan di atas, berasal dari sistem saraf dan beberapa faktor neurotropik klasik juga memiliki sifat

angiogenik. Molekul-molekul yang memiliki sifat ganda neurovaskular saat ini disebut angioneurins dan dibagi dalam tiga kelompok utama: (1) angioneurins yang ditemukan melalui efek neuronal mereka (NGF, BDNF, NT3, NT4), (2) angioneurins yang ditemukan sebagai faktor angiogenik (VEGF, PDGF, ANG), (3) angioneurins lain yang memiliki efek pleiotrophic (HGF, EGF, IGF1, TGF, EPO, FGF2, PGRN). Perkembangan pembuluh kolateral, yang penting untuk mencegah jaringan iskemik dari kematian sel, terganggu pada pasien dengan diabetes mellitus. Proses ini diatur oleh faktor-faktor positif dan negatif. Dibandingkan dengan kontrol, kelompok diabetes memiliki densitas pembuluh darah yang lebih rendah, ekspresi angiostatin yang lebih, dan kadar VEGF yang lebih rendah. Hasil ini menunjukkan angiogenesis yang kurang pada kelompok diabetes setelah cedera reperfusi iskemik (I / R). Dan mekanisme yang mungkin adalah hiperglikemia melemahkan neovaskularisasi dengan menurunkan sifat proliferati dari VEGF dan meningkatkan sifat negatif dari angiostatin (Font et al., 2010; Zhang and Chopp, 2009).

Pada pasien strok, terdapat suatu korelasi signifikan antara jumlah pembuluh darah serebral di sekeliling kortikal dan waktu perbaikan. Pasien-pasien dengan densitas pembuluh darah yang tinggi tampaknya bertahan lebih lama daripada pasien dengan densitas vaskuler yang rendah. Pada jaringan

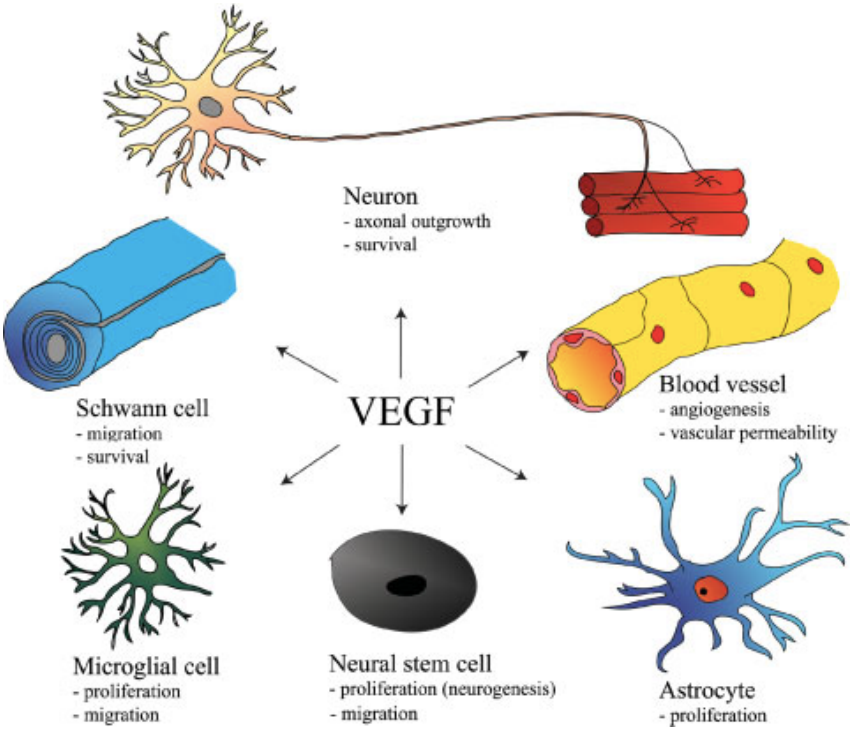
otak iskemik hewan yang diberikan terapi berbasis sel dan farmakologis, angiogenesis meningkat, yang dihubungkan dengan perbaikan luaran fungsional. Temuan ini menunjukkan bahwa, selain neurogenesis, angiogenesis meningkat oleh terapi restoratif juga meningkatkan perbaikan fungsional (Zhang and Chopp, 2009).

