

TESIS

PENGARUH *CONSTRAINT INDUCED MOVEMENT THERAPY* SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI MOTORIK EKSTREMITAS ATAS PASIEN STROKE ISKEMIK

EFFECT OF CONSTRAINT INDUCED MOVEMENT THERAPY AS ADDITIONAL THERAPY FOR IMPROVEMENT OF EXTREMITY MOTOR FUNCTION IN ISCEMIC STROKE PATIENTS



**AKBAR MANDALA
C155181004**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**PENGARUH *CONSTRAINT INDUCED MOVEMENT
THERAPY* SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN TERHADAP PERBAIKAN
FUNGSI MOTORIK EKSTREMITAS ATAS PASIEN STROKE ISKEMIK**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

AKBAR MANDALA

Kepada:

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

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

PENGARUH *CONSTRAINT INDUCED MOVEMENT* *THERAPY* SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI MOTORIK EKSTREMITAS ATAS PASIEN STROKE ISKEMIK

Disusun dan diajukan oleh

AKBAR MANDALA

C155181004

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 **13 Oktober 2022**
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K)
NIP 195909171988031001

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K)
NIP 196807232000032001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

Dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP 196209211988111001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Akbar Mandala
No. Mahasiswa : C155181004
Program Studi : Neurologi
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Pengaruh *Constraint Induced Movement Therapy (CIMT)* sebagai terapi tambahan terhadap perbaikan Fungsi Motorik Ekstremitas Atas Pasien Stroke Iskemik adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 13 Oktober 2022

Yang menyatakan



Akbar Mandala

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh penulis ucapkan kepada seluruh pembaca. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhana Wata'ala atas Rahmat dan hidayahnya -Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **PENGARUH *CONSTRAINT INDUCED MOVEMENT THERAPY (CIMT)* SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI MOTORIK EKSTREMITAS ATAS PASIEN STROKE ISKEMIK**. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, (Alm) Bapak H. Natsir Lanuang dan Ibu Mastina Jafar, Isteri saya Rany Rachman anak saya Amelia Ramadhani Akbar , saudara saya Muhammad Reza dan Sumarni, mertua saya bapak Rahman Ali dan ibu Hartaty Makkawaru, atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Penulis 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 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023, serta dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddinr periode 2019–2023, atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K), sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, Dr. dr. Jumraini Tammasse,

Sp.S(K) sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K), Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K), Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang Sp.S (K), dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar Sp.S (K) FINS, FINA, dr. M. Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIPM, FINR, FINA, dr. Andi Weri Sompaa, Sp.S(K); dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K), M.Kes; dan dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes, dr. Nurussyariah Hammado, M.AppSci, M.NeuroSci, Sp.N, yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman Angkatan Circullus Willisi (dr. Imam S, dr. Amaluddin J, dr. Yulinda Mustapa, dr. Devianty S, dr. Reynard F, dr. Borneo, dan dr. Desi Kartikasari) yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan; para teman sejawat PPDS Neurologi lain yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

Terima kasih kepada direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD

Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, RSUD Haji, dan RSUD Kalabahi; ketua dan staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri; serta seluruh pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian atas segala bantuan yang telah diberikan.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Allah Subhana Wata'ala selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 13 Oktober 2022



Akbar Mandala

ABSTRAK

AKBAR MANDALA : *Pengaruh Constraint Induced Movement Therapy (CIMT) sebagai terapi tambahan terhadap perbaikan Fungsi Motorik Ekstremitas Atas Pasien Stroke Iskemik* (dibimbing David Gunawan Umbas, Jumraini Tammasse, Andi Alfian Zainuddin, Hasmawaty Basir, Muhammad Akbar)

Pendahuluan : Diperkirakan satu dari empat orang usia >25 tahun mengalami stroke dalam masa hidupnya. Stroke menjadi penyebab kecacatan utama diantara semua orang dewasa. Rehabilitasi menyeluruh dapat memperbaiki kemampuan fungsional penderita strok yang mengalami defisit neurologik melalui mekanisme plastisitas otak. CIMT (*Constraint Induced Movement therapy*) merupakan strategi terapi rehabilitasi berupa latihan berulang pada lengan yang lumpuh dan membatasi penggunaan lengan yang tidak lumpuh

Tujuan: Mengetahui pengaruh terapi tambahan *Constraint Induced Movement Therapy* (CIMT) terhadap perbaikan fungsi motorik pada pasien pasca stroke iskemik berdasarkan *Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale* (FMA-UE).

Metode: Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental yang dilakukan di RS wahidin Sudirohusodo, RS Jejaring dan Klinik Inggit Medika pada Juli-September 2022 dengan desain *randomized pretest-posttest-control-group* terhadap 32 subjek yang terbagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok uji (n=16) dan kelompok kontrol (n=16) dianalisis menggunakan aplikasi SPSS Statistik 25 dan *Microsoft Excel*. Protokol studi disetujui Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Hasil: Hasil uji statistik pada kelompok kontrol didapatkan mean FM-UE sebelum diberikan terapi standar adalah 37.06 (± 5.543), setelah perlakuan sebesar 46.63 (± 4.440) dan menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0.000$). Hasil uji statistik pada kelompok uji didapatkan mean FM-UE sebelum diberikan kombinasi terapi standar dan CIMT adalah 36.75 (± 4.250), setelah perlakuan sebesar 51.75 (± 3.474) menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0.000$). Hasil uji T tidak berpasangan pada selisih peningkatan skor FMA-UE pada kedua kelompok menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0.001$).

Kesimpulan: CIMT (*Constraint-Induced Movement Therapy*) memiliki pengaruh terhadap perbaikan fungsi motorik ekstremitas superior pada pasien stroke iskemik

Kata Kunci: CIMT, Rehabilitasi, Stroke, FMA-UE

ABSTRACT

Background: *It is estimated that one in four people aged >25 years old have a stroke in their lifetime. Stroke is the main cause of disability among all adults. Comprehensive rehabilitation can improve the functional abilities of stroke sufferers who experience neurological deficits through the mechanism of brain plasticity. CIMT (Constraint Induced Movement therapy) is a rehabilitation therapy strategy in the form of repetitive exercises on paralyzed arms and limiting the use of non-paralyzed arms*

Objective: *To determine the effect of additional therapy with Constraint Induced Movement Therapy (CIMT) on the improvement of motor function in post-ischemic stroke patients based on the Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale (FMA-UE).*

Method: *This research is an experimental research conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Network Hospital and Inggit Medika Clinic in July-September 2022 with a randomized pretest-posttest-control-group design on 32 subjects divided into 2 groups, namely the test group (n = 16) and the control group (n=16) were analyzed using SPSS Statistics 25 and Microsoft Excel applications. The study protocol was approved by the Health Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Hasanuddin University*

Results: *The results of statistical tests in the control group obtained fm-UE mean before being given standard therapy was 37.06 ($\pm 5,543$), after treatment of 46.63 ($\pm 4,440$) and showed a significant difference ($p=0.000$). The results of statistical tests in the test group obtained the FM-UE mean before being given a combination of standard therapy and CIMT was 36.75 ($\pm 4,250$), after treatment of 51.75 ($\pm 3,474$) and showed a significant difference ($p=0.000$). The results of the unpaired T-test on the difference in FMA-EU score improvement in both groups showed a significant difference ($p=0.001$).*

Conclusion: *the combination of standard therapy and CIMT is better than standard therapy in improving the FMA-EU score of post-stroke patients.*

Keyword: CIMT, Rehabilitation, Stroke, FMA-UE.

