

TESIS

EFEKTIVITAS *MIRROR THERAPY* DENGAN DAN TANPA *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP FUNGSI MOTORIK EKSTREMITAS ATAS PADA PASIEN STROKE ISKEMIK

THE EFFECTIVENESS OF MIRROR THERAPY WITH AND WITHOUT REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ON UPPER EXTREMITY MOTOR FUNCTION IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Disusun dan diajukan oleh

Ferdy Halim

C155171003



**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**EFEKTIVITAS *MIRROR THERAPY* DENGAN DAN TANPA
REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION
TERHADAP FUNGSI MOTORIK EKSTREMITAS ATAS 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:

FERDY HALIM

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

EFEKTIVITAS *MIRROR THERAPY* DENGAN DAN TANPA *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP FUNGSI MOTORIK EKSTREMITAS ATAS PADA PASIEN STROKE ISKEMIK

Disusun dan diajukan oleh:

FERDY HALIM

Nomor Pokok: C155171003


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 21 Mei 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

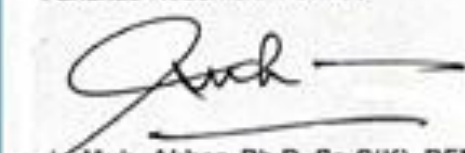
Menyetujui

Pembimbing Utama,



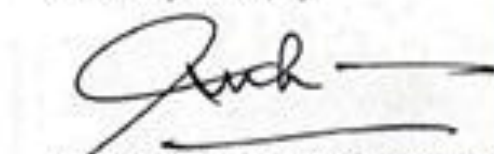
Dr. dr. A. Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS
NIP. 19640502 199103 2 001

Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran Unhas



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

Pembimbing Pendamping,



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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Bidi, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19561231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : FERDY HALIM

Nomor Mahasiswa : C155171003

Program Studi : Neurologi

Jenjang :Sp-1

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul “**Efektivitas *Mirror Therapy* Dengan Dan Tanpa *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* Terhadap Fungsi Motorik Ekstremitas Atas Pada Pasien Stroke Iskemik**” adalah hasil karya sendiri, dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 Mei 2021



KATA PENGANTAR

Ucapan puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya maka penulis dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan menyelesaikan karya akhir tesis ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat adanya kerja keras dan ketekunan serta kesabaran berbagai pihak yang terlibat. Pada kesempatan ini perkenankanlah penulis menyampaikan ungkapan terima kasih yang sebenar-benarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Pertama-tama penulis ucapkan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa, terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua penulis (dr. Rudy Heryana dan dr. Clara Hidajat), yang dengan penuh keikhlasan dan kasih sayang terus menerus tanpa pamrih telah membesarkan, mendidik, mendampingi penulis, dan memberikan dukungan yang luar biasa serta iringan doa yang tidak pernah putus sehingga penulis dapat mengikuti dan menyelesaikan pendidikan spesialis ini dengan baik dan lancar sehingga dapat berada dalam keadaan seperti ini.

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

1. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp. S(K), MARS sebagai pembimbing utama selaku Kepala Departemen Neurologi, sebagai penasihat, guru dan orang tua bagi penulis yang senantiasa meluangkan waktunya, mengayomi, membantu, memberi dukungan moril, nasihat, dengan ikhlas membimbing, membagi ilmu dan pengalamannya selama penulis menjalani pendidikan sampai selesainya penyusunan tesis ini.
2. dr. Muhammad Akbar, Ph. D, Sp. S(K), DFM selaku Ketua Program Studi Neurologi periode 2019-2023 dan sebagai pembimbing akademik yang selalu membimbing, memberikan nasehat baik dalam hal akademik maupun etika dan akhlak, serta selalu memberikan kami semangat dan motivasi untuk

selalu maju dan terus berkembang. Serta penulis sangat berterimakasih telah diberikan kesempatan untuk menimba ilmu di Bagian Neurologi.

3. Dr.dr.Jumraini Tammasse, Sp.S(K) sebagai sekretaris program studi dan penguji yang bersedia mendukung, mendorong, memberi bimbingan serta petunjuk dan motivasi, serta memberikan inspirasi, selama dalam pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
4. Prof. Dr.dr.Amiruddin Aliah, Sp.S (K),MM selaku penguji dan guru besar di departemen neurologi, yang selalu membimbing tanpa mengenal waktu dan pamrih. Menasihati dalam hal apapun terutama akhlak.
5. Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS selaku penguji dan pembimbing statistika dalam penulisan tesis ini, yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan dimanapun, untuk hadir pada serangkaian ujian, memberikan masukan dan koreksinya dalam penulisan ini.
6. Penghormatan yang tulus juga saya sampaikan kepada guru-guru kami:
Dr.dr. Yudy Goysal, Sp.S (K) , dr. Ashari Bahar, Sp.S(K), Mkes, FINS, FINA, Dr.dr. Susi Aulina, Sp.S(K), Dr.dr. Hasmawaty Basir, Sp.S (K), dr. Abdul Muis, Sp.S(K), dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S, Dr.dr.David Gunawan, Sp.S(K), Dr.dr. Audry Devisanty Wuysang, Sp.S(K), M.Si., dr. Muh.Iqbal Basri, Sp.S, MKes., dr. Mimi Lotisna, Sp.S, dr. Ummu Atiah, Sp.S, dr. Andi Weri Sompaa, Sp.S, MKes, Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S, dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S, Mkes, dr. Lilian Triana Limoa, Sp.S, MKes, dr. Anastasia Juliana, Sp.S, dr. Muh. Yunus Amran, PhD, Sp.S(K), FIPM, FINR, FINA, dr. Nurussyariah Hammado, Sp.S, MscBiomed, dr. Citra Rosyidah, Sp.S, MKes, dr. Moch Erwin Rachman, Sp.S, MKes, dr. Abdul Hamid, Sp.S, dr. Hartina, Sp.S

Demikian tidak lupa juga penulis sampaikan:

Terimakasih atas kebersamaan dalam suka dan duka selama masa pendidikan PPDS Neurologi Unhas kepada teman angkatan Juli 2017 dr. Iqramansyah, dr. Sri Lestari, dr. Maya Puspita, dr. Anthony Gunawan, dr Johannes, dan kepada sejawat, rekan-rekan peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Saraf (PPDS) Neurologi yang telah banyak membantu penulis dalam penyelesaian tugas ini khususnya dan selama proses pendidikan. Juga kepada para pegawai dan paramedis di semua rumah sakit tempat penulis bertugas selama pendidikan. Begitu pula kepada sdra. Isdar, SKM, Sdri I Masse, SE, Sdra Muh. Syukur, dan Sdra Arphan yang tidak

pernah lelah membantu baik masalah administrasi dan fasilitas perpustakaan selama masa pendidikan penulis ucapkan terimakasih yang tak terhingga. Pada akhirnya pada semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan namanya dengan segala kerendahan hati penulis haturkan terimakasih atas segala bantuannya mohon maaf atas segala salah dan khilaf. Semoga dapat memberi manfaat dan berkontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Makassar, 21 Mei 2021



FERDY HALIM

ABSTRAK

FERDY HALIM. *Efektivitas Mirror Therapy dengan dan Tanpa Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Terhadap Fungsi Motorik Ekstremitas Atas pada Pasien Stroke Iskemik* (dibimbing oleh Andi Kurnia Bintang, Muhammad Akbar, Jumriani Tammase, Amiruddin Aliah, Burhanuddin).

Penelitian ini bertujuan mengetahui perbandingan terapi standar, Mirror therapy, dan repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) terhadap fungsi motorik ekstremitas atas pasien stroke iskemik atas pasien berdasarkan Action Research Arm Test (ARAT).

Penelitian ini menggunakan eksperimental terhadap 27 pasien stroke iskemik yang dibagi menjadi tiga kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 9 subjek yaitu kelompok perlakuan pertama yang mendapat terapi standar disertai rTMS dan MT, kelompok perlakuan kedua yang mendapat terapi standar disertai MT, dan kelompok kontrol yang mendapat terapi standar, Penilaian skor ARAT dilakukan dua kali yaitu pada hari pertama dan hari terakhir setelah sesi perlakuan, kemudian dibandingkan dengan ketiga kelompok tersebut.

Hasil penelitian menunjukkan adanya selisih skor ARAT pada kelompok yang mendapat terapi standar ditambah *repetitive transcranial magnetic stimulation* dan *mirror therapy* ($21,67 \pm 14,10$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang mendapat *mirror therapy* disertai terapi standar ($10 \pm 5,7$) maupun kelompok yang hanya mendapat terapi standar ($3,56 \pm 2,13$). Dengan menggunakan uji Kruskal Wallis didapatkan perbedaan bermakna $p < 0,05$ (0,000). Berdasarkan hasil tersebut diperoleh perbaikan kekuatan motorik ekstremitas atas pada kelompok penderita stroke iskemik dengan menggunakan kombinasi terapi standar, *mirror therapy*, dan *repetitive transcranial magnetic stimulation* dibandingkan dengan penderita stroke iskemik yang hanya mendapat terapi standar maupun yang mendapat kombinasi *mirror therapy* dan terapi standar.

Kata kunci: stroke iskemik, *Action Research Arm Test* (ARAT), *Mirror Therapy*, *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*



ABSTRACT

FERDY HALIM. *The Effectiveness of Mirror Therapy with and without Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Extremity Motor Function in Ischemic Stroke Patients* (Supervised by Andi **Kurnia Bintang**, **Muhammad Akbar**, and **Jumrains Burhanuddin**).

The aim of this research is to know the effectiveness of therapeutic standart, mirror therapy (MT), and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for motoric function of upper extremity in ischemic stroke patients based on Action Research Arm Test (ARAT).

This study was an experimental research performed to 27 ischemic stroke patients divided into three groups in which each group consisted of nine subjects. The first group receiving standard therapy was accompanied by rTMS and MT; the second group receiving standard therapy with MT, and a control group got standard therapy. ARAT score was measured twice, i.e. the first day and the last day after the treatment session and then the three groups were compared each other.

The results show that the difference in ARAT scores for the group receiving standard therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation and mirror therapy (21.67 + 14.10) is higher than the group receiving mirror therapy accompanied by standard therapy (10 + 5.7) and the group only receiving standard therapy (3.56 + 2.13). By using Kruskal Wallis test, there is a significant difference $p < 0,05$ (0.000). Thus, there is a better improvement for motoric function of upper extremity in ischemic stroke patient group using a combination of standard therapy, mirror therapy, and repetitive transcranial magnetic stimulation compared to the other groups that only received standard therapy and the combination of mirror therapy and standard therapy.