2.5. VEGF dan perannya pada stroke iskemik

Pertumbuhan, diferensiasi dan ketahanan sel endotel diregulasi oleh VEGF yang distimulasi oleh *hypoxia-inducible factor*-1α (HIF-1α). HIF-1α adalah sebuah kompleks protein yang diaktivasi oleh tekanan oksigen rendah. Selama iskemik, jaringan otak yang rusak mencoba untuk meningkatkan suplai oksigen melalui induksi angiogenesis dengan produksi VEGF. Hal ini ditandai dengan adanya peningkatan jumlah pembuluh-pembuluh dara mikro di area infark. VEGF dan reseptornya diregulasi oleh HIF-1α dalam hari pertama iskemik. Tidak hanya ekspresi VEGF tetapi faktor kesintasan angiogenesis lain seperti angiopoietin-2 dan *insulin growth factor-2* (IGF-2) dan reseptornya diinduksi oleh HIF-1α (Amalia et al., 2019).

VEGF berperan penting dalam perkembangan dan fungsi sirkulasi serta sistem saraf. Selain itu, VEGF memiliki implikasi yang luas dalam semua vase perkembangan neurovaskular berupa vaskulogenesis (angiogenesis dan arteriogenesis) yang diinduksi oleh kondisi hipoksia. VEGF berperan pula dalam efek protektif terhadap neuron, sehingga sangat relevan terbentuk pada kondisi iskemik

(Bernaudin et al., 2002; Bruick, 2003). Dalam sebuah penelitian dikatakan bahwa VEGF akan meningkat pada awitan awal stroke iskemik dibandingkan dengan orang normal. Peningkatan VEGF pada pasien stroke iskemik secara signifikan meningkat paling cepat 1-3 jam dan akan terus meningkat pada 24-48 jam setelah iskemik kemudian akan tetap dipertahankan sampai 90 hari pasca onset stroke. Kadar VEGF pada stroke onset akut akan berkaitan dengan prognosis jangka panjang pasien stroke iskemik. VEGF diatur dalam inti iskemik tempat kebocoran sawar darah otak terjadi. Ekspresi VEGF mendahului neovaskularisasi dari zona tepi iskemik, dan infus intravena VEGF dalam 48 jam setelah onset iskemik serebral emboli fokal meningkatkan angiogenesis dalam penumbra dan memperbaiki pemulihan neural. Oleh karena itu, VEGF memiliki efek menguntungkan pada pemulihan dari cedera otak iskemik, yaitu dapat menyelamatkan jaringan neural hidup yang berisiko dengan memperbaiki perfusi (VEGF memiliki aktivitas vasodilator), mencegah disfungsi sel endotel dan atau stimulasi angiogenesis (Bernaudin et al., 2002; Storkebaum et al., 2004; Yang et al., 2010).



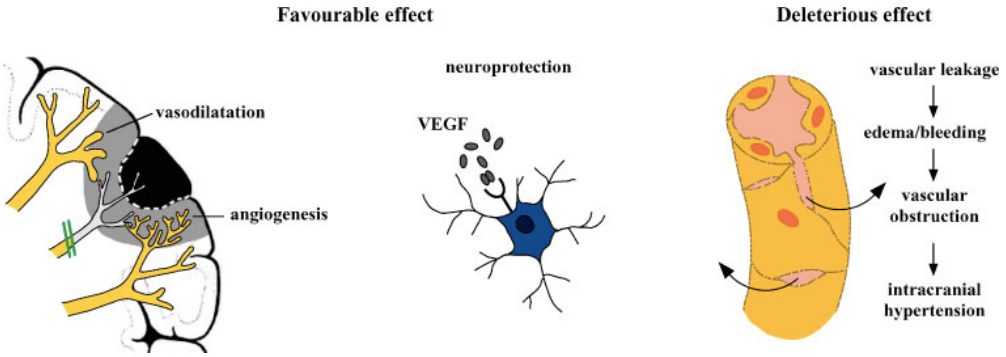
Gambar 2. Efek pleiotropik dari VEGF. VEGF awalnya diduga merupakan faktor pertumbuhan spesifik endotelial, akhir-akhir ini telah menunjukkan efek langsung pada beberapa tipe sel neuron lainnya termasuk neuron, sel Schwann, astrosit, sel punca neural dan mikroglia (Storkebaum et al., 2004).