DAFTAR ISI

Contents	
KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK.....	vi
<i>ABSTRACT</i>	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 RUMUSAN MASALAH.....	5
1.3 TUJUAN PENELITIAN	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4. MANFAAT PENELITIAN.....	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti	7
1.5. HIPOTESIS PENELITIAN	7
BAB II	8
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.....	11
2.2 Plastisitas.....	12
2.2.1 Reorganisasi dan Plastisitas Neuron pada Stroke Iskemik	12
2.2.2. Substrat Seluler dan Molekul dari Plastisitas Pasca Stroke	15
2.2.3 Neuroplastisitas di Area Perilesional	18
2.3 Peran CIMT terhadap Plastisitas Neuron Pasca Stroke	19
2.3.1 Hubungan CIMT terhadap reorganisasi dan plastisitas neuron pada pasien stroke iskemik.....	19
2.3.2 <i>Fugl-Meyer Asssessment Upper Extremity</i>	24
2.4 Kerangka Konsep	26
BAB III	27

METODE PENELITIAN.....	27
3.1 Desain Penelitian.....	27
3.2 Populasi dan sampel penelitian.....	27
3.3 Kriteria Sampel.....	28
3.4 Waktu dan Tempat Penelitan.....	29
3.5 Variabel Penelitian.....	29
3.6 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	29
3.7 Prosedur Penelitian.....	31
3.7.3 Prosedur Peneltian.....	33
3.8 Cara penelitian.....	34
3.10 Analisis Data.....	37
3.11 Izin Penelitian dan Kelaikan Etik.....	37
BAB IV.....	38
4.1. Karakteristik Sampel.....	38
4.3 Perbandingan Skor FMA-UE Sebelum dan Setelah Perlakuan pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan.....	41
BAB V.....	44
5.1. Karakteristik Sampel.....	44
5.2. Pengukuran Skor FMA-UE Sebelum dan Setelah Perlakuan pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan.....	46
5.3. Selisih Perbaikan Skor FMA-UE.....	48
BAB VI.....	53
6.1. KESIMPULAN.....	53
DAFTAR PUSTAKA.....	54
LAMPIRAN.....	59

DAFTAR LAMPIRAN

Skor Fugl Meyer Upper Extremity	59
Tabel data Primer	61
Analisis statistik	62
Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan (Psp)	74
Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan	77
Rekomendasi persetujuan Etik	79

DAFTAR TABEL

Tabel 1. TABEL ALAT DAN BAHAN PENELITIAN	33
Tabel 2. Tabel 4.1 Karakteristik Sampel	38
Tabel 3. Tabel 4.2 Hasil Pengukuran Skor FMA-UE Sebelum dan Setelah Perlakuan pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan ...	40
Tabel 4. Tabel 4.3 Hasil Pengukuran Skor FMA-UE Sebelum dan Setelah Perlakuan pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan	41
Tabel 5. Analisis Selisih Perbaikan Skor FMA-UE pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.....	42
Tabel 6. Grafik Perbandingan Perbaikan Skor FMA-UE pada Kelompok yang Menerima Terapi Standar dan Kelompok yang Menerima Kombinasi Terapi Standar dan CIMT	43

DAFTAR GAMBAR

<u>Gambar 1</u>	Patofisiologi troke.....	<u>11</u>
<u>Gambar 2</u>	Lokasi sel progenitor neuronal pada susunan saraf pusat.....	<u>13</u>
<u>Gambar 3</u>	Konsep <i>development learned non use</i>	<u>22</u>
<u>Gambar 4</u>	<i>Overcoming learned non use</i>	<u>23</u>
<u>Gambar 5</u>	<i>Constraint-induced movement therapy (CIMT)</i> . Ilustrasi latihan berorientasi tugas dengan tungkai paretic dalam sesi <i>Constrained Induced Movement Therapy session</i> . Penggunaan anggota tubuh yang tidak terkena dibatasi oleh sarung tangan empuk.....	<u>31</u>

DAFTAR SINGKATAN

ADL	: <i>Activity daily living:</i>
AMPA	: <i>alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)</i>
ATP	: <i>adenosin trifosfat</i>
BDNF	: <i>brain derived neurotrophic factor</i>
CBF	: <i>cerebral blood flow</i>
cGMP	: <i>cyclic guanosine monophosphate .</i>
CIMT	: <i>constraint-induced movement therapy</i>
CSPGs	: <i>condensed chondroitin sulfate proteoglikan</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
FMA-UE	: <i>fuegl-meyer assessment upper extremity</i>
IL -1	: <i>interleukin 1</i>
MAP-2	: <i>Microtubule-associated protein – 2</i>
MRI	: <i>magnetic resonance imaging</i>
MRS	: <i>Modifeied Rankin Score</i>
Na+	: <i>natrium</i>
NIBS	: <i>noninvasive brain stimulation</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-Aspartate</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PNNs	: <i>Perineuronal Nets</i>
RFA	: <i>Rostral Forelimb Area</i>
SVZ	: <i>subventricular zone</i>
TIK	: <i>tekanan intrakranial</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor -a</i>
TrkB	: <i>BDNF-tyrosine kinase B</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Secara global, pada tahun 2020 sekitar 13,7 juta orang mengalami stroke. Diperkirakan satu dari empat orang usia >25 tahun mengalami stroke dalam masa hidupnya. Angka mortalitas stroke secara global pada tahun 2020 mencapai 5.5 juta orang. Berdasarkan data tersebut, stroke menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian terbanyak di dunia (Lindsay, 2019). Stroke menjadi penyebab kecacatan utama diantara semua orang dewasa dan kecacatan yang memerlukan fasilitas perawatan jangka panjang diantara populasi usia dan merupakan penyebab utama gangguan fungsional dengan 20% penderita yang masih bertahan hidup memerlukan perawatan lanjut setelah 3 bulan dan 15% sampai 30% menjadi cacat permanen (Goldstein et al 2006).

Di Indonesia, berdasarkan laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018, prevalensi stroke berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk usia ≥ 15 tahun sebesar 10.9% atau diperkirakan sebanyak 2.1 juta orang. Provinsi Kalimantan Timur (14,7%) dan DI Yogyakarta (14,6%) merupakan provinsi dengan prevalensi tertinggi stroke di Indonesia. Berdasarkan kelompok umur, kejadian penyakit stroke terjadi lebih banyak pada kelompok umur 55-64 tahun dan proporsi penderita stroke paling sedikit adalah pada kelompok umur 15-24 tahun. Laki-laki dan perempuan memiliki proporsi kejadian stroke yang hampir sama. Sebagian besar penduduk yang terkena stroke memiliki pendidikan tamat SD (29,5%). Hal ini sama dengan karakteristik penyakit tidak menular lainnya. Sebagian besar penderita stroke juga tinggal di daerah perkotaan (63.9%), sedangkan yang tinggal di perdesaan sebesar 36,1% (Pusdatin, 2019).

Pasien yang menderita stroke, biasanya mengalami banyak gangguan fungsional, seperti gangguan motorik, psikologis atau perilaku, dimana gejala yang paling khas adalah hemiparesis, hilang sensasi wajah dan extremitas,

kesulitan bicara dan kehilangan penglihatan sesisi. Sekitar 80% dari penyintas memiliki gangguan motorik pada ekstremitas atas yang sangat mempengaruhi kemampuan mereka untuk melakukan aktivitas hidup sehari-hari (*Activity daily living: ADL*), serta partisipasi sosial. Keparahan paresis ekstremitas atas merupakan penentu independen hasil aktivitas dasar kehidupan sehari-hari (ADL) pasca stroke (Kwakkel, 2015).

Penemuan neurosains terbaru mendapatkan fakta bahwa proses neuroregenerasi dan neuroplastisitas susunan saraf pusat manusia terus berlangsung sepanjang kehidupan. Cedera otak, seperti stroke, akan direspons dengan membentuk neuron baru (neurogenesis), vaskularisasi baru (angiogenesis), dan pembentukan hubungan antarneuron baru (sinaptogenesis). Dengan terapi rehabilitasi, diharapkan proses tersebut dapat berlangsung secara optimal sehingga mampu meningkatkan kualitas hidup pasien pasca stroke (Jin, 2006).