Keywords: ischemic stroke, action research arm transcranial magnetic stimulation



DAFTAR ISI

	HALAMAN
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
Bab I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.5 Hipotesis Penelitian.....	7
Bab II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Stroke Iskemik	8
2.1.1 Definisi.....	8
2.1.2 Kematian sel pada stroke iskemik.....	8
2.1.3 Mekanisme Pemulihan Stroke Iskemik	12
2.2 Plastisitas	13

2.2.1. Reorganisasi dan Plastisitas Neuron pada stroke iskemik	13
2.2.2 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Plastisitas dan Reorganisasi Neuron pada Stroke Iskemik.....	19
2.3 Peran rTMS dan <i>Mirror Therapy</i> terhadap plastisitas neuron pasca stroke.....	25
2.3.1 Hubungan rTMS terhadap reorganisasi dan plastisitas neuron pada pasien stroke iskemik	25
2.3.2 Hubungan <i>Mirror Therapy</i> Terhadap Reorganisasi dan Plastisitas Neuron pada pasien stroke iskemik.....	26
2.4 Kerangka Teori	30
2.5 Kerangka Konsep	31
Bab III METODE PENELITIAN.....	32
3.1 Desain Penelitian	32
3.1.1 Subjek Penelitian	32
3.1.2 Sampel Penelitian	32
3.1.3 Kriteria Inklusi	32
3.1.4 Kriteria Eksklusi	33
3.1.5 Kriteria <i>Drop Out</i>	33
3.1.6 Perkiraan Besar Sampel	33
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	34
3.3 Cara Pengumpulan Data	34
3.4 Identifikasi Variabel	39
3.5 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	39
3.6 Analisis Data dan Uji Statistik	44
3.7 Izin Penelitian dan Kelaikan Etik	44
3.8 Alur Penelitian	45
Bab IV HASIL PENELITIAN	46
Bab V PEMBAHASAN	51

Bab VI KESIMPULAN DAN SARAN	61
DAFTAR PUSTAKA	62
Lampiran-lampiran	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi Stroke	13
Gambar 2. Lokasi sel progenitor neuronal pada susunan saraf pusat	14
Gambar 3. Peta Konsep Neuroplastisitas	24
Gambar 4. Gambaran Cara Kerja rTMS di Otak	25
Gambar 5. <i>Mirror Therapy</i>	27
Gambar 6. Model mekanisme MT, ilustrasi MT pada hemiparese kiri, subyek menggerakkan lengan kanan dan mempersepsikan sebagai lengan kiri	28

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Karakteristik Subjek Penelitian	47
Tabel 2	Perbandingan rata-rata selisih skor ARAT dan nilai kemaknaan pada ketiga kelompok	48
Tabel 3	Perbandingan rata-rata selisih skor sub item ARAT antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	49
Tabel 4	Skor ARAT sebelum dan setelah terapi pada ketiga kelompok	49
Tabel 5	Perbandingan nilai velocity pada ketiga kelompok	50

DAFTAR LAMPIRAN

1. Lembar Skor ARAT
2. Uji Statistik
3. Naskah penjelasan dan Formulir persetujuan untuk Responden
4. Rekomendasi Persetujuan Etik
5. Rekapitulasi Sampel Penelitian
6. Dokumentasi

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ADP	: <i>Adenosine Diphosphate</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
AMPA	: <i>Alfa-amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid</i>
ARAT	: <i>Action Research Arm Test</i>
BDNF	: <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CBF	: <i>Cerebral Blood Flow</i>
CBR	: <i>Cerebrovascular resistance</i>
CGMP	: <i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic-Acid</i>
MT	: <i>Mirror Therapy</i>
NGFI-A	: <i>Nerve Growth Factor Induced Gene</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
GFAP	: <i>Glial Fibrillary Acid Protein</i>
LTP	: <i>Long Term Potentiation</i>
LTD	: <i>Long Term Depression</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NMDA	: <i>N-Methyl D-Aspartate</i>
PDE-5	: <i>Phosphodiesterase-5</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Synthase</i>
SVZ	: <i>Subventricular Zone</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
rTMS	: <i>repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i>
rTPA	: <i>recombinant Tissue Plasminogen Activator</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit neurologis umumnya memiliki prognosis buruk. Di negara maju seperti Amerika Serikat (AS), stroke merupakan penyebab kecacatan utama dan kematian ketiga setelah penyakit jantung dan keganasan (Rosamond et al, 2007). Dengan peningkatan usia harapan hidup dan makin banyaknya faktor risiko stroke, jumlah penderita stroke diperkirakan meningkat menjadi lebih dari 1 juta orang pada tahun 2050. Penderita stroke yang bertahan hidup dengan kecacatan merupakan beban ekonomi bagi keluarga dan sistem asuransi kesehatan. Biaya pengobatan dan rehabilitasi pasca stroke mencapai US\$ 140.000/ pasien atau sekitar 1,4 miliar rupiah/pasien (Stephenson, 1998). Sedangkan di Asia, misalnya di Hongkong stroke merupakan penyebab kematian dan kecacatan tertinggi. Berdasarkan *Hospital Authority Statistical Report* tahun 2010, hampir 25000 penderita stroke terdapat di Hongkong *Health Care System* (Pan LY, 2014).

Berdasarkan penelitian potong lintang multisenter di 28 rumah sakit di Indonesia dengan subjek sebanyak 2065 orang dari bulan Oktober 1996 hingga Maret 1997, usia rata-rata stroke adalah 56,8 tahun \pm 13,3 tahun dengan kisaran 18-95 tahun dan sebanyak 65,8% mengalami kecacatan (Misbach J, 2011). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan 2013, stroke merupakan penyebab kematian utama di Indonesia. Prevalensi stroke di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 7,0 per 1000 dan yang terdiagnosis tenaga kesehatan atau gejala sebesar 12,1 per 1000. Jadi, sebanyak 57,9 persen penyakit stroke telah terdiagnosis oleh tenaga kesehatan. Prevalensi

stroke berdasarkan gejala tertinggi terdapat di Sulawesi Selatan (17,9%), DI Yogyakarta (16,9%), Sulawesi Tengah (16,6%), diikuti Jawa Timur sebesar 16 per 1000. 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).

Stroke iskemik maupun stroke hemoragik dapat menyebabkan kecacatan jangka panjang. Kecacatan jangka panjang adalah penyebab tersering akibat komplikasi dari stroke. Kecacatan oleh stroke terbanyak adalah penurunan kemampuan motorik yaitu hemiparesis sebanyak 88%. Kemampuan motorik sangat berkorelasi signifikan dampaknya terhadap aktifitas sehari-hari pasca stroke. Banyak aktivitas yang dilakukan sepanjang hari melibatkan penggunaan ekstremitas bagian atas seperti saat makan, berpakaian, dan menulis. Penyelesaian tugas ini membutuhkan urutan gerakan kompleks yang mengintegrasikan aktivasi kelompok otot yang sesuai dan koordinasi sensorimotor tangan, yang diterjemahkan menjadi tindakan fungsional yang efektif. Disfungsi pada ekstremitas atas menyebabkan masalah klinis, ekonomi, dan sosial terutama untuk tim neurorehabilitasi. Hemiparesis ekstremitas atas biasanya mempengaruhi tangan yang menyebabkan kelemahan dan penurunan ketepatan gerakan, kelelahan otot, kurangnya koordinasi, dan gangguan kemampuan menggenggam benda, yang berdampak besar pada aktivitas kehidupan sehari-hari (Aqueveque et al, 2017).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengembangkan terapi yang efektif untuk mencegah kecacatan, namun saat ini masih belum optimal, stroke masih menjadi penyebab kecacatan utama dan masalah kesehatan di dunia. Dibutuhkan pendekatan terapi lain untuk mencegah kecacatan akibat stroke (Blesneag, 2015).

Penemuan *neuroscience* terbaru mendapatkan fakta bahwa proses neuroregenerasi dan neuroplastisitas susunan saraf pusat manusia terus berlangsung sepanjang kehidupan (Jin K et al, 2013). Cedera otak, seperti stroke, akan direspons dengan membentuk neuron baru (neurogenesis), vaskularisasi baru (angiogenesis), dan pembentukan hubungan antarneuron baru (sinaptogenesis) (Bintang, 2014).

Dasar dari semua rehabilitasi stroke adalah asumsi bahwa pasien akan membaik dengan penyembuhan spontan, belajar, dan latihan (Lucas et al, 2013). Penelitian yang dilakukan Kalra et al tahun 2007 menunjukkan bahwa reorganisasi otak dapat terjadi dengan penyembuhan dan belajar serta mengalami perbaikan yang signifikan dalam keduanya dengan latihan. Rehabilitasi neuron berfokus pada pengalaman gerakan. Pengalaman ini telah didapatkan pasien sejak kecil. Hal ini membantu pasien dalam melakukan gerakan berulang saat proses rehabilitasi (Lucas et al, 2013). Perbaikan motorik setelah stroke berkaitan dengan plastisitas, termasuk berkembangnya interkoneksi neuronal baru, mendapatkan fungsi yang baru, dan kompensasi dari kerusakan yang ada. Meskipun plastisitas neural terganggu pada hemisfer yang terkena stroke, terapi untuk perbaikan motorik dapat mengkompensasi fungsi yang hilang akibat hilangnya plastisitas neural (Murphy et al, 2009).

Masalahnya adalah cara-cara tersebut tidaklah cukup untuk memperbaiki fungsi motorik pada pasien stroke iskemik. Terdapat perbaikan fungsional motorik pada pasien-pasien yang mendapatkan terapi standar ditambah dengan kombinasi *mirror therapy* (MT) dan *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS) dibandingkan hanya mereka yang mendapatkan terapi standar, sehingga diperlukan cara baru untuk mengurangi kecacatan. Akhir-akhir ini dikembangkan salah satu

cara untuk pemulihan perbaikan motorik dengan cara *Transcranial Magnetic Stimulation* (TMS) (Jin Hong et al, 2018).

Stimulasi magnetik transkraniial (TMS) adalah metode yang efektif digunakan untuk mendiagnosis dan mengobati banyak gangguan neurologis. Meskipun TMS berulang (rTMS) telah digunakan untuk mengobati berbagai kondisi patologis serius termasuk stroke, mekanisme patofisiologis yang mendasarinya efek TMS jangka panjang tetap tidak jelas. Dalam ulasan ini, efek dari rTMS pada neurotransmitter dan plastisitas sinaptik dijelaskan, termasuk interpretasi klasik efek TMS pada plastisitas sinaptik melalui *long term potentiation* dan *long term depression*. Efek neurotropik rTMS pada pertumbuhan dendritik dan *sprouting* dan faktor neurotropik dijelaskan, termasuk perubahan konsentrasi faktor neurotropik yang diturunkan dari otak di bawah pengaruh rTMS (Dionfisio et al, 2018).