VEGF bertindak sebagai faktor neuroprotektif endogen. Pada kondisi kritis untuk sel neuronal (hipoksia, kekurangan glukosa, stres oksidatif) VEGF menjadi suatu mediator reaksi molekular multipel yang memicu inhibisi dari kematian sel terprogram (apoptosis) dan stimulasi neurogenesis. Selanjutnya, VEGF bekerja sebagai neuroprotektif secara tidak langsung melalui beberapa mekanisme seperti stimulasi angiogenesis, meningkatkan permeabilitas sawar darah otak terhadap glukosa, aktivasi antioksidan (Góra-Kupilas and Jośko, 2005).

Peningkatan ekspresi VEGF / reseptor VEGF di daerah penumbra setelah iskemia ditambah pengobatan VEGF adalah bertepatan dengan waktu dan distribusi neovaskularisasi pada otak iskemik, menunjukkan bahwa VEGF secara temporal dan spasial

berkorelasi dengan angiogenesis. Oleh karena itu, VEGF eksogen dapat memicu angiogenesis terapeutik pada tikus iskemik, dan pemulihan sirkulasi mikrovaskuler serebral penting pada otak iskemik untuk pemulihan fungsional setelah strok. Peningkatan ekspresi VEGF tidak hanya pada area peri-infark tetapi juga pada regio kortikal yang jauh (Ma et al., 2012; Yang et al., 2010).

Dalam literatur tentang strok, banyak perhatian telah difokuskan pada penumbra. Kerusakan eksitotoksik, inflamasi, dan akhirnya kematian sel dalam penumbra adalah target yang mungkin untuk terapi. Laporan dari model strok dan dokumentasi pasien dengan proliferasi sel-sel vaskular dan ekspresi penanda untuk angiogenesis sekitar infark. Namun, hubungan antara angiogenesis dan pemulihan fungsional dalam otak setelah iskemia fokal belum jelas. Data Yang, 2010, menunjukkan bahwa pemberian INrhVEGF165 yang terlambat pada tikus iskemik secara signifikan meningkatkan fungsi neurologis dan mengurangi ukuran infark. Oleh karena itu, pengobatan dengan VEGF untuk mempotensiasi pembentukan pembuluh baru mungkin menjadi terapi penting untuk pemulihan perilaku selama proses perbaikan setelah strok (Yang et al., 2010).



Gambar 3. Dugaan peranan VEGF pada strok. VEGF dapat memiliki efek menguntungkan pada kejadian iskemik otak dengan meningkatkan perfusi pada penumbra melalui vasodilatasi dan, selanjutnya, angiogenesis. VEGF dapat memiliki efek neuroprotektif langsung pada neuron dan sel glial. Sebaliknya, VEGF juga memiliki efek samping pada pemulihan strok dengan meningkatkan kebocoran vaskular, edema, obstruksi pembuluh darah penyuplai dengan meningkatkan tekanan interstitiel dan hipertensi intrakranial (Storkebaum et al., 2004).

2.6. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

Penggunaan coil elektroda khusus yang dapat menginduksi gelombang listrik pada korteks serebral manusia pertama kali diperkenalkan pada tahun 1985 oleh Barker dkk. Setahun kemudian penggunaan teknologi stimulator saraf non-invasif seperti stimulator listrik dan magnetik (*electrical stimulator and transcranial magnetic stimulator*-TMS) sebagai alat bantu yang memanfaatkan sifat plastis sinaptik mulai diperkenalkan dan mengalami kemajuan pesat. Khusus pada TMS, teknologi ini menstimulasi listrik dengan menggunakan medan magnet yang dialirkan dengan cepat dan berlawanan arah (Chervyakov et al., 2015).

