

**KARYA AKHIR**

**PENGARUH TERAPI STIMULASI MAGNETIS TRANSKRANIAL  
BERULANG TERHADAP KEMAMPUAN MOTORIK FUNGSIONAL  
PADA PENDERITA STROKE ISKEMIK**

***THE EFFECT OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC  
STIMULATION THERAPY ON FUNCTIONAL MOTORIC ABILITY IN  
ISCHEMIC STROKE PATIENTS***



**NURUSSYARIAH HAMMADO**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**DEPARTEMEN/ SMF NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2018**

**PENGARUH TERAPI STIMULASI MAGNETIS TRANSKRANIAL  
BERULANG TERHADAP KEMAMPUAN MOTORIK FUNGSIONAL  
PADA PENDERITA STROKE ISKEMIK**

***THE EFFECT OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC  
STIMULATION THERAPY ON FUNCTIONAL MOTORIC ABILITY IN  
ISCHEMIC STROKE PATIENTS***

**T E S I S**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis**

**Departemen/ SMF Neurologi**

**Disusun dan Diajukan oleh**

**NURUSSYARIAH HAMMADO**

**C115214104**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**DEPARTEMEN/SMF NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2018**

## KARYA AKHIR

### PENGARUH TERAPI STIMULASI MAGNETIS TRANSKRANIAL BERULANG TERHADAP KEMAMPUAN MOTORIK FUNGSIONAL PADA PENDERITA STROKE ISKEMIK

Disusun dan Diajukan oleh

**NURUSSYARIAH HAMMADO**

Nomor Pokok : C115214104

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada Hari Rabu, Tanggal 8 Agustus 2018

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui  
Komisi Penasihat,

dr. Muhammad Akbar, PhD, Sp.S(K), DFM

Pembimbing Utama

Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS

Pembimbing Anggota

Pt KPPS Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

Dr. dr. Syafri K. Arif, Sp.An.KIC-KAKV

Dekan,  
Fakultas Kedokteran Unhas



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed

## **PERNYATAAN KEASLIAN TESIS**

**Yang Bertanda tangan di bawah ini:**

**Nama : Nurussyariah Hammado**

**Nomor Pokok : C115210104**

**Program Studi : Neurologi**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fak.**

**Kedokteran Unhas**

**Menyatakan dengan sebenarnya dan penuh kesadaran bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan dari tulisan atau pemikiran orang lain.**

**Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah hasil karya oranglain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.**

**Makassar, 08 Agustus 2018**

**Yang Menyatakan,**

**Nurussyariah Hammado**

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji bagi Allah SWT yang melimpahkan kasih sayangNya sehingga penulis dapat diterima dan mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan menyelesaikan karya akhir ini dengan baik.

Penulis menyadari bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kata sempurna, namun berkat adanya kerja keras dan dukungan berbagai pihak yang terlibat maka karya ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini izinkan penulis menghaturkan rasa terima yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Penulis mengucapkan rasa syukur pada Allah SWT, terimakasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua penulis, Ayahanda Prof. Dr. Hammado Tantu, MPd (Allahyarham) dan Ibunda Drs. Rosdiana Sumara, MS untuk doa, kasih sayang dan dukungan penuh terus menerus tanpa pamrih mendampingi penulis dalam situasi sesulit apapun sehingga penulis dapat menyelesaikan program pendidikan ini dengan baik. Ucapan terimakasih tak terhingga juga saya haturkan kepada suami tercinta Assoc. Prof. Nadirsyah Hosen, LLM, PhD untuk semua dukungan doa, semangat, kesabaran, kasih sayang dan mentoring yang diberikannya selama penulis menjalani pendidikan ini. *"There is no star out of the reach if you want to fly"* satu nasihat suami penulis yang menjadi dorongan sehingga penulis berani untuk sekali lagi mencoba menempuh pendidikan dokter spesialis ini. Terimakasih juga kepada kedua buah hati tercinta Farhan Ramadhani Suhaeb dan Nafisah Muthmainnah Suhaeb untuk kesabaran, pengertian serta doa kepada orangtua yang tak pernah putus. Kepada kakak-kakak dan adik-adik penulis Ir. Hamzah Al Imran,

MT; Hasmadinah Hammado; Ir. Amiduddin Hammado; Ir. Mursyiduddin Hammado, MT; Nururrahmah Hammado, SSi, MSi dan Nurul Ichsania Hammado, SSi, MSi serta seluruh keluarga besar penulis yang tidak bisa disebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan dukungan moril maupun materil hingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini.