Cara lain yang terbukti juga memperbaiki fungsi motorik lengan atas adalah *mirror therapy*. Terapi cermin atau yang disebut juga *mirror therapy* (MT) dapat menjadi terapi rehabilitasi alternatif untuk memperbaiki fungsional motorik pada pasien-pasien dengan hemiparese akibat stroke. Selain cepat, mudah, dan murah, *mirror therapy* terbukti dapat memperbaiki fungsi motorik pasca stroke (Menon, 2010). *Mirror therapy* meningkatkan mobilitas anggota tubuh yang hemiparese melalui rangsangan visual yang disebabkan oleh melihat gerakan anggota badan yang sehat pada cermin dan tumpang tindih dengan anggota badan dari sisi yang lumpuh. Prinsip *mirror neuron* dapat dijelaskan oleh teori *mirror therapy*. Sistem neuron cermin pertama kali ditemukan di lobus frontal dorsal inferior korteks motorik frontal dan kemudian juga ditemukan ada di depan lobus parietal inferior. Lobus frontal dan lobus parietal dihubungkan oleh banyak saraf. Bagian lobus frontal bertanggung jawab untuk menyediakan perintah motorik dan lobus parietal untuk

mengintegrasikan indera; dengan demikian, saraf yang terhubung lobus frontal dan lobus parietal mengintegrasikan indera dan gerak. Oleh karena itu, *mirror neuron* tidak digambarkan sebagai sel tetapi disebut sebagai sistem *mirror neuron* karena itu adalah sistem saraf di mana area motor dari lobus frontal menerima sinyal sensorik dari lobus parietal (Braun S et al ,2014).

Dalam banyak penelitian terbaru, *mirror therapy* telah terbukti meningkatkan fungsi motorik pada pasien dengan gangguan fungsi ekstremitas atas karena masalah ortopedi dan neurologis. Yavuzer et al. (2008) melaporkan peningkatan pada teknik motorik yang berkaitan dengan fungsi motorik tangan dalam percobaan tugas acak dengan 36 penderita stroke iskemik (Yavuzer, 2008).

Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk menentukan perbandingan apakah ada perbedaan hasil antara pemberian *mirror therapy* dengan kombinasi *mirror therapy* dengan rTMS terhadap kemampuan fungsi motorik ekstremitas atas pada penderita stroke iskemik.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Bagaimana perbandingan efektivitas antara terapi standar, terapi standar dengan *Mirror Therapy*, dan terapi standar dengan gabungan *Mirror Therapy* dan *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)* terhadap fungsi motorik ekstremitas atas pada pasien stroke iskemik berdasarkan *Action Research Arm Test (ARAT)*?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum:

Untuk mengetahui perbandingan efektivitas terapi standard, *Mirror Therapy*, dan *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)* terhadap fungsi

motorik ekstremitas atas pasien stroke iskemik berdasarkan *Action Research Arm Test (ARAT)*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui Skor ARAT sebelum dilakukan terapi standar stroke iskemik
2. Mengetahui Skor ARAT sebelum dilakukan terapi standar stroke iskemik dan *Mirror therapy*
3. Mengetahui Skor ARAT sebelum dilakukan terapi standar stroke iskemik dan *Mirror therapy* kombinasi rTMS
4. Mengetahui Skor ARAT sesudah dilakukan terapi standar stroke iskemik
5. Mengetahui Skor ARAT sesudah dilakukan terapi standar stroke iskemik dan *Mirror therapy*
6. Mengetahui Skor ARAT sesudah dilakukan terapi standar stroke iskemik dan *Mirror therapy* kombinasi rTMS
7. Mengetahui selisih Skor ARAT (Δ) sebelum dan sesudah dilakukan terapi standar stroke iskemik disertai dengan *mirror therapy* dan rTMS
8. Mengetahui selisih Skor ARAT (Δ) sebelum dan sesudah dilakukan terapi standar stroke iskemik
9. Mengetahui selisih Skor ARAT (Δ) sebelum dan sesudah dilakukan terapi standar stroke iskemik disertai dengan *mirror therapy*
10. Mengetahui perbandingan Skor ARAT pada kelompok yang dilakukan terapi standar stroke iskemik, dengan kelompok yang mendapat terapi standar stroke iskemik disertai *mirror therapy* dan rTMS, serta dengan kelompok yang mendapat terapi standar stroke iskemik disertai *mirror therapy*.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Hasil penelitian dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam hal pemulihan fungsi motorik.

2. Manfaat praktis/ aplikasi

a. Untuk Institusi Rumah Sakit: Jika hipotesis ini terbukti, *mirror therapy* dan *Transcranial Magnetic Stimulation* dapat dipertimbangkan sebagai terapi fisik untuk perbaikan fungsi motorik.

b. Untuk Institusi Pendidikan: Sebagai bahan masukan dalam kurikulum belajar mengajar mengenai *Mirror Therapy* dan *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* terhadap perbaikan motorik pada pasien stroke iskemik.

3. Manfaat Bagi Peneliti

Dapat sebagai sumber data dalam penelitian selanjutnya dalam tatalaksana pasien stroke iskemik dengan *Mirror Therapy* dan *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*.

1.5 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan Hipotesis Penelitian yaitu terdapat perbaikan yang signifikan pada kekuatan motorik ekstremitas atas pada penderita stroke iskemik yang mendapatkan *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS), *mirror therapy*, dan terapi standar dibandingkan pada penderita stroke iskemik yang hanya mendapat terapi standar berdasarkan Skor *Action Research Arm Test* (ARAT).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke Iskemik

2.1.1 Definisi

World Health Organization (WHO) mendefinisikan stroke sebagai “tanda klinik yang berkembang dengan cepat dari gangguan fungsi serebral fokal (kadang global) berakhir lebih dari 24 jam atau diikuti kematian, tidak ada penyebab lain selain penyebab vaskuler”. Mekanisme vaskular yang menyebabkan stroke dapat diklasifikasikan sebagai infark dan hemoragik (Ginsberg, 2007).

2.1.2 Kematian sel pada stroke iskemik

Secara umum kematian sel dapat melalui jalur nekrosis dan apoptosis. Nekrosis dicirikan dengan perubahan sel menjadi iskemik dan edema (Ropper, 2005). Sedangkan jalur apoptosis dicirikan dengan sejumlah perubahan morfologi (*apoptotic bodies blebbing*), biokimia (*DNA laddering*) dan karakteristik molekul (aktivasi caspases) atau melalui autofagositosis (Endres M, et al 2008). Aktifitas neuron akan terhenti segera setelah aliran darah berkurang di bawah seperempat dari nilai normal. Jika kondisi iskemik menetap dalam jangka waktu lama maka kematian primer neuron segera timbul pada inti iskemik disertai dengan kematian sel sekunder pada penumbra yang bertambah secara perlahan, selanjutnya terjadi aktivasi berbagai *death pathway*. Eksitoksisitas sebagai penyebab utama kematian sel setelah hipoksik iskemik. Selain itu radikal bebas yang dihasilkan secara primer selama periode reperfusi diyakini berkontribusi terhadap *delayed neuronal death*. Juga terdapat sejumlah bukti menduga bahwa apoptosis atau kematian sel terprogram merupakan bagian dari kematian sel pada hipoksia iskemik (Gwag

B.J.Won S.J., Kim D.Y.). Menurut Lipton et al, 1999, kematian sel terdiri atas dua tahap yaitu 1) tahap pertama adalah induksi oleh kegagalan energi, peninggian kalsium intraseluler, dan pelepasan asam amino eksitatorik. Ini akan memicu aktivitas pelaku langsung kerusakan oleh iskemia termasuk produksi radikal bebas dan *peroxynitrite*, *calpain*, *phospholipase*, dan aktivasi *poly-ADP ribose polymerase*. Secara bersamaan jalur apoptosis dimulai. Gelombang depolarisasi periinfark lebih lanjut menyebabkan keseimbangan energi dari neuron iskemik di daerah penumbra. Adanya inflamasi kemudian memperbesar kerusakan jaringan 2) Tahap kedua kematian sel melibatkan perubahan jangka panjang makromolekul dan metabolik utama lainnya. Seluruh kejadian ini merupakan target potensial untuk intervensi terapi (Endres M, et al 2008).

Glutamat merupakan mediator transmisi sinaptik eksitatorik melalui aktivasi reseptor inotropik glutamate *sensitive* terhadap NMDA (*N-methyl-D-Aspartate*), AMPA (*alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) atau kainat. Sebenarnya transmisi eksitatorik ini diperlukan dalam proses informasi normal dan plastisitas neuron, akan tetapi bila terjadi aktivasi reseptor glutamate berlebihan akan menyebabkan *fulminant neuronal death*. Kondisi ini disebut sebagai *neurotoxicity* atau *excitotoxicity*. Otak merupakan organ metabolisme aktif dan sangat tergantung terhadap fosforilasi oksidatif untuk menghasilkan energi. Oleh karena itu otak sensitif terhadap gangguan suplai oksigen dan glukosa. Setelah iskemia fokal terdapat deprivasi oksigen dan glukosa. Terdapat bukti menyatakan bahwa substansia grisea dan substansia alba mengalami kehilangan fungsi dengan anoksia. Martin et al, 1994, dalam hitungan menit sel neuron dan sel non neuron menjadi terdepolarisasi (*anoxic depolarization*) dan pengaktifan saluran *calcium voltage-dependent*. Depolarisasi juga memicu pelepasan neurotransmitter dari

presinaptik terminalis ke dalam celah sinaps. Khususnya ikatan glutamat terhadap reseptor inotropik NMDA (*N-methyl-D-Aspartate*) dan AMPA (*alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) meningkatkan influks berlebihan kalsium. Peningkatan kadar kalsium intraselular berubah sebagai *messenger* kedua dan ketiga. Untuk memicu susunan fosfolirase dan protease yang mendegradasi membran dan protein esesial terhadap keutuhan seperti (aktin, spektrin, laminin, dll). Ion kalsium dan ion lain memasuki mitokondria melalui *mitochondria permeability transition pore*, menyebabkan disfungsi, dan pembengkakan mitokondria. Selain itu natrium dan klorida memasuki neuron melalui saluran untuk ion monovalen (reseptor AMPA) secara pasif, dan menyusul air. Selanjutnya edema intraseluler (sitotoksik) memberi dampak negatif terhadap perfusi pada regio-periinfark. Ketidakseimbangan ion lain juga penting seperti sejumlah besar zinc yang disimpan pada vesikel neuron ekstitatorik dilepaskan pada depolarisasi dan berkontribusi terhadap kematian sel eksitotoksik (Endres M, et al, 2008). Stress oksidatif diawali dengan kegagalan energi yang terjadi selama hipoksia. Hal ini akan memicu depolarisasi membran plasma menyebabkan aktivasi *voltage dependent Ca²⁺ channel* dan reseptor glutamat yang *Ca²⁺ permeable*. Masuknya *Ca²⁺* ke dalam neuron dan terjadinya akumulasi dapat menghasilkan radikal bebas melalui aktivasi *prooxidant pathways*. Termasuk fosfolipase, sintetase *nitiric oxide*, *oksidase xanthine*, dan hilangnya potensial mitokondria. Selain itu juga terjadi transisi logam seperti Fe, Cu²⁺, Zn²⁺ menyokong pembentukan radikal bebas pada *hipoxic-ischemic injury*. Adanya kembali oksigen yang berlebihan ke dalam daerah iskemik menjadi sumber ROS (*Reactive Oxygen Synthetase*) dan selanjutnya menyebabkan *reperfusion injury* (Sidharta P, 2014).