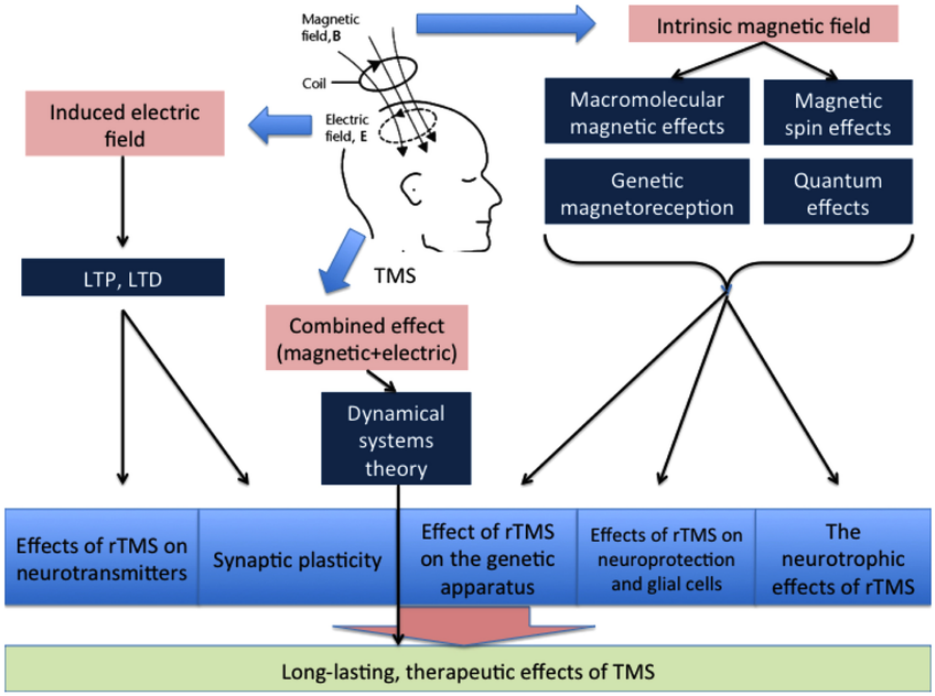
Penggunaan TMS dapat dilakukan dengan dua mode frekuensi, yaitu frekuensi rendah (<1Hz) dan frekuensi tinggi (>5Hz). Frekuensi rendah akan menurunkan tingkat eksitabilitas, sementara frekuensi

tinggi akan meningkatkan eksitabilitas sinaps. Respon terhadap stimulasi tunggal TMS bergantung pada area otak yang terstimulasi. Sebagai contoh, stimulasi pada korteks motorik menyebabkan kontraksi otot ekstremitas, sedangkan stimulasi pada wilayah korteks visual primer akan menginduksi sensasi penglihatan kilatan cahaya pada subjek dengan mata tertutup (Lefaucheur et al., 2014).

Satu dekade kemudian, satu teknik TMS yang dikenal dengan *repetitive transcranial stimulation* (rTMS) diperkenalkan penggunaannya secara luas pada kasus-kasus neurologi. Ada dua regimen rTMS yang paling sering digunakan yaitu rTMS frekuensi rendah yaitu stimulasi magnetis yang bersifat inhibisi dengan menggunakan frekuensi lebih rendah dari 1Hz serta stimulasi gelombang tinggi dengan frekuensi lebih dari 5Hz yang dapat meningkatkan eksitabilitas korteks (Chervyakov et al., 2015; Li et al., 2016; Meng and Song, 2017).

2.7 Mekanisme dan efek terapi rTMS

Teknologi TMS mempengaruhi plastisitas sinaps melalui beberapa jalur termasuk menginduksi peningkatan pelepasan neurotransmitter misalnya dopamin, menstimulasi pertumbuhan sel-sel glia dan mencegah terjadinya kematian sel saraf. Penggunaan rTMS jangka panjang memicu perubahan morfologi sel saraf berupa pertumbuhan dendrit beserta tonjolannya, menginduksi LTP dan mengubah perangkat gen sel saraf (Chervyakov et al., 2015).