Stroke menjadi penyebab kecacatan utama diantara semua orang dewasa dan kecacatan yang memerlukan fasilitas perawatan jangka panjang. Rehabilitasi yang menyeluruh dapat memperbaiki kemampuan fungsional penderita strok yang mengalami defisit neurologik, dan dapat mengurangi kerugian akibat perawatan yang terlalu lama. Rehabilitasi medik mempunyai efek-efek fisiologis yang secara teori dapat mempengaruhi plastisitas otak, dan mempengaruhi proses rehabilitasi pasca stroke (Zubeidi, 2018).

Dewasa ini, beberapa terapi baru telah muncul untuk mengembalikan fungsi motorik pasca stroke, dan diketahui telah memberikan hasil yang menjanjikan. Perawatan rehabilitasi ini mencakup selektif serotonin reuptake inhibitor medications, *constraint-induced movement therapy*, *noninvasive brain stimulation*, *mirror therapy*, *motor imagery* atau *mental practice*, dan *repetitive transcranial magnetic stimulation*.

Sejumlah besar pendekatan untuk perbaikan motorik ekstremitas superior saat ini tersedia seperti *mirror therapy*, *neurologic music therapy*, hingga *virtual reality therapy* tetapi CIMT (*Constraint Induced Movement therapy*) telah terbukti menjadi solusi untuk mendapatkan kembali fungsi ekstremitas atas terutama pada stroke kronis. Diketahui fakta bahwa

pemulihan fungsi motorik tangan biasanya tidak lengkap, 2/3 pasien masih menderita gangguan motorik yang sangat parah, yang secara signifikan berdampak pada kecacatan individu dan aktivitas hidup sehari-hari (Kuthiala, 2020).

CIMT merupakan strategi terapi berupa latihan berulang pada lengan yang lumpuh dan membatasi penggunaan lengan yang tidak lumpuh. Hal ini penting untuk merangsang aktivitas neuroplastisitas. Hasil pencitraan MRI membuktikan bahwa ukuran representasi korteks tangan yang lumpuh meluas setelah terapi CIMT dan substansia grisea korteks sensorimotor meningkat bilateral dibandingkan kelompok kontrol (Wijaya, 2015). Pada penelitian yang dilakukan oleh Roboth et al (2020) pada penderita stroke subakut, ditemukan bahwa terapi CIMT dapat meningkatkan kemampuan fungsional ekstremitas atas sisi paresis secara signifikan ($P < 0,0001$). Terapi CIMT ditumakan efeknya lebih superior dibandingkan dengan *mirror therapy* setelah diberikan perlakuan selama 30 hari (Roboth, 2020).

Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) menerapkan teknik yang bertujuan untuk mengintegrasikan kembali lengan yang terkena dalam kinerja Aktivitas Kehidupan Sehari-hari (ADLs) dan mengurangi *Learned Non use*. Mekanisme yang mendasari yang mendorong peningkatan oleh CIMT masih kurang dipahami. Dalam beberapa kasus, tingkat awal reorganisasi otak terjadi secara paralel dengan peningkatan spontan, penggunaan tangan yang lebih terpengaruh, akan menunjukkan bahwa perubahan plastisitas otak mendukung efek terapeutik (Kwakkel, 2015). Di sisi lain, penerapan terapi CIMT pada pasien post stroke diketahui mampu mempromosikan neurogenesis dan angiogenesis dengan meningkatkan ekspresi *endogenous hypoxia-inducible factor-1a* dan *vascular endothelial growth factor* dan akhirnya menginduksi neuroproteksi dan pemulihan fungsional setelah iskemia serebral (Wang, 2022).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Lin (2008) yang membandingkan terapi CIMT dengan intervensi tradisional terhadap pasien stroke menunjukkan bahwa terapi CIMT memiliki efek peningkatan skor FMA-UE yang signifikan (nilai $p=0.03$) dibandingkan dengan sampel yang menerima

terapi konvensional. Hasil serupa juga ditemukan dalam penelitian yang dilakukan oleh Singh (2013) yang menemukan bahwa terapi CIMT mampu meningkatkan skor FMA-UE pasien stroke dibandingkan sampel yang menerima terapi konvensional.

Serangkaian studi yang berbeda ini membawa Taub dkk untuk mengusulkan mekanisme perilaku yang dapat mengganggu dengan pemulihan dari pascagangguan neurologis *learned non use*. Dalam beberapa tahun terakhir, *use-dependent cortical reorganization*, juga telah diusulkan sebagai sebagian yang bertanggung jawab untuk luaran positif dari terapi *Constrain Induced*. (Morris 2005)

Selama 20 tahun terakhir, sejumlah besar bukti telah terakumulasi untuk mendukung kemanjuran terapi *Constrain Induced* untuk hemiparesis pasca stroke kronis, yaitu, >1- tahun pasca cedera. Bukti kemanjuran termasuk hasil percobaan terkontrol secara acak (RCT) terapi *Constrain Induced* pada individu dengan hemiparesis *upper extremity (UE)* sekunder untuk stroke kronis uji coba terkontrol tempat yang lebih besar pada individu dengan kronisitas dan tingkat kerusakan yang sama dan sejumlah studi lainnya. Ada juga uji klinis besar, multisite randomized pada individu dengan UE hemiparesis dalam fase pemulihan subakut, yaitu 3-9 bulan pasca stroke. Temuan positif mengenai CI terapi setelah stroke kronis juga diterbitkan dalam beberapa penelitian dari laboratorium lain yang menggunakan prosedur kontrol dalam studi dan banyak kasus. (Morris 2005)

Protokol asli *Constraint-induced movement therapy (CIMT)* berisi tiga komponen atau 'paket pengobatan': (1) latihan intensif bertahap pada ekstremitas atas yang paretik ditujukan untuk meningkatkan penggunaan spesifik ekstremitas yang terkena hingga 6 jam sehari selama 2 minggu ; (2) membatasi atau FU (*forced use*) dari ekstremitas atas non-paretic dengan mitt untuk meningkatkan penggunaan ekstremitas yang bermasalah selama 90% dari jam bangun; dan (3) *adherence-enhancing behavioral methods* yang dirancang untuk mentransfer manfaat yang diperoleh dalam parameter klinis atau laboratorium ke lingkungan nyata pasien. Dengan demikian, CIMT menggunakan teknik pelatihan yang diterapkan dalam konteks kedokteran

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

Selain itu, pedoman perawatan klinis pasca stroke terbaru menggambarkan terapi *Constrain Induced* sebagai intervensi yang memiliki bukti manfaat bagi penderita stroke. Stroke dengan hemiparesis pada ekstremitas atas ringan hingga sedang. Lebih dari 150 makalah tentang terapi *Constrain Induced* telah diterbitkan, semua laporan memberikan hasil positif. Penjelasan rinci tentang pengobatan elemen terapi CI akan mempromosikan pemahaman tentang pendekatan dan membantu upaya penelitian di masa depan. (Morris 2005)

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut tentang perbandingan pengaruh terapi *Constraint Induced Movement Therapy* (CIMT) dengan terapi standar terhadap perbaikan fungsi motorik pada pasien pasca stroke iskemik berdasarkan *Fugl-Meyer Assessment Fent Upper Extremity Scale* (FMA-UE).

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat pengaruh *Constraint Induced Movement Therapy* (CIMT) sebagai terapi tambahan terhadap perbaikan fungsi motorik pada pasien stroke iskemik berdasarkan *Fugl-Meyer Upper Assessment Extremity Scale* (FMA-UE).

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh terapi tambahan *Constraint Induced Movement Therapy* (CIMT) terhadap perbaikan fungsi motorik pada pasien pasca stroke iskemik berdasarkan *Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale* (FMA-UE).