Dalam keadaan fisiologik jumlah darah yang mengalir ke otak (*Cerebral Blood Flow*) atau dikenal sebagai CBF adakah 50-60ml/100 gram jaringan otak per menit. Jumlah darah untuk seluruh otak yang beratnya antara 1200-1400 gram adalah kurang lebih 700-840ml per menit. Dari jumlah darah tersebut sebagian disalurkan melalui arteri karotis interna, serta sebagian lagi oleh susunan vertebrobasiler. Otak yang berkedudukan di ruang tengkorak merupakan ruang tertutup mempunyai susunan sirkulasi yang sesuai dengan lokasinya. Konsekuensi dari kedudukan otak dalam suatu ruang tertutup adalah volume otak ditambah volume likuor ditambah dengan volume darah merupakan suatu angka yang tetap (konstan). Hal ini sesuai dengan Hukum Monroe-Kelie. Hukum ini berimplikasi pada perubahan salah satu unsur tersebut akan menyebabkan perubahan kompensatorik terhadap unsur-unsur lainnya (Sidharta P, 2014).

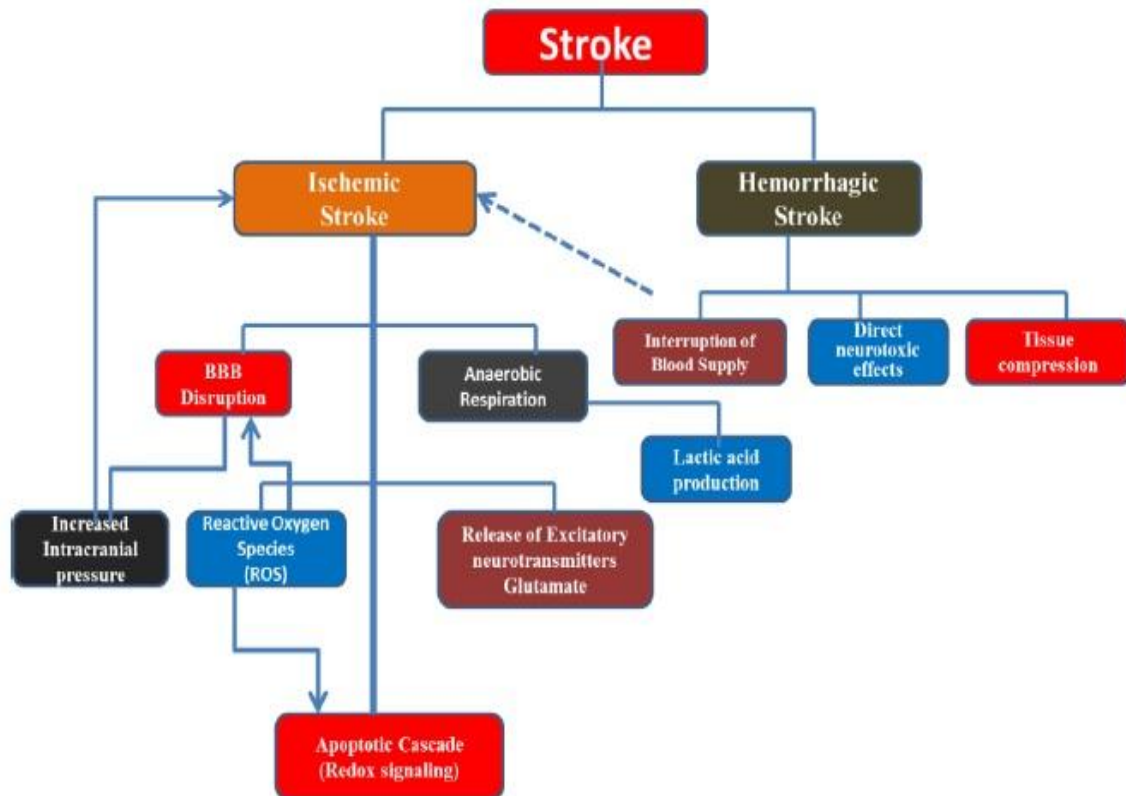
Daerah iskemik menjadi bengkak dan dinamakan edema serebri regional. Jika tetap tidak ada darah yang mengalir ke daerah itu, maka edema serebri bertambah. Jika setelah 5 hari tidak terdapat perbaikan, maka pusat daerah itu menjadi nekrotik. Apabila edema serebri yang serentak berkembang, dengan timbulnya manifestasi –manifestasi klinik dari “stroke” dapat diperbaiki dengan cepat, maka jatah darah untuk bagian otak yang iskemik itu akan menjadi besar sesuai dengan mengurangnya edema. Edema serebri memperbesar volume otak dan meningkatkan resistensi serebral (CVR). Jika tekanan perfusi masih cukup tinggi, CBF akan menurun karena CVR meninggi. Apabila edema serebri bisa diberantas dan tekanan perfusi bisa terpelihara pada tingkat yang cukup tinggi, maka CBF dapat bertambah. Dalam keadaan demikian, daerah perbatasan lesi vaskular tersebut bisa mendapat sirkulasi kolateral yang cukup aktif. Dari situ, darah akan mengalir secara pasif ke tempat iskemik oleh karena itu disitu terdapat pembuluh

darah yang berada dalam keadaan vasoparalisis. Melalui mekanisme itu, daerah iskemik sekeliling pusat yang mungkin sudah nekrotik, masih dapat diselamatkan, sehingga lesi vaskular dapat diperkecil sampai daerah pusat yang kecil saja, yang memangnya sudah tidak dapat diselamatkan lagi, karena sudah nekrotik (infark). Apabila sirkulasi kolateral tidak dimanfaatkan untuk menolong daerah perbatasan lesi iskemik itu, maka daerah pusatnya yang sudah nekrotik akan meluas, sehingga lesi ireversibel mencakup juga daerah yang sebelumnya hanya iskemik saja. Keadaan tersebut berkorelasi dengan cacat fungsional yang menetap, yang dapat berupa hemiplegi dan afasia (Sidharta P, 2014).

Daerah yang mengalami iskemia disebut juga sebagai penumbra adalah lokasi utama yang memproses kompensasi dari hilangnya fungsi plastisitas. Pada jaringan ini, *growing promoting factors* yang menstimulasi proses anabolik dari *growth inhibitory* protein yang penting dalam pertumbuhan axonal. Gen yang berperan untuk perbaikan plastisitas adalah NGFI-A (*nerve growth factor induced gene*) dan BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) yang teraktivasi secara cepat setelah iskemia sebagai respon atas kerusakan jaringan. Regenerasi neuronal setelah stroke berhubungan dengan kejadian selular dan molekuler kompleks yang mempunyai karakteristik berkurangnya molekul *growth inhibitory* dan aktivasi *growth-promoting genes* oleh neuron (Brown F, 2013).

2.1.3 Mekanisme Pemulihan Stroke Iskemik

Dalam kasus pasien stroke iskemik, meskipun pemulihan tergantung pada lokasi dan luasnya dari kerusakan, pemulihan dapat dipercepat jika perawatan diberikan selama 3 bulan awal setelah stroke. Kemudian, waktu pemulihan meningkat dengan berlalunya waktu, dan pemulihan neurologis berhenti setelah 1 tahun (Murphy et al, 2009).



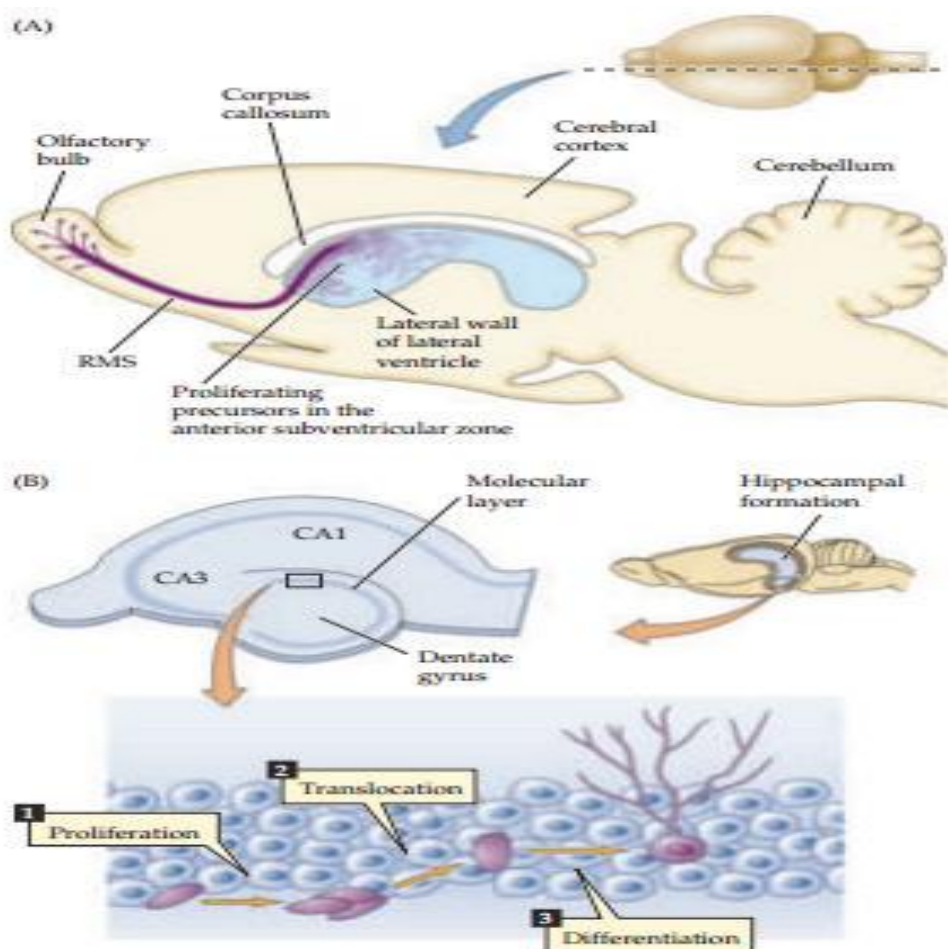
Gambar 1: Patofisiologi Stroke (Mir M A, 2014)

2.2 Plastisitas

2.2.1. Reorganisasi dan Plastisitas Neuron pada Stroke Iskemik

Berbagai macam metode rehabilitasi pasca stroke yang digunakan untuk perbaikan motorik telah diciptakan berdasarkan teori neuroplastisitas. Terdapat dua mekanisme neuroplastisitas antara lain: 1) plastisitas homeostatik: Pada tipe plastisitas ini aktivasi sinaps terlihat dari pelepasan presinaps dan respons post sinaps terhadap neurotransmitter sehingga dapat memperbaiki aktivitas sinaptik. Pada beberapa hari (biasanya hari pertama sampai dengan hari ke-3 setelah onset) atau minggu pertama setelah stroke, pola normal aktivitas sinaps pada daerah penumbra dan beberapa struktur yang terkait di dalamnya telah terputus. Aktivitas yang berkurang ini dapat terjadi akibat hilangnya input dari jaringan yang mengalami infark. Beberapa neurotransmitter yang berperan pada efikasi sinaps adalah *Brain*

Derived Neurotrophic Factor (BDNF) yang berperan meningkatkan insersi α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) sehingga meningkatkan aktivitas sinaps (Endres M et al, 1998). (2) *Plastisitas Hebbian* : Mekanisme *Hebbian* menyebabkan perubahan aktivitas yang berhubungan dengan penguatan sinaps untuk model *learning* dan memori. Latihan spesifik berfokus pada latihan rehabilitasi dapat menghasilkan perbaikan fungsional dan *rewiring*. Mekanisme *hebbian* dapat terlihat pada 7-10 hari setelah onset stroke, dan potensasinya memicu sirkuit otak untuk melakukan perbaikan (Murphy et al, 2009).