Gambar 4. Skema umum efek gelombang magnetik dan listrik (Chervyakov et al., 2015).

Beberapa *randomized placebo-controlled study* menunjukkan efikasi rTMS dapat mengobati penyakit dan kondisi patologik yang bervariasi seperti depresi, gangguan obsesif kompulsif, sindrom nyeri, migrain, epilepsi refrakter, tinnitus, penyakit Parkinson, distonia, tremor, dan spastisitas. Sebagai tambahan, rTMS merupakan metode rehabilitasi yang efektif pada pasien dengan berbagai macam gangguan sistem saraf pusat seperti trauma atau stroke. Penelitian-penelitian ini menunjukkan efek TMS dapat bertahan sekitar 6 bulan setelah terapi dihentikan. Efek yang bertahan lama ini diduga disebabkan oleh aksi TMS pada neural, jaringan neural (eksitasi dan inhibisi area serebri), sinaptik, dan/atau

kadar genetik molekular (perubahan ekspresi gen, aktivitas enzim, dan produksi neuromediator). (Chervyakov et al., 2015).

Beberapa penelitian menggunakan hewan coba dengan *transient ischemic attack* (TIA) dan iskemia berkepanjangan menemukan bahwa rTMS melindungi neuron-neuron dari kematian, mengubah aliran darah dan metabolisme di otak. rTMS juga membantu pemulihan fungsi saraf setelah cedera iskemik serebral dan reperfusi pada tikus. Secara signifikan rTMS meningkatkan kadar ATP pada striatum dari hemisfer yang iskemik (Chervyakov et al., 2015).

Gao et al. (2010) meneliti tentang efek neuroprotektif rTMS frekuensi tinggi pada tikus dengan TIA menggunakan pencitraan *positron emission tomography* (PET). Walaupun zona infark lebih kecil pada hemisfer yang terpapar dengan rTMS, metabolisme glukosanya lebih tinggi. rTMS juga menginhibisi apoptosis zona yang iskemik (Chervyakov et al., 2015).

Efek stimulasi magnetik mempengaruhi berbagai macam faktor seperti morfologi neuronal, sel-sel glia, neurogenesis, diferensiasi dan proliferasi sel, mekanisme apoptosis, konsentrasi neuromediator, ATP, faktor-faktor neurotropik, metabolisme glukosa dan ekspresi beberapa gen (Chervyakov et al., 2015).

Medan magnet yang diinduksi oleh rTMS perlu dipertimbangkan bukan hanya sebagai transmisi sinyal elektrik ke neuron tanpa nyeri tetapi juga sebagai faktor fisik berbeda yang

memiliki pengaruh pada level subatom. Hal ini memberi rTMS kemampuan untuk mengubah reaktivitas molekul secara signifikan (radikal) dan menghasilkan efek terapeutik.