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

1. **dr. Muhammad Akbar, PhD, Sp.S (K), DFM**, sebagai Ketua Komisi Penasihat sekaligus sebagai penasihat akademik, guru dan orang tua bagi penulis yang senantiasa meluangkan waktunya, mengayomi, membantu, memberi dukungan moril dan nasihat selama penulis menjalani program pendidikan dokter spesialis.
2. **Dr.dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S (K), MARS**, sebagai pembimbing dan penguji yang selalu bersedia meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan dan memberi dukungan serta motivasi selama penulis dalam pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
3. **dr. Abdul Muis, Sp.S (K)**, selaku penguji dan pembimbing yang sudah berkenan meluangkan waktu serta banyak memberikan ide dan masukan yang sangat berharga saat membimbing dan mengarahkan penulis. Beliau tak henti berperan sebagai orang tua yang selalu memberi nasihat baik dalam bidang akademik maupun dalam hal moral, etika dan ahlak.
4. **Dr.dr.Jumraini Tammasse, Sp.S, M.Kes**, selaku penguji dan pembimbing yang telah berkenan dan bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan dan koreksinya dalam penulisan karya akhir ini. Beliau juga tak henti memberikan ide dan masukan yang sangat berharga dalam membimbing dan mengarahkan penulis.

5. **Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM**, selaku penguji dan pembimbing yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan dan petunjuk. Juga terimakasih atas kesediaan beliau meluangkan waktu untuk selalu hadir pada serangkaian ujian, memberikan masukan serta arahan dalam penulisan ini.
6. dr. Muhammad Akbar, Sp.S (K), PhD, DFM, selaku kepala Departemen Neurologi, guru dan orang tua yang selalu membimbing dan memberikan nasihat baik dalam hal akademik maupun etika dan ahlak. Terimakasih yang tak terhingga kepada beliau atas kesempatan yang diberikan kepada penulis ditengah kesempitan usia untuk kembali mengikuti program pendidikan dokter spesialis di Departemen Neurologi.
7. Prof. Dr.dr.H. Amiruddin Aliah, Sp. S (K), MM, selaku guru besar di Departemen Neurologi, yang selalu membimbing tanpa mengenal waktu dan pamrih. Menasihati dalam hal apapun terutama ahlak.
8. Ketua Program Studi Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp. S (K) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Departemen Neurologi Universitas Hasanuddin.
9. Penghormatan yang tulus juga saya sampaikan kepada guru-guru kami:  
Dr.dr.Susi Aulina, Sp.S (K); Dr.dr. Yudi Goysal, Sp.S (K); Dr.dr. David Gunawan, Sp.S (K); Dr.dr. Nadra Maricar, Sp.S; dr.Mimi Lotisna, Sp.S; dr.Ummu Atiah, Sp.S (K); dr. Muh. Iqbal Basri, Sp.S, M.Kes; dr. Ashari Bahar, Sp.S, M.Kes, FINS; Dr.dr. Audry Devisanty Wuysang, Sp.S, M.Kes; dan dr. Andi Weri Sompia, Sp.S, M.Kes

Dan tidak lupa rasa terimakasih juga penulis sampaikan kepada:

Sahabat, saudara teman dalam suka dan duka NeuroGenesisix peserta PPDS Neurologi Unhas angkatan Juli 2014 dr. Susilo; dr. Elsa Ana Purika; dr. Asriadi Ali;

dr. Marina Musyawwirina; dan dr. Novika Azirah Azis, karena kalian perjalanan pendidikan spesialis ini menjadi penuh warna. Juga ungkapan terimakasih penulis haturkan kepada sejawat, rekan-rekan peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Departemen Neurologi yang telah banyak membantu penulis dalam proses pendidikan dan dalam penelitian serta penyelesaian tugas ini. Juga kepada para pegawai dan paramedis di semua rumah sakit tempat penulis bertugas selama pendidikan, terkhusus kepada Sdra Isdar, SKM; Sdri I Masse, SE; dan Sdra Muh.Syukur yang tidak pernah lelah membantu baik dalam masalah administrasi dan fasilitas perpustakaan selama masa pendidikan penulis.