Gambar 2. Lokasi sel *progenitor* neuronal pada susunan saraf pusat (Purves et al, 2004).

Secara umum pengobatan stroke iskemik akut dibedakan menjadi pengobatan yang ditujukan pada sistem vaskuler, meliputi upaya rekanalisasi, pencegahan

pembentukan trombus, dan pembentukan sistem kolateral, serta pengobatan yang ditujukan pada jaringan saraf, meliputi upaya neuroproteksi untuk membatasi ukuran infark. Efek neuroproteksi dicapai dengan adanya angiogenesis yang memperbaiki suplai darah sehingga memungkinkan kelangsungan hidup dan perkembangan neuron baru (Bintang, 2014). Neurorestorasi untuk meningkatkan aktivitas neurogenesis, angiogenesis, dan sinaptogenesis. Neurorestoratologi adalah subdisiplin ilmu *neuroscience* yang mempelajari regenerasi neuron, perbaikan struktur saraf, dan neuroplastisitas (Takeuchi N, 2013).

Seorang ahli neuroanatomi asal Spanyol yang memenangkan hadiah Nobel, Santiago Ramon y Cajal, mengemukakan teori Dogma Sentral yang menyatakan bahwa sistem saraf pusat manusia dewasa adalah sesuatu yang permanen dan tidak dapat diubah. Neuron yang mengalami kematian, tidak dapat beregenerasi. Dogma Sentral sangat mempengaruhi pengembangan terapi stroke dengan prinsip neuroproteksi untuk mencegah perluasan ukuran infark. Terobosan terbaik saat ini adalah terapi trombolisis menggunakan rtPA (*recombinant tissue plasminogen activator*) untuk tujuan reperfusi pada fase stroke akut, sehingga mencegah kematian neuron secara bermakna. Namun, karena jendela terapi yang sempit serta risiko cukup besar, terapi ini hanya dapat diterapkan pada sekitar 1-2% penderita stroke iskemik akut (Marler, 1995).

Penemuan bahwa jaringan otak tikus dewasa mampu menghasilkan sel *progenitor neuronal*, terutama pada daerah *subventricular zone* (SVZ) dan girus dentatus hipokampus, telah mengubah paradigma lama Dogma Sentral; proses regenerasi ternyata terus berlangsung sepanjang kehidupan hewan tersebut. Reynolds dan Weiss mampu mengisolasi sel jaringan striatum tikus, dan pemberian *epidermal growth factor* mampu menginduksi proliferasi sel tersebut menjadi

neurondan astrosit, di mana neuron yang baru mampu menghasilkan neurotransmitter sama seperti jaringan otak normal (Zhang L, 2013). Sel yang sama juga dapat ditemukan pada jaringan otak manusia dewasa (Reynolds, 1995). Saat terjadi cedera otak, seperti stroke, aktivitas neurogenesis akan meningkat secara bermakna, dibuktikan dengan peningkatan jumlah neuron imatur (*neuroblast*) pada daerah SVZ yang kemudian mengalami migrasi menuju daerah iskemi penumbra, selanjutnya akan mengalami diferensiasi menjadi neuron baru menggantikan neuron lama yang telah rusak (Zhang L, 2013). Neuron baru yang terbentuk harus bersinaps dengan neuron lama di sekitarnya agar dapat berfungsi baik. Aktivitas sinaptogenesis pada daerah iskemi penumbra meningkat bermakna dibuktikan dengan peningkatan ekspresi protein sinaps, *sinap top Hysin*, dan *growth associated protein-43* setelah serangan stroke iskemik akut (Santacana M et al, 1998).

Meskipun aktivitas neurogenesis dikatakan menurun seiring dengan penambahan usia, namun peningkatan aktivitas neurogenesis penderita pasca-stroke pada usia lanjut tetap terjadi, terbukti dengan penemuan *neuroblast* di daerah iskemik penumbra (Santacana M et al, 1998). Hal ini sesuai dengan penemuan pada penelitian preklinik menggunakan hewan percobaan usia tua yang membuktikan adanya peningkatan aktivitas neurogenesis pada usia lanjut. *Nitric Oxide* (NO) dan *endothelial derived relaxing factor* dihasilkan oleh sel endotel pembuluh darah dan sel neuron (Lee JK et al, 2004). Peningkatan ekspresi NO sintetase neuronal di daerah SVZ penting pada proses neurogenesis baik selama fase embriogenesis maupun diluar fase tersebut. (Santacana M et al, 1998). NO merupakan aktivator kuat enzim *soluble guanylate cyclase*, enzim pembentuk *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). (Lee JK et al, 2004). Pemberian donor NO akan meningkatkan kadar cGMP pada jaringan otak yang iskemik ataupun yang normal.

cGMP merupakan *second messenger* untuk mengaktifkan proses neurogenesis, angiogenesis, dan sinaptogenesis (Murphy et al, 2009). Kadar cGMP dapat ditingkatkan dengan cara memberikan donor NO dan meningkatkan produksi cGMP atau dengan menghambat metabolisme cGMP menjadi GMP melalui pemberian *inhibitor* enzim *phosphodiesterase-5* (PDE-5) (Zhang et al, 2013). Meningkatkan cGMP tanpa mempengaruhi kadar NO merupakan pilihan terbaik, karena penelitian pada hewan percobaan membuktikan bahwa perubahan kadar NO akan memberikan hasil perbaikan *output* stroke yang bervariasi. Hal ini disebabkan karena NO merupakan vasodilator poten; peningkatan mendadak akan berdampak vasodilatasi dan menurunkan perfusi ke daerah penumbra, sehingga berpengaruh pada *output* stroke iskemik (Zhang et al, 2013). *Phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K)-Akt merupakan faktor regulasi penting dalam proses neurogenesis; untuk melanjutkan informasi ke sel *progenitor* neuronal, ekspresi PI3K-Akt dapat ditingkatkan melalui pemberian agen farmakologis (Santacana M et al, 1998).

Aktivasi jalur tersebut juga mempengaruhi sejumlah fungsi seluler lain, seperti kemampuan neuron untuk bertahan hidup, proliferasi, migrasi, dan diferensiasi. Pembentukan sistem pembuluh darah serebri terjadi melalui proses angiogenesis, proses ini akan mengalami penurunan dan akhirnya hilang pada jaringan otak dewasa normal (Arvidsson et al, 2012). Namun, proses ini dapat timbul kembali saat terdapat kondisi patologis, seperti setelah serangan stroke. Pembuluh darah yang baru terbentuk sifatnya sangat permeabel dan akan menjadi lebih impermeabel saat proses pematangan. Kondisi pembuluh darah yang impermeabel sesaat setelah pembentukan dapat digunakan sebagai penanda adanya proses angiogenesis, proses tersebut dapat dideteksi dengan teknik pencitraan noninvasif, seperti *magnetic resonance imaging* (MRI). Penambahan pembuluh darah berlangsung

hingga 6 minggu pasca-awitan stroke yang diikuti peningkatan CBF (*cerebral bloodflow*) pada daerah penumbra, kondisi ini berdampak positif pada proses neurogenesis dan sinaptogenesis (Lee JK et al, 2004). Terdapat korelasi kuat antara jumlah pembuluh darah korteks serebri dengan harapan hidup, pasien dengan pembuluh darah lebih padat memiliki harapan hidup lebih baik, dan memiliki *output* fungsional yang lebih baik. Kemampuan sistem saraf untuk senantiasa berubah dinamakan neuroplastisitas, kondisi ini terlihat sangat nyata saat perkembangan sistem saraf. Otak manusia dewasa juga memiliki sebagian kemampuan tersebut untuk mempelajari ketrampilan baru, membentuk ingatan baru, dan sebagai respons terhadap cedera otak; kemampuan ini terus berlangsung sepanjang kehidupan manusia (Arvidsson, 2012).

Plastisitas sinaps dikaitkan dengan perbaikan fungsional setelah stroke (Murphy et al, 2009). Dalam kondisi normal, aktivitas sinaps pada susunan saraf pusat (SSP) dapat berupa *long term potentiation* (LTP) dan *long term depression* (LTD). Perbedaan kedua jenis aktivitas sinaps ini tergantung aktivitas. Jika aktivitas makin sering diulang maka akan terbentuk LTP pada hubungan sinaps, dapat menimbulkan *remodelling* sinaps bahkan pembentukan sirkuit baru; proses *remodelling* ini dapat bersifat sementara, dapat pula menetap (Khedr et al, 2009). Laporan penelitian pencitraan otak dan neurofisiologi otak membuktikan bahwa latihan motorik *task specific* berulang pada lengan atas mampu mengubah korteks somatosensorik hemisfer bersangkutan. Fakta ini membuktikan manfaat latihan motorik berulang yang bersifat *task specific* (Saadati et al, 2015).

Berbagai aktivitas neurorestorasi endogen ini tidak pernah optimal, sehingga proses pemulihan cedera SSP juga tidak pernah sempurna. Berbagai penyebab turut berperan, antara lain ekspresi gen yang dihasilkan oleh badan sel untuk

memicu proses neuroregenerasi tidak mampu menjangkau lokasi cedera yang jauh dari badan sel. Selain itu, lingkungan mikro juga harus mendukung agar proses neurorestorasi dapat berjalan baik; pada cedera SSP, kondisi ini sulit terjadi karena astrosit dan mikroglia mengalami aktivasi saat terjadi cedera SSP dan sitokin inflamasi yang dihasilkan akan menghambat proses neurorestorasi tersebut, degradasi mielin dan akson juga memicu proses inflamasi, dan pembersihan debris tersebut membutuhkan waktu lama. Oligodendrosit pada lokasi cedera juga menghasilkan protein nogo yang menghambat proses neurogenesis (Lee JK et al, 2004).