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengukur skor FMA-UE sebelum dan setelah dilakukan terapi standar pada kelompok kontrol.
- b. Mengukur skor FMA-UE sebelum dan setelah dilakukan kombinasi terapi standar dan CIMT pada kelompok perlakuan
- c. Membandingkan skor FMA-UE sebelum dan setelah dilakukan terapi standar pada kelompok kontrol
- d. Membandingkan skor FMA-UE sebelum dan setelah dilakukan terapi standar pada kelompok perlakuan
- e. Membandingkan Selisih Perbaikan Skor FMA-UE pada Kelompok yang Menerima Terapi Standar dan Kelompok yang Menerima Kombinasi Terapi Standar dan CIMT

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Manfaat Teoritis

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

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Untuk Untuk Institusi Rumah Sakit: Jika hipotesis ini terbukti, CIMT dapat dipertimbangkan sebagai terapi fisik untuk perbaikan fungsi motorik pasien stroke iskemik.
- b. Untuk Institusi Pendidikan: Sebagai bahan masukan dalam kurikulum belajar mengajar mengenai CIMT terhadap perbaikan motorik pada pasien stroke iskemik.

1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti

- a. Dapat sebagai sumber data dalam penelitian selanjutnya dalam tatalaksana pasien stroke iskemik dengan CIMT.

1.5. HIPOTESIS PENELITIAN

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan Hipotesis Penelitian yaitu terdapat perbedaan hasil antara pemberian terapi standar dengan kombinasi terapi standar dan *Constraint Induced Movement Therapy* terhadap perbaikan fungsi motorik ekstremitas atas berdasarkan *Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale* (FMA-UE).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke Iskemik

2.1.1 Definisi

World Health Organization (WHO) mendefinisikan stroke sebagai sindrom yang terdiri dari tanda dan atau gejala hilangnya fungsi sistem saraf pusat fokal atau global (defisit neurologis) yang berkembang cepat (dalam detik atau menit) (Ginsberg, 2007). Gejala-gejala ini berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian. Mekanisme vaskular yang menyebabkan stroke dapat diklasifikasikan sebagai infark dan hemoragik (Ropper, 2005).

2.1.2 Kematian sel pada stroke iskemik

Pada dasarnya, proses terjadinya stroke iskemik diawali oleh adanya sumbatan pembuluh darah oleh trombus atau emboli yang mengakibatkan sel otak mengalami gangguan metabolisme, karena tidak mendapat suplai darah, oksigen, dan energi. Trombus terbentuk oleh adanya proses aterosklerosis pada arkus aorta, arteri karotis, maupun pembuluh darah serebral. Proses ini diawali oleh cedera endotel dan inflamasi yang mengakibatkan terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah. Plak akan berkembang semakin lama semakin tebal dan sklerotik. Trombosit kemudian akan melekat pada plak serta melepaskan faktor-faktor yang menginisiasi kaskade koagulasi dan pembentukan trombus. Trombus dapat terlepas dan menjadi embolus atau tetap pada lokasi asal dan menyebabkan oklusi dalam pembuluh darah tersebut. Emboli merupakan bagian dari trombus yang terlepas dan menyumbat pembuluh darah di bagian yang lebih distal. Emboli ini dapat berasal dari trombus di pembuluh darah, tetapi sebagian besar berasal dari trombus di jantung yang terbentuk pada keadaan tertentu, seperti atrial fibrilasi dan riwayat infark miokard. Bila proses ini berlanjut, akan terjadi iskemia jaringan otak yang menyebabkan kerusakan yang bersifat sementara atau menjadi permanen yang disebut infark (Aninditha T, 2017).

Secara umum kematian sel dapat melalui jalur nekrosis dan apoptosis. Nekrosis dicirikan dengan perubahan sel menjadi iskemik dan edema. 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 (Kim D.Y. 2004).

Menurut Lipton et al, 1999, kematian sel terdiri atas dua tahap yaitu tahap pertama adalah induksi oleh kegagalan energi, peninggian kalsium intraseluler, dan pelepasan asam amino eksitatorik. Ini akan memicu aktivitas 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. 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).

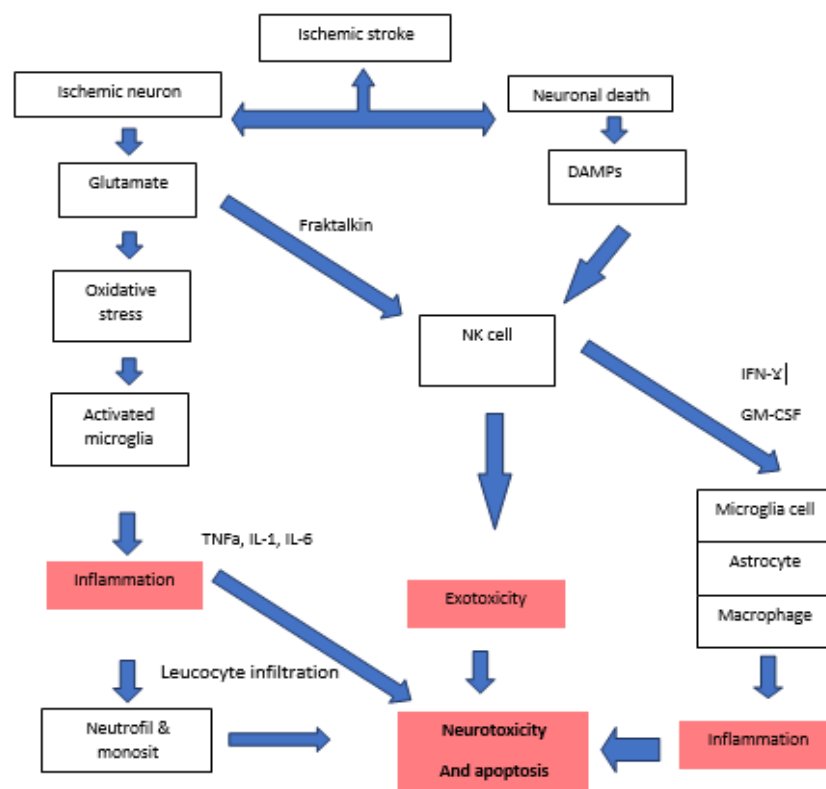
Glutamat merupakan mediator transmisi sinaptik eksitatorik melalui aktivasi reseptor inotropik glutamate sensitive terhadap NMDA (N-methyl-D-Aspartate), AMPA (alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid). Sebenarnya transmisi eksitatorik ini diperlukan dalam proses informasi

normal dan plastisitas neuron, akan tetapi bila terjadi aktivasi reseptor glutamate berlebihan akan menyebabkan kematian sel secara tiba tiba. Kondisi ini disebut sebagai neurotoksisitas atau eksitotoksisitas. 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. (Endres M, et al, 2008).

Inflamasi pada daerah penumbra akibat adanya iskemia. Respons inflamasi ini merupakan respons normal yang bertujuan untuk pembersihan sisa-sisa sel, namun juga cenderung meningkatkan kerusakan jaringan serebral. Respons inflamasi berupa aktivasi *brain resident cells* seperti mikroglia dan astrosit, infiltrasi sel-sel inflamasi ke jaringan iskemik, seperti neutrofil, monosit, makrofag dan limfosit, serta peningkatan aktivasi mediator inflamasi ke jaringan otak. Adapun mediator yang bersifat pro-inflamasi tersebut antara lain *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *interleukin* (IL)-1 *interferon* serta IL-6 yang diproduksi oleh limfosit. (Aninditha T, Wiratman W. 2017).