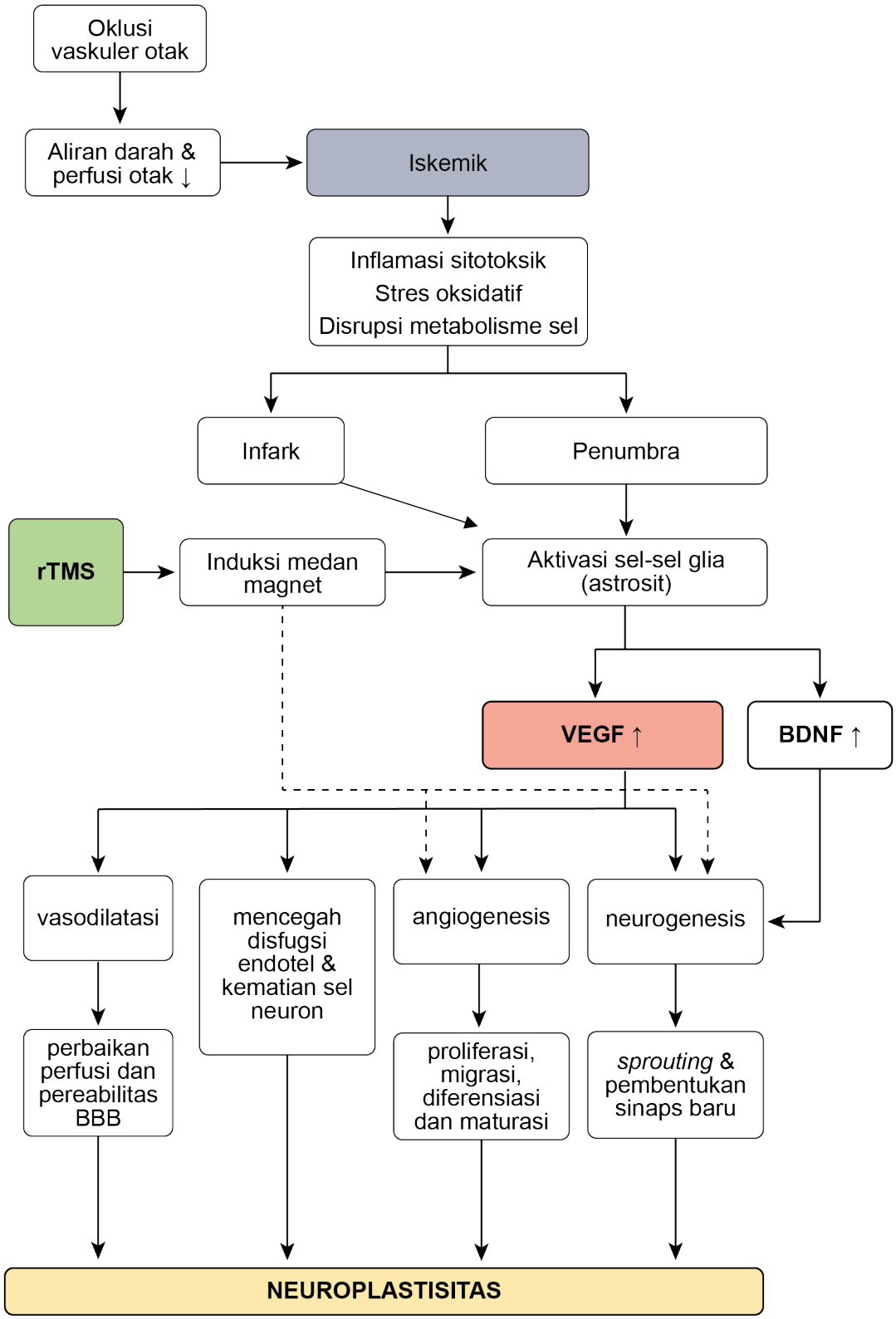
2.8. Pengaruh stimulasi rTMS terhadap kadar VEGF pada Stroke Iskemik

Terdapat beberapa penelitian yang meneliti mengenai pengaruh rTMS terhadap kadar VEGF pada pasien stroke iskemik. Para peneliti tersebut mengemukakan korelasi positif antara rTMS dan VEGF.