2.2.2 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Plastisitas dan Reorganisasi Neuron pada Stroke Iskemik

Lingkungan selama proses rehabilitasi berlangsung (*Enriched Environment*) juga memegang peranan penting. Lingkungan yang dapat memberikan kesempatan lebih baik untuk aktivitas motorik dan yang memberikan motivasi dinamakan *enriched environment*. Penelitian menggunakan hewan percobaan membuktikan bahwa *enriched environment* memfasilitasi pemulihan motorik dan memicu neuroplastisitas dibandingkan dengan standar laboratorium. Secara klinis, kondisi tersebut dapat dicapai selama perawatan penderita di ruang rawat multidisiplin, seperti *stroke unit*, agar dapat memenuhi kebutuhan penderita akan *enriched environment* termasuk antara lain *mirror therapy* dan rTMS (Takeuchi et al, 2013).

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) merupakan teknik NIBS (*noninvasive brain stimulation*) yang dapat mengubah *excitability* korteks serebri dan meningkatkan neuroplastisitas, serta memperbaiki fungsional motorik (Reynolds et al, 1992). TMS berulang mempengaruhi tingkat ekspresi berbagai reseptor dan

neuromediator lainnya. Tikus yang terpapar 5 hari pengobatan dengan radiasi elektromagnetik menunjukkan tingkat tinggi Oksida nitrat (NO) dan guanosin siklik monofosfat (cGMP) di otak korteks, gyri, dan hippocampus. Namun, jumlah dan morfologi neuron tetap tidak berubah. Berdasarkan bukti-bukti tersebut, telah diusulkan bahwa peningkatan respon gen yang bertanggung jawab untuk sintesis dari neuronal NO synthase mungkin mendasari efek TMS (Santacana M et al, 1998).

Menurut teori saat ini, efek dari rTMS yang utama ditentukan oleh kombinasi spesifik stimulasi frekuensi dan intensitas yang digunakan. Sebagai tanggapan reaksi rTMS, rangsangan saraf berubah disebabkan oleh pergeseran keseimbangan ion di sekitar kelompok neuron yang dirangsang; pergeseran ini bermanifestasi sebagai perubahan plastisitas sinaptik. Sebagian besar peneliti percaya bahwa jangka panjang efek terapi dari rTMS dan efek stimulasi magnetik pada proses yang dijelaskan di atas berhubungan dengan dua fenomena; potensiasi jangka panjang (LTP) dan depresi jangka panjang (LTD). Proses ini pertama kali dijelaskan dalam hippocampus tikus. Potensiasi jangka panjang dan LTD dianggap sebagai mekanisme kunci yang mendukung perubahan jangka panjang dalam kekuatan sinaptik dan dapat bertahan selama beberapa hari, minggu, atau bulan, sedangkan hasil LTD dalam pengurangan jangka panjang kekuatan sinaptik. LTP diinduksi oleh frekuensi tinggi, atau theta-burst, rangsangan atau situasi di mana stimulasi neuron presinaptik diikuti oleh rangsangan atau stimulasi neuron pasca-sinaptik yang diikuti oleh stimulasi neuron presinaptik dalam beberapa puluh milidetik (Purves et al, 2004).

Mekanisme molekuler yang terkait dengan perubahan TMS-terinduksi kemungkinan melibatkan reseptor NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) yang terletak pada membran *postsynaptic*. Reseptor NMDA mengandung saluran kationik yang diblokir

oleh ion magnesium selama keadaan istirahat, tetapi depolarisasi membran sel menghilangkan saluran blok ini dan memungkinkan ion kalsium memasuki neuron *postsynaptic*; hal ini akhirnya mengarah ke induksi LTP. Ada dua jenis fenomena LTP: awal dan akhir. LTP awal melibatkan perubahan dalam kekuatan sinaptik, mengikuti redistribusi mediator, dan aktivitas ion serta berlangsung selama 30-60 menit. Pada sisi lain, LTP akhir dikaitkan dengan ekspresi gen yang diubah dan sintesis protein serta dapat berlangsung selama beberapa jam, hari, atau bahkan minggu. Aktivasi reseptor NMDA juga melibatkan LTD tetapi dalam cara yang berbeda. Sedangkan peningkatan ion kalsium yang cepat pasca-sinaptik menyebabkan LTP, aliran kecil dan lambat ion kalsium menginduksi LTD (Purves et al, 2004). Misalnya, stimulasi magnetik pada 1 Hz mengurangi respon otot diinduksi. Sebaliknya, stimulasi frekuensi tinggi dari korteks motor utama (M1) telah terbukti meningkatkan aktivitas kortikal. Kombinasi pengobatan TMS dan farmakoterapi juga telah menghasilkan temuan menarik. Teori tersebut saat ini menjadi teori kerja dari efek TMS. Peneliti cenderung menggunakan teori ini untuk menafsirkan hampir semua efek rTMS, termasuk perubahan dalam ekspresi gen dan produksi neuromediator (Miniussi et al, 2011).

Penting untuk dicatat bahwa stimulasi magnetik tidak harus selalu menghasilkan hasil yang positif dan efek ini sangat tergantung pada stimulasi. Dalam kultur sel hippocampus, stimulasi intensitas rendah hasil di *sprouting* dendritik (pertumbuhan akson) meningkatkan kepadatan kontak sinaptik. Sebaliknya, stimulasi intensitas tinggi memiliki pengaruh yang sangat buruk yang menghasilkan penurunan jumlah sinapsis. Para peneliti menyarankan bahwa hasil ini berkaitan dengan sistem sinyal BDNF-tyrosine kinase B (TrkB) (Wrann et al, 2013).

Mayoritas penelitian rTMS telah difokuskan pada perubahan fungsi BDNF. BDNF memiliki berat molekul 27 kDa (Kilodalton) dan pada awalnya berasal dari otak babi sebagai faktor trofik untuk sel dari akar ganglia dorsal. BDNF juga berasal dari otak manusia. BDNF dikenal memiliki berbagai fungsi yang meliputi perangkat tambahan hidup neuronal antara lain kerusakan SSP, neurogenesis, migrasi dan diferensiasi neuron, pertumbuhan dendrit dan akson, dan pembentukan sinaps. Studi terbaru menunjukkan bahwa medan magnet eksternal, yang merupakan konsekuensi dari TMS, dapat mempengaruhi konten BDNF dalam serum dan cairan serebrospinal (CSF), namun data yang diperoleh dari penilaian tingkat BDNF serum setelah sesi TMS masih kontroversial. Sejumlah penelitian telah menemukan bahwa rTMS meningkatkan kadar serum BDNF. Stimulasi frekuensi tinggi meningkatkan serum BDNF dan afinitas BDNF untuk reseptor TrkB, sedangkan TMS frekuensi rendah mengurangi kadar BDNF (Wrann et al, 2013).

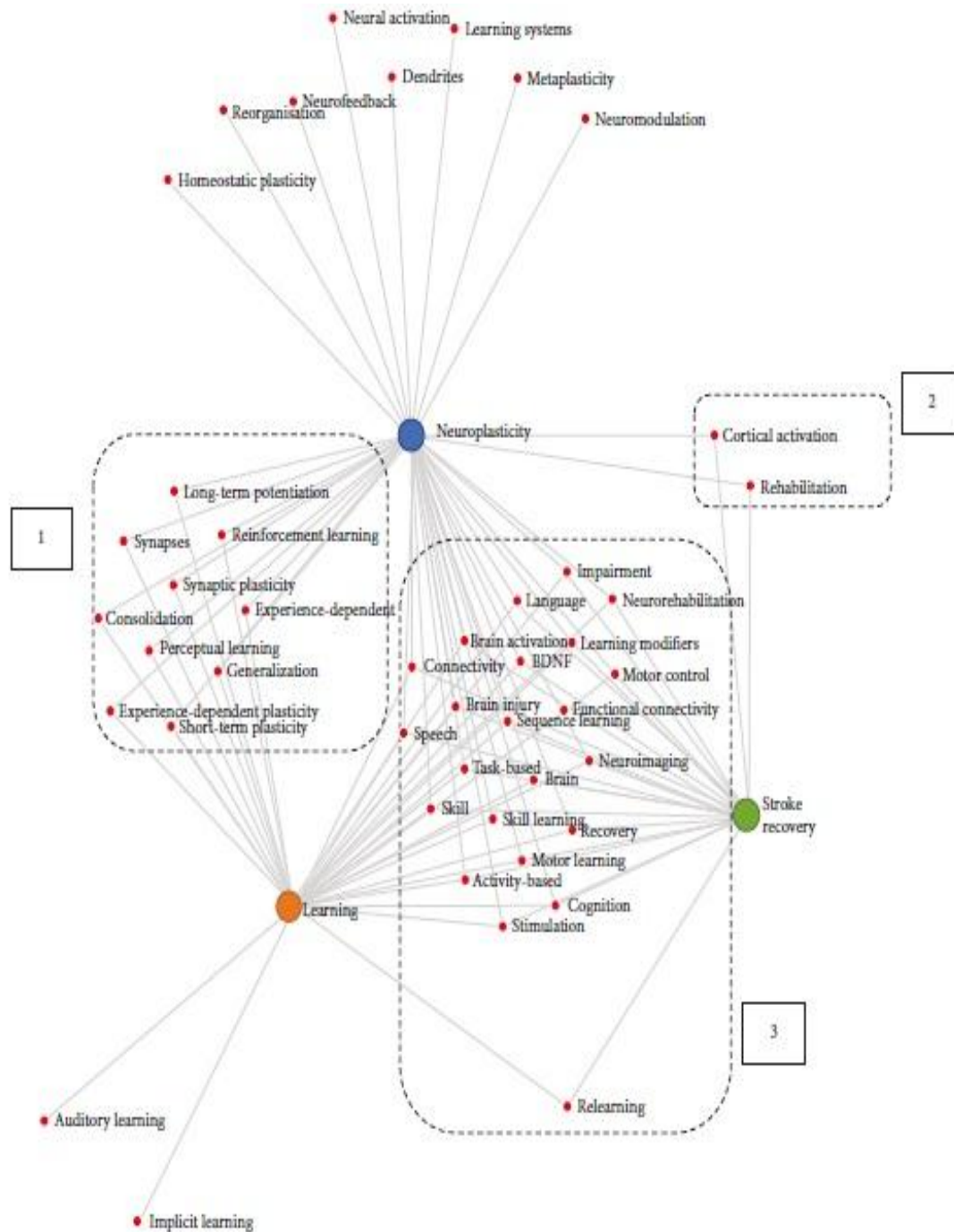
Efek yang lama dari rTMS (5 hari dengan 2 hari istirahat 11 minggu) secara signifikan meningkatkan kadar BDNF mRNA dalam hippocampus dan parietal dan piriformis korteks. rTMS memiliki efek induksi pada produksi faktor neurotropik dan menjelaskan tentang manfaat neuroprotektif dan neuroplastisitas dari rTMS, antara lain meningkatkan tumbuhnya serat hippocampus. Dengan demikian, BDNF dianggap pelindung transmisi sinaptik berikut pada cedera stroke iskemik (Wrann et al, 2013).

rTMS mempengaruhi produksi BDNF pada daerah otak "terpencil". Temuan ini menawarkan berbagai kemungkinan baru mengenai pilihan terapi untuk pasien dengan stroke iskemik (Wrann et al, 2013). Efek dari stimulasi magnet mempengaruhi berbagai faktor termasuk morfologi neuronal; sel glial; neurogenesis; diferensiasi sel dan proliferasi; mekanisme apoptosis; konsentrasi neuromediators,

ATP, dan faktor neurotropik; metabolisme glukosa; dan ekspresi gen tertentu. Signifikansi klinis dan efek terapi positif dari rTMS yang mungkin ditentukan oleh berbagai kombinasi dari faktor-faktor tersebut (Elritbi et al, 2010).