Pada daerah di sekitar penumbra, terdapat berbagai tingkatan kecepatan aliran darah serebral atau *cerebral blood flow* (CBF). Aliran pada jaringan otak normal adalah 40-50cc/100g otak/menit, namun pada daerah infark, tidak ada aliran sama sekali (CBF 0mL/100g otak/menit). Pada daerah yang dekat dengan infark CBF adalah sekitar 10cc/100g otak/menit. Daerah ini disebut juga daerah dengan ambang kematian sel (*threshold of neuronal death*), oleh karena sel otak tidak dapat hidup bila CBF di bawah 5cc/100g otak/menit. Kondisi stres oksidatif, merupakan kondisi diproduksinya radikal bebas berupa O^2 , hidroksil (OH), dan NO pada keadaan iskemia serebral. Radikal bebas ini sangat mempengaruhi daerah penumbra akibat pembentukan rantai reaksi yang dapat menghancurkan membran sel, deoxyribonucleic acid (DNA), dan protein. Radikal bebas juga menyebabkan gangguan mikrosirkulasi dan merusak sawar darah otak hingga menyebabkan edema. Proses tersebut akan terus berlangsung selama

keadaan iskemia tidak segera ditangani, oleh karena radikal bebas bereaksi khususnya dengan lemak tidak jenuh (unsaturated lipid) yang banyak berada di membran neuron dan sel glia. Asidosis daerah penumbra terjadi akibat peningkatan metabolisme anaerob yang disebabkan oleh proses iskemia. Peningkatan metabolisme ini memicu pembentukan asam laktat, sehingga terjadi asidosis. Asidosis menyebabkan masuknya natrium (Na^+) dan Cl^- ke dalam sel melalui ikatan Na^+/H^+ dengan $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, sehingga terjadi edema intrasel dan peningkatan tekanan intrakranial (TIK). (Aninditha T, Wiratman W. 2017).



Gambar 1: Patofisiologi Stroke (Khoshnam, Winlow and Farzaneh, 2017)

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

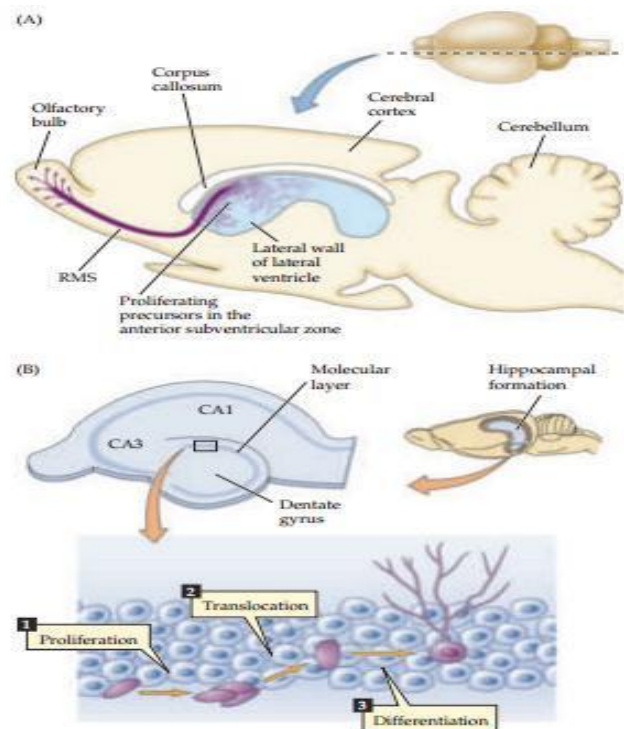
pemulihan meningkat dengan berlalunya waktu, dan pemulihan neurologis berhenti setelah 1 tahun. (Murphy et al, 2009)

2.2 Plastisitas

2.2.1 Reorganisasi dan Plastisitas Neuron pada Stroke Iskemik

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

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



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

Neuroplastisitas dapat dilihat sebagai sebuah istilah umum yang mengacu pada kemampuan otak untuk memodifikasi, mengubah, dan mengadaptasi baik struktur maupun fungsi sepanjang hidup dan sebagai respons terhadap pengalaman. Sama seperti perbedaan individu yang berkontribusi pada variabilitas yang diamati dalam struktur dan fungsi otak, mekanisme neuroplastisitas juga menunjukkan variabilitas yang signifikan antar individu. Memang, semakin banyak penelitian terbaru menunjukkan bahwa aturan dan mekanisme yang mengatur plastisitas kortikal lebih bervariasi daripada yang diperkirakan sebelumnya. (Voss P 2017).

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, 2008).

Plastisitas Hebbian, mekanisme Hebbian menyebabkan perubahan aktivitas yang berhubungan dengan penguatan sinaps untuk model pembelajaran 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)

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, 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 neuron dan 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, sinaps top Hysin, dan

growth associated protein-43 setelah serangan stroke iskemik akut. (Santacana M et al, 1998)

2.2.2. Substrat Seluler dan Molekul dari Plastisitas Pasca Stroke

Namun, banyak masalah mengenai mekanisme yang mendasari reorganisasi jaringan kembalnya fungsi motorik masih belum sepenuhnya dipahami. Mekanisme ini dapat melibatkan pembukaan koneksi sub-ambang batas yang sudah ada sebelumnya atau tumbuhnya serabut-serabut baru. Dalam konteks ini, sistem GABAergik dan matriks ekstraseluler dapat memiliki peran penting dalam mengendalikan fenomena plastisitas ini. Sebagai contoh, Perineuronal Nets (PNNs), suatu struktur matriks ekstraseluler khusus yang terbuat dari *condensed chondroitin sulfate proteoglikan* (CSPGs), telah dikorelasikan dengan plastisitas dan perbaikan otak, serta secara khusus mengelilingi soma neuron GABAergik, khususnya interneuron parvalbumin-positif fast-spiking. Peran PNN telah dipelajari secara ekstensif selama maturasi sistem visual dalam kaitannya dengan pembukaan dan penutupan periode kritis. PNN dianggap dapat menstabilkan koneksi yang matur dan menurunkan regulasi motilitas tulang belakang dan plastisitas fungsional. Setelah cedera SSP, degradasi PNNs melalui suntikan enzim bakteri chondroitinase ABC, mendorong pemulihan sensorik-motorik. Selain itu, sebuah penelitian baru-baru ini menemukan penurunan yang spontan dalam jumlah PNN di korteks perilesi, hal ini menunjukkan peningkatan plastisitas. Sistem GABAergik juga telah dipelajari kaitannya dengan pembukaan dan penutupan awal " periode kritis " di korteks sensorik dan dalam pemulihan motorik pasca stroke. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa meningkatkan pensinyalan GABAergik setelah stroke tidak meningkatkan kinerja pasca-stroke, melainkan menginduksi kemunculan kembali defisit motorik akut pada pasien stroke. Selain itu, studi korelasi pada manusia, menunjukkan bahwa penurunan inhibisi GABAergik memiliki kaitan dengan terjadinya pemulihan fungsional. Efek inhibisi di otak utamanya dimediasi oleh pensinyalan GABA melalui reseptor-reseptor GABAA. Reseptor ionotropik ini terdiri dari subunit yang berbeda dan perakitan molekul yang dihasilkan menentukan lokalisasi di

distrik sel yang berbeda (yaitu, sinaptik vs ekstra-sinaptik) serta akibatnya terhadap tindakan biologis reseptor (pensinyalan fasik vs tonik). Setelah stroke fokal, reorganisasi substansial dari kompleks reseptor GABAA ini akan terjadi. Dalam sebuah studi dari Clarkson et al. (2010), pensinyalan GABAergik tonik tampaknya meningkat pasca stroke. Faktanya, rekaman dari irisan otak menunjukkan peningkatan inhibisi tonik yang dimediasi reseptor GABAA pada lapisan 2/3 neuron piramidal. Pengurangan eksperimental dari inhibisi yang meningkat ini pada minggu-minggu pertama pasca-stroke menggunakan agonis inverse-benzodiazepin, menghasilkan perbaikan fungsi tungkai depan yang signifikan dalam beberapa tugas perilaku. Secara konsisten, tikus transgenik yang kekurangan reseptor 5-alpha atau delta-GABAA (memediasi arus GABA tonik) menunjukkan defisit fungsional yang lebih rendah pasca stroke. Dalam penelitian baru-baru ini, GABA fasik ditingkatkan dalam minggu pertama pasca stroke, khususnya di lapisan 5 korteks perilesi dan kronis serta pengobatan dengan modulator positif alpha-1 yang mengandung reseptor GABA-A memperbaiki hasil motorik selama periode pengobatan. Namun, temuan terbaru ini sulit untuk dicocokkan dengan pengamatan klinis bahwa dengan pemberian midazolam mampu mengembalikan defisit stroke pada subjek hemiparese (Alia et al., 2017).