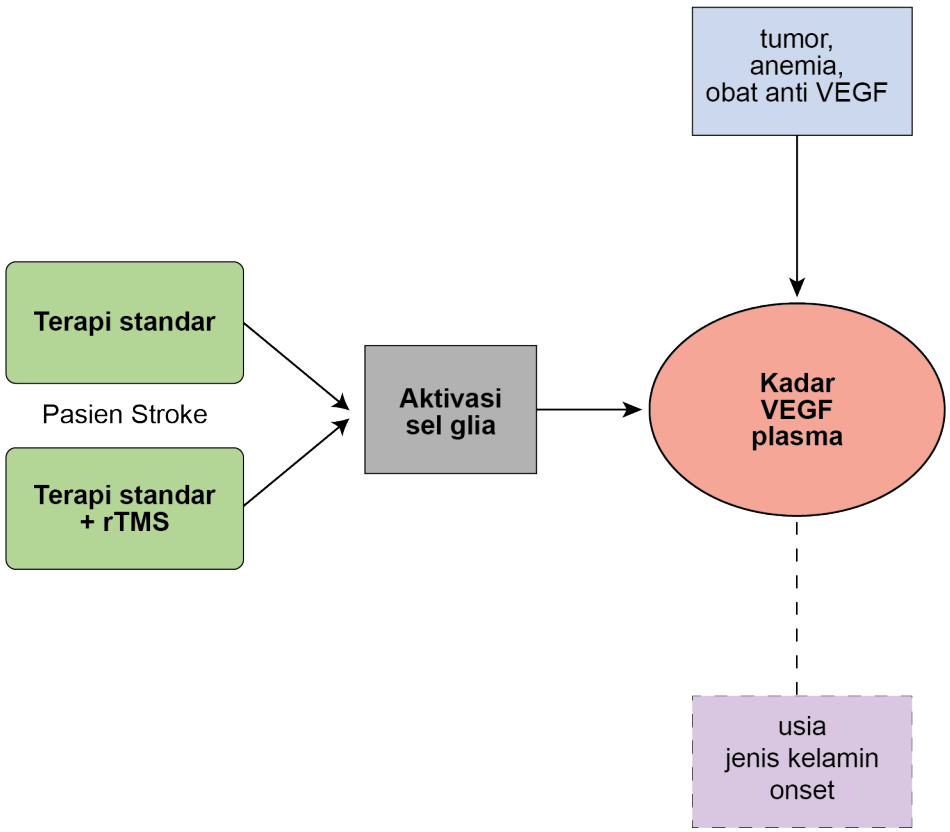
Peningkatan kadar VEGF menggunakan rTMS frekuensi rendah yang dikombinasikan dengan fisioterapi berkaitan dengan luaran klinis yang baik pada kasus stroke iskemik akut (Sharma et al., 2015). Peningkatan serum VEGF setelah rTMS dapat membantu meningkatkan neuroplastisitas yang mengarah ke peningkatan yang signifikan dalam fungsi motorik ekstremitas atas (Kuthiala and Srivastava, 2016).

Ekspresi VEGF dapat meningkat ketika terpapar dengan medan elektromagnetik atau stimulasi elektrik seperti *deep brain stimulation* (DBS). Efek rTMS pada otak diduga terinduksi oleh medan magnetik intrinsik (ekspresi gen dan efek makromolekular magnetik). Proses ekspresi gen dan makromolekuler dapat menjadi mekanisme yang berperan pada peningkatan kadar VEGF yang dimediasi oleh rTMS. Walaupun mekanisme yang mendasari hal ini belum jelas, peningkatan kadar VEGF dapat mendorong proses angiogenesis yang dibantu oleh rTMS (Zhang et al., 2015).

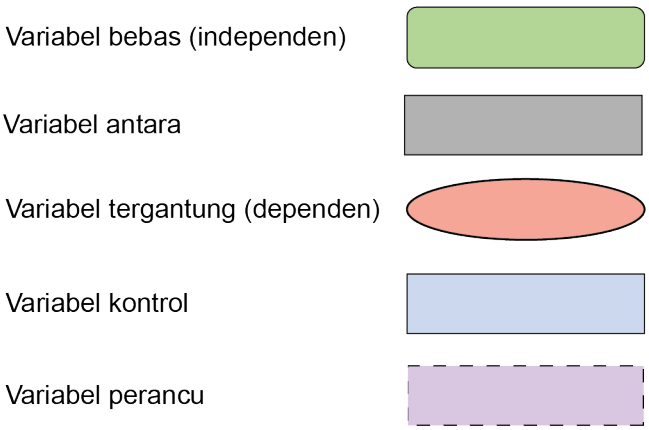
2.9. Kerangka Teori



2.10. Kerangka Konsep



Keterangan:



2.11. Definisi Operasional

1) Stroke iskemik adalah stroke yang terjadi akibat penyumbatan / penyemputan pembuluh darah otak yang didiagnosis berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik neurologi dimana terdapat defisit neurologik terjadi secara tiba-tiba saat istirahat, kesadaran penderita tetap baik, tidak disertai muntah maupun nyeri kepala, dan diidentifikasi adanya faktor risiko. Diagnosis pasti ditegakkan dengan pemeriksaan CT scan kepala tanpa kontras, dimana terdapat lesi hipodens yang dibedakan menjadi (a) stroke iskemik: bila anamnesis, pemeriksaan fisik, dan CT scan terdapat lesi hipodens; (b) bukan stroke iskemik bila hanya satu saja yang positif.
2) *Repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS) adalah stimulasi gelombang magnetik pada permukaan kranium, dengan menggunakan kumparan berbentuk 8. Kumparan diposisikan dengan menemukan inion atau nasion. Kumparan dihubungkan ke generator atau stimulator, yang mengalirkan arus listrik ke kumparan tersebut. Intervensi dilakukan dengan menggunakan frekuensi rendah (1Hz) pada daerah kontralesi dan frekuensi tinggi (5Hz) pada daerah ipsilesi. Intervensi dilakukan dalam 2 sesi selama 10 hari, masing-masing 5 kali perlakuan untuk tiap sesi. Sesi I adalah hari 1 - 5 dan dilanjutkan sesi II pada hari ke 8 – 12.
3) Kadar VEGF adalah kadar VEGF serum dalam pg/mL yang diperoleh dari darah vena penderita stroke iskemik yang diperiksa dengan metode ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*).

4) Terapi standar stroke iskemik adalah pemberian terapi stroke iskemik berdasarkan pedoman AHA/ASA atau Perdossi.
5) Stroke iskemik emboli kausa kardiogenik adalah stroke yang ditentukan dari anamnesis, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang yang didukung hasil CT scan berupa gambaran hipodens di seluruh teritori pembuluh darah yang mengalami oklusi di area a. serebri media, atau oklusi pada a. serebri anterior, dan disertai gangguan jantung berupa fibrilasi atrial berdasarkan elektrokardiogram atau ekokardiografi.
6) Stroke hemoragik adalah gejala stroke yang terjadi akibat robekan pembuluh darah otak spontan, bukan oleh trauma, dan pada pemeriksaan CT scan kepala terdapat lesi hiperdens dan dibedakan atas perdarahan intraserebral dan/atau subarakhnoid
7) *Transient ischemic attack* (TIA) adalah defisit neurologis akut yang disebabkan oleh kelainan vaskular serta pulih dalam jangka waktu kurang dari 24 jam.
8) Penyakit kardiovaskuler adalah pasien yang sedang menderita penyakit arteri koroner atau infark miokard akut, data diperoleh dari anamnesis dan pemeriksaan elektrokardiografi.
9) Penyakit ginjal kronis adalah penderita yang terdiagnosis gagal ginjal kronis, dimana laju filtrasi glomerulus <60mL/menit/1,73m^2, data diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan laboratorium dan rekam medis.

10) Alat pacu jantung adalah sebuah alat kecil terprogram yang ditanam dibawah kulit dada untuk membantu jantung berdetak lebih teratur.
11) Obat anti-VEGF adalah obat yang digunakan untuk terapi kanker yang memblokade VEGF antara lain bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab, dan aflibercept.
12) Anemia adalah keadaan dimana kadar hemoglobin kurang dari <13 g/dL padalaki-laki, sedangkan <12 g/dL pada perempuan.
13) Tumor atau keganasan adalah pasien yang sedang menderita penyakit kanker, data diperoleh dari anamnesis dan rekam medik
14) Pneumonia berat adalah peradangan paru yang memenuhi 1 kriteria mayor (syok sepsis yang membutuhkan vasopresor atau gagal napas yang membutuhkan ventilasi mekanik) atau 3 kriteria minor antara lain frekuensi napas lebih dari 30 kali/menit, rasio PaO2 / FIO2 <=250, infiltrasi multilobar, delirium, uremia, leukopenia, trombositopenia, hipotermia dan hipotensi.
15) Jenis kelamin dibedakan menjadi laki-laki dan perempuan
16) Kelompok usia dikelompokkan menjadi (a) ≤45 tahun; (b) 46-54 tahun; (c) 55-64 tahun; (d) ≥65 tahun