Aspek penting lain dari tindakan TMS adalah dampaknya pada mekanisme saraf. Para peneliti menyarankan bahwa perubahan makroskopik kemungkinan besar tergantung pada sinaptogenesis, angiogenesis, gliogenesis, neurogenesis, peningkatan ukuran sel, dan peningkatan aliran darah otak. rTMS selama 14 hari dapat meningkatkan neurogenesis pada gyrus dentatustikus, diferensiasi dan pertumbuhan sel-sel induk saraf dalam tikus. Tikus yang telah terpapar rTMS menunjukkan diferensiasi neuron di zona subventricular. Selain itu, jumlah sel yang memproduksi dopamin baru berkorelasi dengan peningkatan aktivitas motorik (Marler et al, 1995).

Aktivitas sinaps yang berkurang dapat terjadi akibat hilangnya input jaringan yang mengalami infark. *Mirror therapy* dapat meningkatkan plastisitas dengan cara mengubah sinaps yang masih ada atau dapat membuat koneksi baru yang dapat meningkatkan level aktivitas neuron yang bermasalah. Aktivitas yang terjadi adalah aktivitas lambat dan dibuktikan pada otak hewan pengerat, serta terlihat hanya pada hari 1-3 setelah onset stroke dan dianggap sebagai periode kritis. Selain tambahan aktivitas sinaps dapat memicu aktivitas pembentukan. Sinaps baru sebagai kompensasi terhadap hilangnya sirkuit sehat. *Axonal sprouting* dan peningkatan produksi dendrit pada area spinal setelah kejadian stroke dianggap sebagai proses homeostatik yang dapat membantu aktivitas sinaptik setelah stroke. Neurotransmitter yang dianggap berperan pada efikasi sinaps adalah BDNF (Murphy et al, 2009).

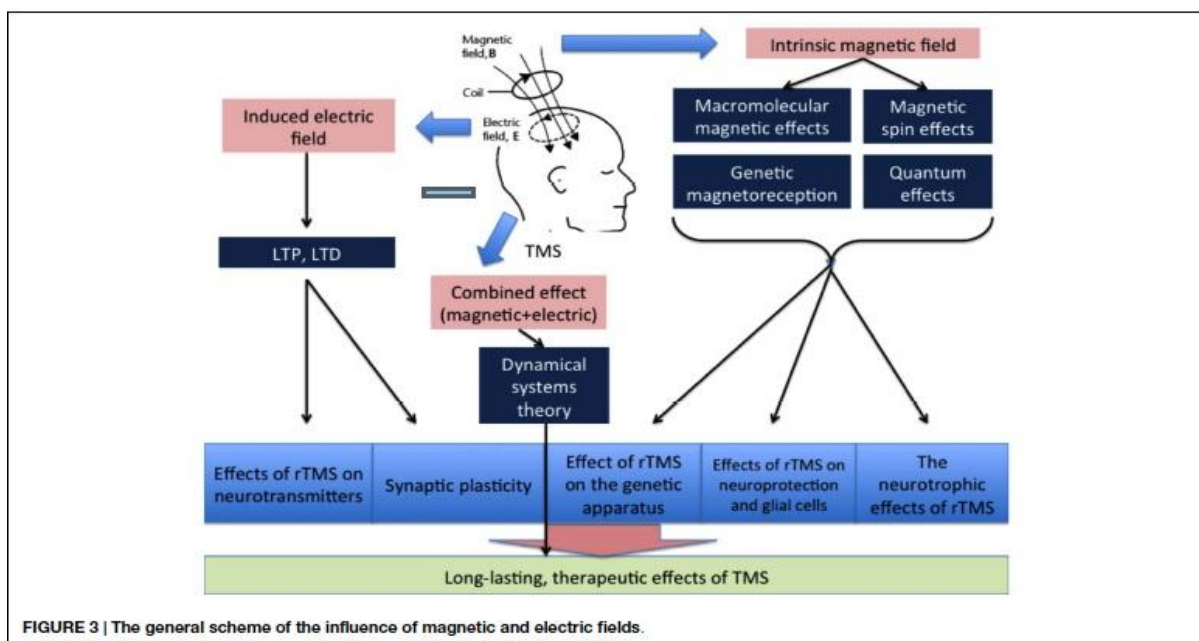


Gambar 3: Peta konsep Neuroplastisitas (Carey L et al, 2019).

2.3 Peran rTMS dan *Mirror Therapy* Terhadap Plastisitas Neuron Pasca Stroke

2.3.1 Hubungan rTMS terhadap reorganisasi dan plastisitas neuron pada pasien stroke iskemik

Beberapa penelitian menggunakan model serangan iskemik transien dan iskemia berkepanjangan menemukan bahwa rTMS melindungi neuron terhadap kematian dan mengubah aliran darah dan metabolisme di otak. rTMS juga membantu dalam pemulihan fungsi saraf otak pada cedera iskemia, terjadi reperfusi. Untuk menjelaskan mekanisme yang mendasari efek ini, para peneliti mengungkapkan efek dari rTMS pada adenosin trifosfat (ATP) dalam korpus striatum dan ekspresi protein terkait mikrotubulus - 2 (MAP-2) menggunakan model cedera iskemia reperfusi. rTMS meningkatkan secara signifikan konten ATP di striatum dari hemisfer serebri yang mengalami iskemik. Selain itu, ada peningkatan yang signifikan dalam ekspresi MAP-2 pada bagian otak yang iskemik. rTMS juga memiliki efek neuroprotektif pada pasien stroke iskemik (Jin Hong et al, 2018).



Gambar 4: Gambaran Cara Kerja rTMS di Otak (Cheryakov et al, 2015).

2.3.2 Hubungan *mirror therapy* terhadap reorganisasi dan plastisitas neuron pada pasien stroke iskemik

Program rehabilitasi penderita stroke idealnya meliputi program latihan yang bermakna antara lain *mirror therapy* (MT) berulang, dan intensif yang dikerjakan dalam kondisi *enriched environment* agar neuroplastisitas dapat meningkat dan diperoleh perbaikan motorik serta fungsional (Marler et al, 1995). *Mirror Therapy* merupakan *superimposition* bayangan dari gerakan ekstremitas yang sehat pada ekstremitas yang paresis untuk pasien amati bahwa kedua ekstremitas dapat bergerak. Sebuah cermin diletakkan midsagital dari pasien sehingga gambaran sisi ekstremitas yang sehat akan *superimposed* dari ekstremitas yang paresis. Oleh karena itu terdapat ilusi visual meningkatnya kemampuan gerak pada sisi yang paresis (Menon, 2010). Terdapat dua hipotesis umum yang mendasari mekanisme *mirror therapy* yaitu mekanisme korteks motorik primer dan mirror neuron. Pada hipotesis pertama, *mirror therapy* dipercaya dapat memicu normalisasi keseimbangan hemisfer setelah stroke yang adalah penting pada perbaikan motorik (Menon, 2010).

Terdapat bukti bahwa aktivitas persepsi dan motorik pada *mirror therapy* memodulasi eksitabilitas korteks motorik primer (M1). Pergerakan nyata dari lengan ipsilateral mengaktifasi M1 ipsilateral dan mengamatan gerakan pada cermin mengaktifasi M1 kontralateral. Perubahan simultan pada M1 diduga dapat memfasilitasi reorganisasi kortikal yang sesuai untuk perbaikan fungsional. Hipotesis yang kedua adalah *mirror neuron* yang terdapat pada daerah frontotemporal dan gyrus temporal superior. *Mirror neuron* diketahui sebagai neuron bimodal yang teraktivasi ketika seseorang melakukan atau mengobservasi aktivitas motorik. *Mirror neuron* dapat teraktivasi ketika seseorang mengamati, membayangkan, atau saat

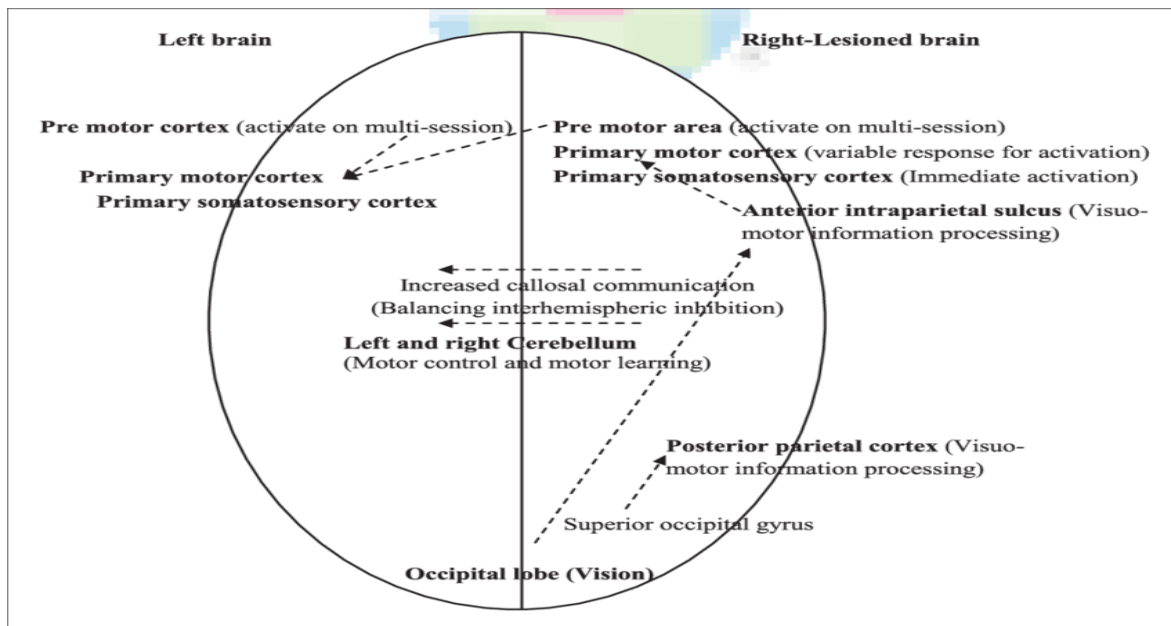
melakukan suatu gerakan yang dapat mengakselerasi kemampuan perbaikan motorik (Marler et al, 1995).