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 kuat, 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)

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) .

2.2.3 Neuroplastisitas di Area Perilesional

Bukti paling meyakinkan dari plastisitas spontan pasca stroke di area perilesi adalah berdasarkan pengamatan topografi peta reorganisasi. Korteks motorik sebenarnya menunjukkan organisasi topografi, sehingga situs-situs yang membangkitkan gerakan bagian-bagian tubuh tertentu berkumpul bersama. Peta dibentuk selama awal kehidupan dan cukup stabil di masa dewasa. Menariknya, mereka dapat berubah bahkan pada orang dewasa dengan plastisitas yang bergantung pengalaman (seperti setelah pelatihan intensif) atau setelah terjadi cedera otak. (Alia et al 2017)

Pemetaan ulang area korteks motorik telah diamati pada pasien stroke baik melalui Magnetic Resonance Imaging (fMRI) fungsional atau Stimulasi Magnetik Transkrani. Pada model hewan, reorganisasi peta motorik telah diamati menggunakan mikrostimulasi intrakortikal atau teknik optogenetik. Studi pada primata telah menunjukkan bahwa setelah cedera iskemik pada area tangan di korteks motorik primer (M1), terjadi pengurangan fungsi tangan yang signifikan jika tidak ada pelatihan rehabilitatif yang diberikan. Namun, jika monyet menjalani latihan rehabilitasi maka area tangan dapat dipertahankan, ada kemungkinan bahwa dengan latihan akan mendorong kembalinya fungsi keterampilan motorik pada tangan yang rusak, mempertahankan efikasi sel kortikospinal dalam menggerakkan motoneuron tangan. Studi lain mengkonfirmasi hasil ini pada primata dan tikus. Pembelajaran dan pemetaan ulang pasca-stroke tampaknya mengikuti mekanisme yang berbeda, meskipun mereka mungkin banyak efektor yang sama. Sebuah bukti dari dua mekanisme yang berbeda ini, telah ditunjukkan oleh Ramanathan et al. (2006) yang menemukan bahwa gerakan kompleks yang ditimbulkan oleh ICMS tidak menunjukkan plastisitas selama pembelajaran, tetapi menunjukkan pemetaan ulang selama pemulihan pasca stroke. Selain itu, telah dibuktikan bahwa sistem kolinergik memainkan peran

penting dalam pemetaan ulang pasca stroke. Telah di tunjukkan bahwa lesi yang ditimbulkan secara imun oleh sistem kolinergik menghilangkan pemulihan pasca stroke dan pemetaan ulang terkait. Sistem kolinergik adalah komponen dari sistem neuromodulator ascending. Banyak penelitian melaporkan peran neuromodulator spesifik seperti dopamin, norepinefrin, atau serotonin dalam pemulihan stroke pada juga pada manusia. (Alia et al 2017)

Pada hewan pengerat, telah ditunjukkan bahwa aktivasi modulasi neurotransmitter (melalui stimulasi saraf vagus) dalam fase dengan latihan motorik (menarik tuas) meningkatkan fungsi motorik pasca stroke. Telah diketahui dengan baik bahwa setelah lesi kortikal subtotal kecil, daerah peri-infark sebenarnya dapat menggantikan fungsinya yang hilang atau rusak. Misalnya, setelah cedera iskemik di daerah M1, area premotor dapat tetap berfungsi dan berkontribusi pada pemulihan. Area ventral premotor, yang menerima sebagian besar inputnya dari M1, memproduksi dan melepaskan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), yang memiliki sifat angiogenik dan neuroprotektif, pada fase awal setelah infark. Pada hewan pengerat, *Rostral Forelimb Area* (RFA) mewakili korteks pre-motorik yang terlibat dalam perencanaan dan eksekusi gerakan kaki depan. RFA menunjukkan reorganisasi berkelanjutan pada peta motorik setelah stroke, dan mencegah reorganisasi RFA setelah stroke menghambat pemulihan motorik jangka panjang bahkan setelah rehabilitasi. Secara konsisten, menginduksi lesi kedua pada RFA setelah pemulihan motorik dengan rehabilitasi menyebabkan munculnya kembali defisit motorik (Alia et al 2017)

2.3 Peran CIMT terhadap Plastisitas Neuron Pasca Stroke

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

Setelah stroke, terjadi kontraksi (pengecilan) yang nyata dalam ukuran representasi kortikal pada ekstremitas yang lebih terpengaruh, 27-29 Fenomena ini mungkin terkait dengan laporan pasien stroke bahwa gerakan

pada ekstremitas yang lebih terpengaruh cenderung lebih sulit. Hal ini tentu tidak mengherankan karena neuron yang dapat teraktivasi setelah terjadinya stroke menjadi lebih sedikit sehingga membutuhkan upaya yang besar untuk melakukan gerakan yang sebelumnya mudah untuk dilakukan. Kontraksi representasi kortikal lengan ini berhubungan dengan dua proses lain yang disebutkan di atas (yaitu, “punishment” untuk penggunaan sisi tubuh yang terpengaruh stroke dan “reinforcement” untuk penggunaan sisi tubuh yang sehat) sehingga menghasilkan suatu lingkaran setan ke yang semakin mendorong untuk tidak digunakannya ekstremitas yang terkena stroke sehingga dapat terjadi kecacatan yang permanen. 31 Proses ini digambarkan pada berikut

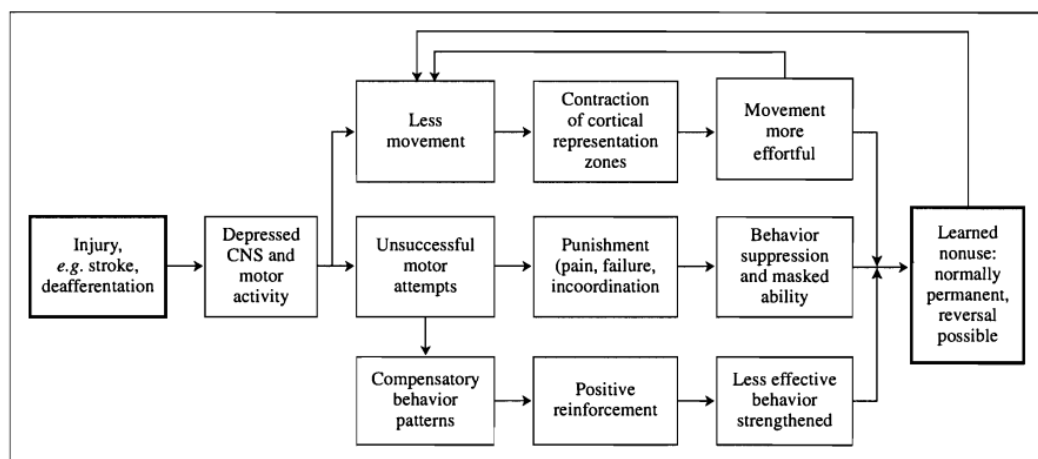


Figure 1.—Development of learned nonuse. CNS: central nervous system.