Pada akhirnya ucapan terimakasih penulis haturkan kepada semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu. Mohon maaf atas segala khilaf dan semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang diberikan kepada penulis dengan balasan yang lebih baik.

Semoga tesis ini dapat memberi manfaar dan kontribus dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 07 Agustus 2018

**NURUSSYARIAH HAMMADO**



## ABSTRAK

**NURUSSYARIAH. HAMMADO.** *Pengaruh Terapi Stimulasi Magnetis Transkraniial Berulang terhadap Kemampuan Motorik Fungsional pada Penderita Stroke Iskemik* (dibimbing oleh Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Abdul Muis, Jumraini Tammasse, dan Andi Alfian Zainudin).

Penelitian ini bertujuan menjelaskan pengaruh terapi stimulasi magnetis transkraniial berulang terhadap kemampuan motorik fungsional pada penderita stroke iskemik dengan menggunakan instrument pengukuran *The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement (STREAM)*.

Desain penelitian ini adalah eksperimental kontrol-acak pada 30 subjek penderita stroke iskemik serangan pertama. Penelitian dilakukan dari bulan Maret hingga Juli 2018. Subjek penelitian disaring dari pasien rawat jalan Poli Saraf Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo dan jejarinya. Pemberian terapi stimulasi magnetis transkraniial berulang dilakukan di *Klinik Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) "Brain" Jl. Jenderal Hertasning No.71 Makassar*. Setelah memenuhi kriteria inklusi dan dilakukan pemeriksaan fungsional motorik awal, subjek dibagi secara acak dalam dua kelompok yaitu perlakuan yang mendapat terapi standar disertai terapi stimulasi TMS berulang (rTMS) (n=15) dan kelompok kontrol yang hanya mendapat terapi standar (n=15). Stimulasi rTMS diberikan dengan selama 2 menit frekuensi 1 Hz kontralesi dan 5 Hz ipsilesi setiap hari selama 10 hari. Penilaian *The STREAM* dilakukan 3 kali yaitu sebelum dan setelah perlakuan. Nilai delta skor *the STREAM* dibandingkan antara dua kelompok subjek.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada perubahan kemampuan motorik fungsional pada kedua kelompok subjek setelah 10 hari terapi rTMS dengan uji Wilcoxon ( $p < 0,5$ ). Dengan uji Mann-Whitney U memperlihatkan perubahan lebih bermakna ( $p < 0,5$ ) pada kelompok perlakuan dibanding kontrol ( $p = 0,5$ ).

Kata Kunci: Kemampuan Motorik Fungsional, Stroke Iskemik, Repetitif *Transcranial Magnetic Stimulation*



## ABSTRACT

**NURUSSYARIAH HAMMADO.** *The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy on Functional Motor Ability in Ischemic Stroke Patients* (supervised by **Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Abdul Muis, Jumrani Tammasse, and Andi Alfian Zainudin**)

This study aimed to determine the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation therapy on functional motor abilities in ischemic stroke patients using the measurement instrument of the Stroke Rehabilitation Assessment of Movement (STREAM).

The study design was randomized controlled trials in 30 subjects of the first-onset ischemic stroke. The study was conducted from March through July 2018. The research subjects were recruited from Neurology Clinic of RS Wahidin Sudirohusodo and its affiliations. The administration of the repetitive transcranial magnetic stimulation therapy was performed at the Transcranial Magnetic Stimulation Clinic (TMS) of "Brain" in Jl.Jenderal Hertasning No. 71, Makassar. After fulfilling the inclusion criteria and initial motor functional examination, the subjects were randomly assigned to two groups: Standard treatment with r TMS stimulation therapy (n=15) and the control group receiving standard therapy only (n=15). The stimulation was administered for 2 minutes of 1 Hz in contralesion and 5 Hz ipsilesion daily for 10 days. The STREAM assessment was performed before and after the treatment. The delta score of the STREAM was compared between the two subject groups.