Gambar 5: *Mirror Therapy* (Choo et al, 2009).

Melihat stimulasi pada cermin dapat menyebabkan penjarangan sensasi terhadap tangan yang lain. Dengan melihat ekstremitas yang sehat melakukan gerakan motorik fungsional motorik di depan cermin seolah-olah sebagai anggota gerak yang paresis, akan mempertahankan umpan balik sensoris melalui input visual ke otak sehingga tidak memfasilitasi fenomena *learned nonuse*. Persepsi visual dari gerakan mengkativasi korteks parietal pada sisi lesi, kemudian memproyeksikan informasi visual-motor ke sulcus antero intraparietal dari gyrus occipital superior ke cortex parietal posterior. Dorsal frontal area berperan menyediakan informasi terkait gerakan dan persepsi. Setelah menerima input visual-motorik, korteks somatosensorik primer pada lokasi lesi terkesitasi. Sesi *mirror therapy* yang berulang mereorganisasi daerah premotor bilateral untuk menetapkan komunikasi fungsional dengan korteks motorik primer kontralateral. Peningkatan komunikasi callosal dari sisi lesi ke sisi sehat menyeimbangkan inhibisi interhemisfer. Cerebellum bilateral juga aktif dan meningkatkan kontrol motorik dan motor *learning* *Mirror therapy* berpotensi memicu perbaikan motorik pada pasien pasca stroke. Selain itu *mirror therapy* juga memicu perbaikan aktivitas harian.

Beberapa penelitian telah menginvestigasi pengaruh *mirror therapy* terutama pada ekstremitas atas (Yavuzer et al, 2008).



Gambar 6: Model mekanisme MT, ilustrasi MT pada hemiparese kiri, subyek menggerakkan lengan kanan dan mempersepsikan sebagai lengan kiri (Arya KN, 2016).

Penilaian Perbaikan Motorik

Terdapat dua buah tes yang dianggap sensitif terhadap perubahan motorik lengan pada fase akut stroke yaitu ARAT dan FMA. Kelebihan menggunakan ARAT yaitu tingkat kesulitan dari setiap item bertingkat mulai dari yang tersulit sampai yang termudah sehingga waktu yang dibutuhkan lebih sedikit meskipun kelihatan kompleks tapi mudah untuk dilakukan.

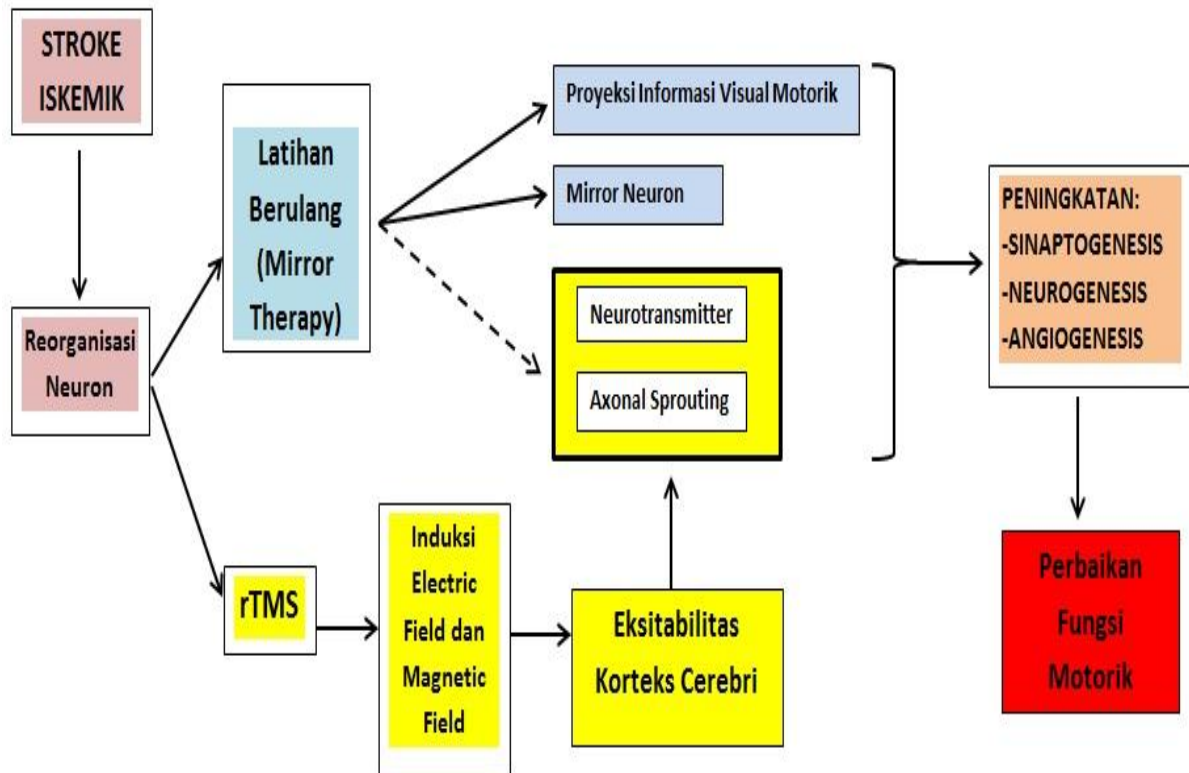
➤ *Action Research Arm Test (ARAT)*

ARAT merupakan tes observasional yang digunakan untuk menentukan fungsi motorik lengan. ARAT dikembangkan oleh Lyle pada tahun 1981 sebagai modifikasi dari *Upper Extremity Function Test* untuk menilai proses pemulihan pada lengan akibat kerusakan pada tingkat kortikal.

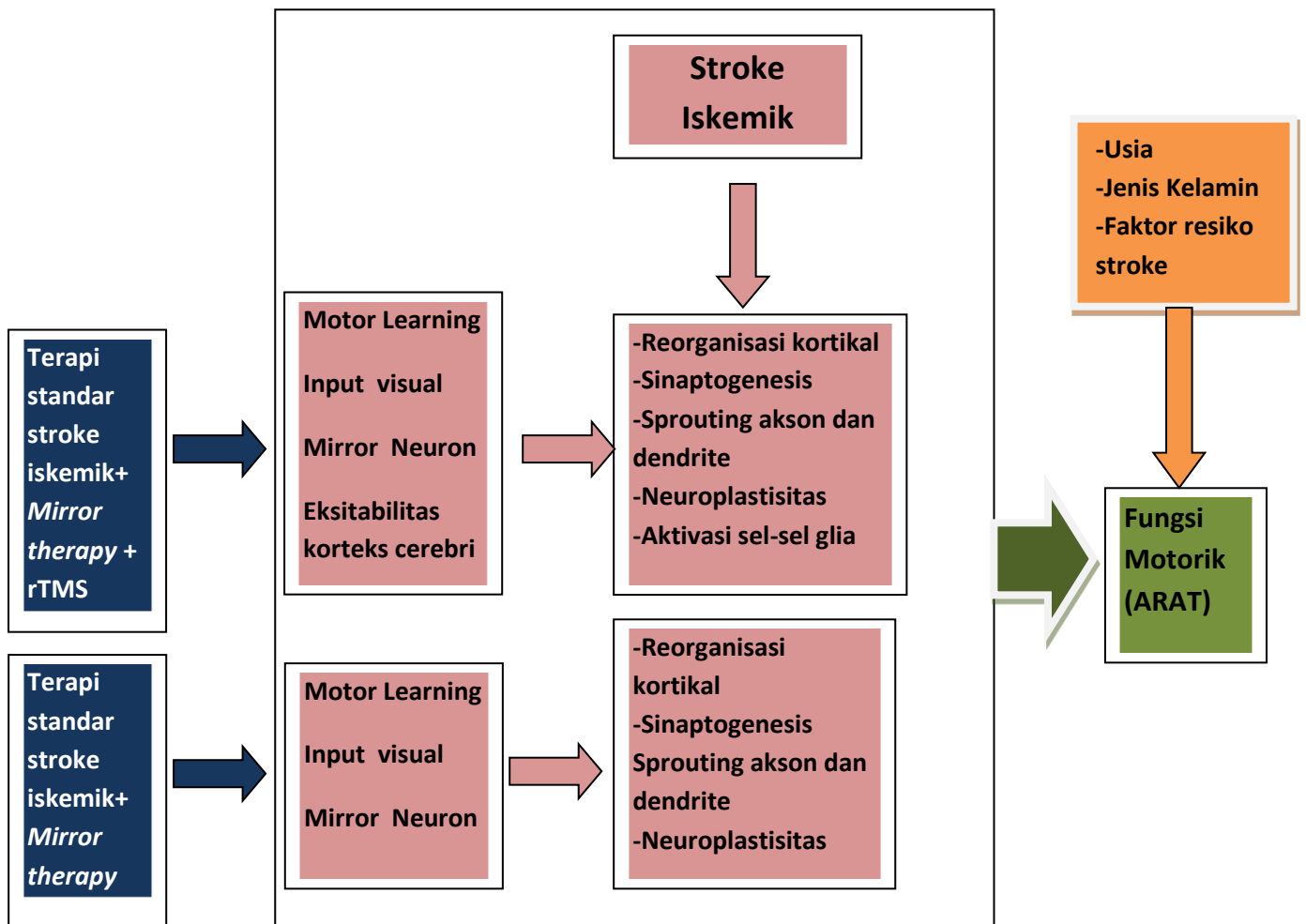
Waktu yang dibutuhkan untuk melakukan ARAT pada penderita stroke sekitar 8-10 menit dan tidak diperlukan latihan khusus maupun peralatan standar untuk melakukannya. Tes ini terdiri dari 19 item yang dikelompokkan dalam 4 subtes meliputi *grasp*, *grip*, *pinch* dan *gross arm movement*. Setiap item akan dinilai dari 0 sampai 3 sehingga rentang skor ARAT adalah 0-57. Jika subjek dapat melakukan item yang pertama maka diharapkan subjek juga dapat melakukan tes berikutnya yang lebih mudah sehingga subjek tidak perlu melakukan yang berikutnya. Demikian pula jika subjek tidak mampu melakukan item yang paling mudah, maka subjek juga tidak perlu melakukan beberapa item lainnya.

Reliabilitas ARAT menurut penelitian Van Lee et al tahun 2001 terhadap penderita stroke cukup tinggi yaitu *intra-class correlation Convention*. (ICC) >98% dengan 95% CI 0,02- 1,48, reliabilitas intrater (r-0,99) dan *retest*(r-0,98) dan juga telah memperlihatkan validitas yang sama dengan tes yang lain seperti *Fugl-Mayer Assesment* (FMA) (Mc Donnel, 2008).

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



KETERANGAN

 Variabel Tergantung

 Variabel Bebas

 Variabel Antara

 Variabel Perancu

 Hubungan Variabel Bebas

 Hubungan Variabel Antara

 Hubungan Variabel Tergantung

 Hubungan Variabel Perancu