Gambar 3. Konsep *development learned non use* (Taud E, Uswatte G, Mark VW. 2006)

Akan tetapi, tidak digunakannya ekstremitas yang terkena stroke dapat diatasi dengan penerapan penatalaksanaan yang efektif, seperti penggunaan terapi CI. Seperti disebutkan di atas, baik pelatihan intensif dan pengekangan (menceah penggunaan berlebihan) pada lengan yang sehat menyebabkan peningkatan gerakan bertujuan pada ekstremitas tersebut. Hal ini meningkatkan ukuran zona representasi kortikal pada ekstremitas yang terkena stroke yang pada akhirnya dapat membuat gerakan menjadi lebih mudah. Hal ini diharapkan mendorong pergerakan lebih aktif pada sisi yang

terdampak dan mencetuskan respon “reward” untuk menggunakan lengan yang lebih terpengaruh.. Dengan cara ini mekanisme nonuse, yang biasanya terjadi permanen dapat dibalikkan. Proses ini digambarkan secara skematis pada berikut

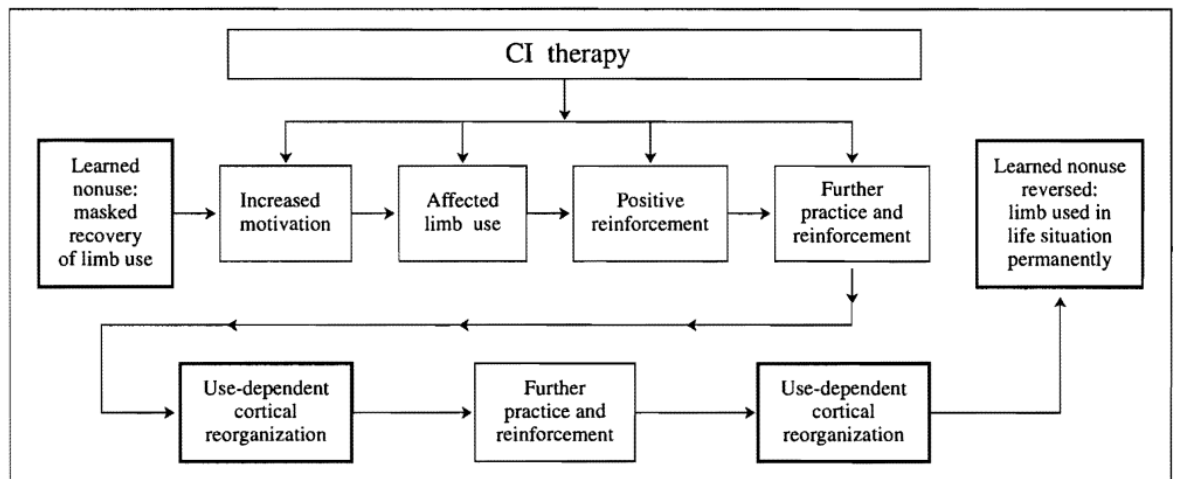


Figure 2.—Overcoming learned nonuse. CI: Constraint-Induced Movement therapy.

Activate Winc

Gambar 4. *Overcoming learned non use* (Taud E, Uswatte G, Mark VW. 2006)

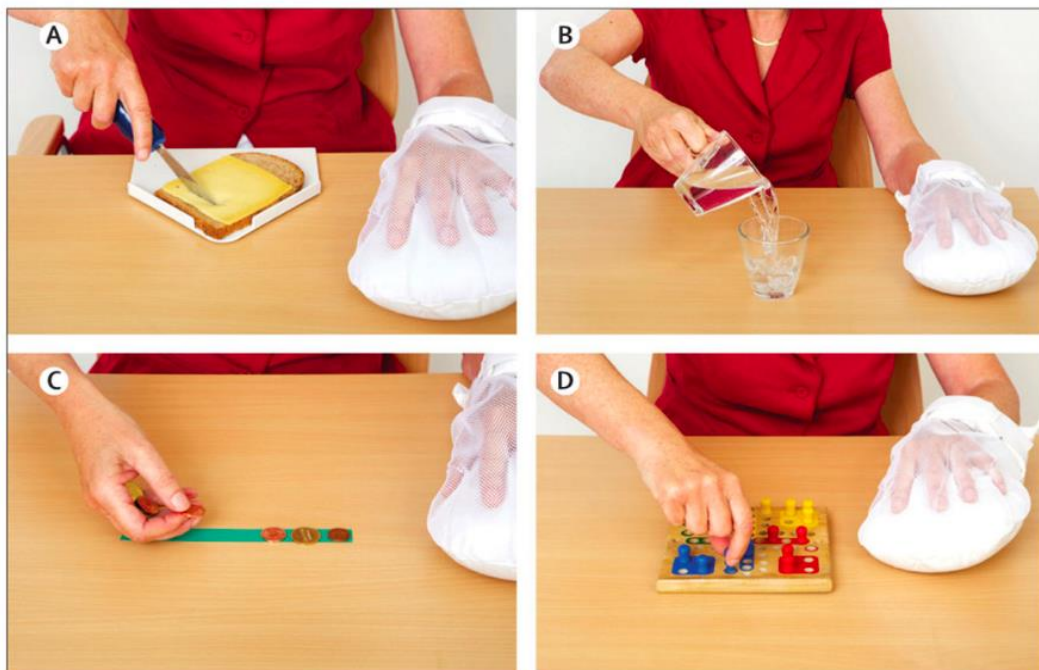
Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) menerapkan teknik yang bertujuan untuk mengintegrasikan kembali lengan yang terkena dalam kinerja Aktivitas Kehidupan Sehari-hari (ADLs) dan mengurangi *non-use learned*. Untuk mencapai tujuan ini, CIMT mengusulkan untuk membatasi pergerakan lengan pasien yang kurang terpengaruh selama sekitar 90% dari jam bangun pasien, yang secara fisik memaksa penggunaan lengan yang terkena selama kinerja ADL. Meskipun sejumlah penelitian telah menunjukkan keefektifan CIMT, intensitas tinggi dari protokolnya sangat mengganggu kepatuhannya dan dapat melelahkan secara fisik dan mental. Terlebih lagi, penerapannya terbatas pada pasien tanpa gangguan kognitif berat dan dengan hemiparesis ringan, yang hanya menyumbang sekitar 15% dari semua kasus stroke. (Ballester, B.R., Maier, M., San Segundo Mozo, R.M. et al. 2016)

Protokol asli *Constraint-induced movement therapy* (CIMT) berisi tiga komponen atau 'paket pengobatan': (1) latihan intensif bertahap pada ekstremitas atas yang paretik ditujukan untuk meningkatkan penggunaan spesifik ekstremitas yang terkena hingga 6 jam sehari selama 2 minggu (Gambar 5); (2) membatasi atau FU (*forced use*) dari ekstremitas atas non-paretic dengan mitt untuk meningkatkan penggunaan ekstremitas yang bermasalah selama 90% dari jam bangun; dan (3) *adherence-enhancing behavioral methods* yang dirancang untuk mentransfer manfaat yang diperoleh dalam parameter klinis atau laboratorium ke lingkungan nyata pasien. Dengan demikian, CIMT menggunakan teknik pelatihan operan yang diterapkan dalam konteks kedokteran rehabilitasi, sementara FU tidak bergantung pada pengkondisian apa pun. Sejak diperkenalkan, bukti pertama dari konsep CIMT asli diselidiki pada 9 pasien stroke kronis oleh Edward Taub dan rekan. Temuan positif mereka mengenai fungsi motorik, ketangkasan dan penggunaan lengan tangan dalam kehidupan sehari-hari kemudian direplikasi dalam uji coba multisenter dari 222 pasien stroke. Uji coba oleh kelompok penelitian lain telah menerapkan bentuk "dimodifikasi" CIMT (mCIMT) yang bervariasi dalam dosis, waktu dan komposisi terapi. Sesi pengobatan untuk mCIMT bervariasi dari 30 menit hingga 6 jam sehari, dan dari 2 hingga 7 sesi seminggu, selama 2 hingga 12 minggu. (Kwakkel, 2015)

Mekanisme yang mendasari yang mendorong peningkatan oleh CIMT masih kurang dipahami. (Kwakkel, 2015) Dalam beberapa kasus, tingkat awal reorganisasi otak terjadi secara paralel dengan peningkatan spontan, penggunaan tangan yang lebih terpengaruh, akan menunjukkan bahwa perubahan plastisitas otak mendukung efek terapeutik. Namun, penelitian ini juga tidak konsisten sehubungan dengan apakah perubahan reorganisasi lebih banyak terjadi pada hemisfer yang mengalami lesi vs kontra lesi. Menafsirkan hasil fisiologis pasca perawatan dikompromikan oleh inkonsistensi dalam desain penelitian dalam sifat pengobatan yang diberikan, rekrutmen peserta, modalitas pencitraan, dan tingkat tindak lanjut. (Mark VW, et al. 2006)

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

Dalam sebuah studi terdahulu menunjukkan CIMT menghasilkan peningkatan sekitar 50% dalam penggunaannya dari ekstremitas yang lebih terpengaruh pada pasien stroke kronis dengan defisit motorik ringan hingga sedang. (Kwakkel, 2015)



Gambar 5. *Constraint-induced movement therapy* (CIMT). Ilustrasi latihan berorientasi tugas dengan tungkai paretic dalam sesi *Constrained Induced Movement Therapy session*. Penggunaan anggota tubuh yang tidak terkena dibatasi oleh sarung tangan empuk.

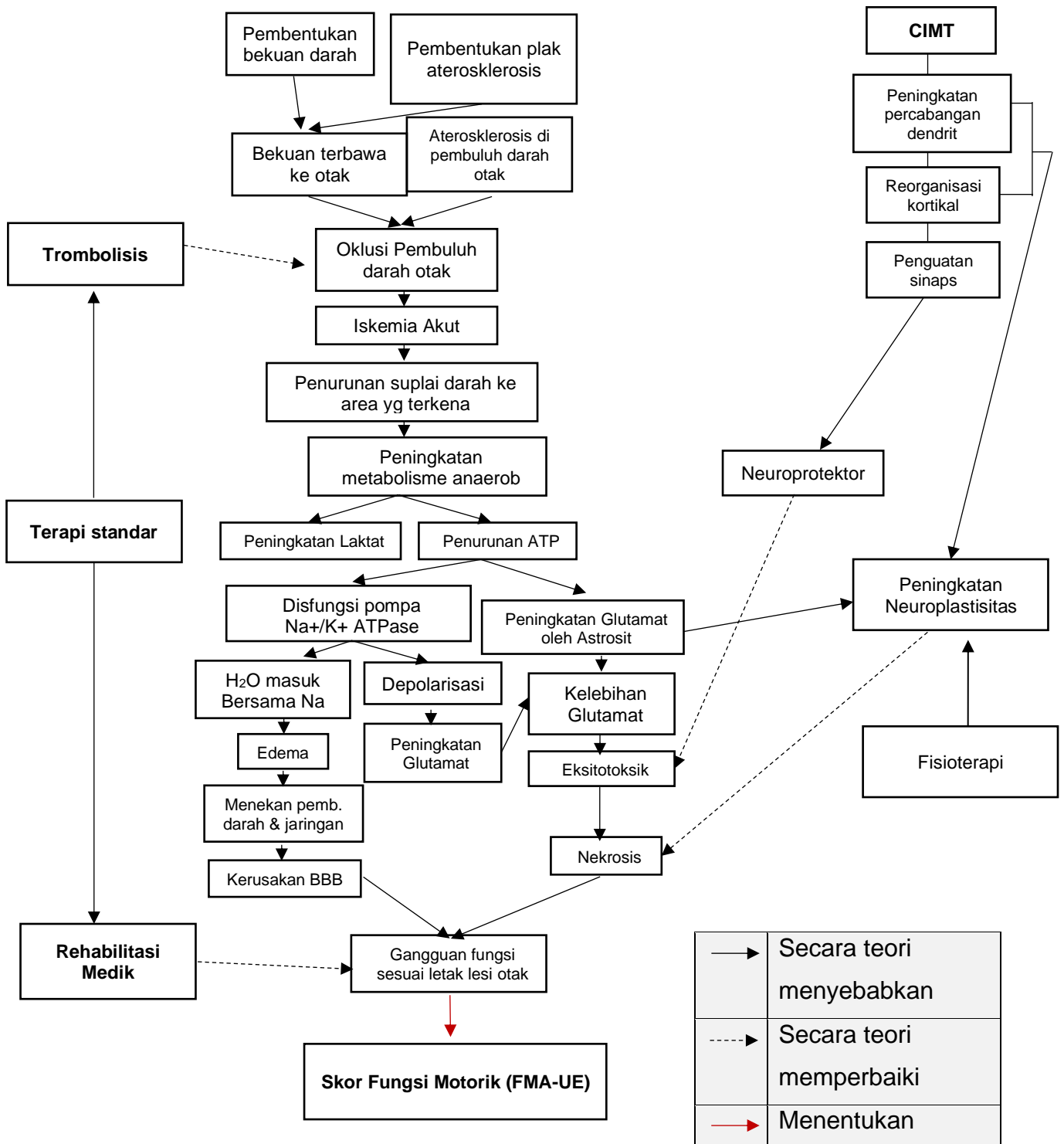
2.3.2 *Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity*

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

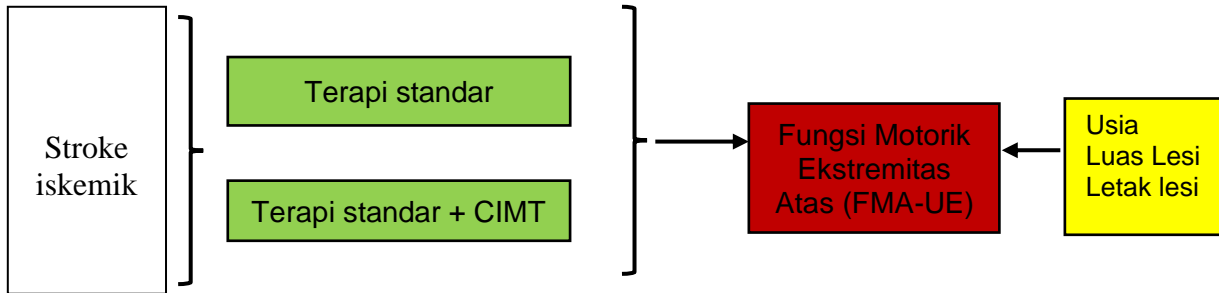
Skala FMUE terdiri dari 33 item, masing-masing diberi skor pada skala 0 hingga 2, di mana 0 = tidak dapat melakukan, 1 = melakukan sebagian dan 2 = melakukan sepenuhnya. Penilaiannya hemat biaya, hanya membutuhkan barang-barang rumah tangga untuk pengujian, dan membutuhkan waktu hingga 30 menit untuk mengelolanya. Dua manual bergambar yang menguraikan komponen skala dan kriteria penilaian yang dinilai telah diterbitkan untuk mengatasi kekurangan deskripsi asli (Singer, 2017).

Berbagai data telah didapatkan untuk menilai perbedaan penting secara klinis minimal untuk skala FKA-UE. Perubahan antara 4 dan 7 poin pada stroke kronis, dan 9 hingga 10 poin pada stroke subakut dianggap signifikan secara klinis. Pada sebuah studi yang bertujuan untuk menentukan skor cut-off optimal untuk skala FMA-UE mengenai prediksi kapasitas ekstremitas atas pada 6 bulan pasca stroke dilaporkan bahwa skor Skala FMA-UE <31 berhubungan dengan kapasitas ekstremitas atas “*no to poor*”, sementara 32 hingga 47 mewakili “*limited capacity*”, 48 hingga 52 mewakili “*notable capacity*” dan 53 hingga 66 mewakili kapasitas ekstremitas atas “penuh” (Singer, 2017).

2.5 Kerangka Teori



2.4 Kerangka Konsep



- Variabel independen
- Variabel dependen
- Variabel Perancu