The study result indicated that there was a change of the functional motor ability in both subject groups after 10 days of rTMS therapy with Wilcoxon test ( $p < 0.5$ ). With Mann-Whitney U test showed more significant change ( $p < 0.5$ ) in the treatment group compared to the control group ( $p = 0.5$ ).

**Keywords:** *functional motor skills, ischemic stroke, repetitive transcranial, magnetic stimulation*



## Daftar isi

<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>17</b>
<b>A. Latar belakang Masalah</b> .....	<b>17</b>
<b>B. Rumusan Masalah</b> .....	<b>22</b>
<b>C. Tujuan Penelitian</b> .....	<b>23</b>
<b>D. Hipotesis Penelitian</b> .....	<b>24</b>
<b>E. Manfaat Penelitian</b> .....	<b>24</b>
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>26</b>
<b>A. Stroke Iskemik dan Re-organisasi</b> .....	<b>26</b>
a. Epidemiologi Stroke Iskemik.....	26
b. Penumbra iskemik dan reperfusi jaringan.....	27
c. Plastisitas jaringan otak setelah iskemia.....	29
i. Tahap reaksi akut: Inisiasi plastisitas .....	29
ii. Tahap sub akut: Induksi dan Ekspresi Plastisitas .....	35
iii. Tahap Pletau: Adaptasi dan Pemeliharaan .....	39
<b>B. Kemampuan fungsional motorik setelah iskemia</b> .....	<b>40</b>
Pengukuran kemampuan motorik fungsional .....	42
i. Penilaian Fugl-Meyer (FMA) .....	42
ii. The Stroke Rehabilitation of Movement Assessment (STREAM).....	44
<b>C. Teknologi stimulasi magnetis intrakranial berulang (<i>repetitive-Transcranial magnetic stimulation/rTMS</i>). .....</b>	<b>44</b>
<b>D. Pengaruh stimulasi rTMS terhadap kadar BDNF dan kemampuan fungsional motorik setelah iskemia</b> .....	<b>46</b>
a. Teori Neural Network dari Hebbian.....	46
b. Teori kompetisi interhemisfer dan re-organisasi kortikal.....	48
<b>E. Kerangka teori</b> .....	<b>51</b>
<b>F. Kerangka konsep</b> .....	<b>52</b>
<b>G. Definisi operasional dan kriteria objektif</b> .....	<b>53</b>
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	<b>57</b>
<b>A. Desain Penelitian</b> .....	<b>57</b>
<b>B. Lokasi dan waktu Penelitian</b> .....	<b>57</b>
<b>C. Populasi dan Sampel penelitian.</b> .....	<b>57</b>
a. Kriteria inklusi.....	57
b. Kriteria eksklusi.....	58

D. Besar sampel penelitian.....	59
E. Instrumen pengumpulan data .....	59
F. Analisa Data .....	62
H. Alur penelitian.....	63
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>64</b>
A. Karakteristik Subjek Penelitian.....	64
B. Analisis Perubahan Kemampuan Gerak Volunter .....	68
a. Kemampuan gerak motorik volunter ekstremitas superior .....	69
b. Kemampuan gerak motorik volunter ekstremitas inferior .....	70
C. Kemampuan Gerak Mobilitas dasar.....	71
<b>BAB V PEMBAHASAN .....</b>	<b>73</b>
Karakteristik Subjek Penelitian .....	73
Intervensi rTMS dan Kemampuan Motorik Fungsional pada stroke iskemik.....	75
<b>BAB VI SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>84</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>85</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Karakteristik dan Uji Homogenitas Subjek Penelitian.....	65
2. Distribusi skor the STREAM pada kelompok perlakuan dan kontrol hari 1 dan 10	67
3. Analisis kemampuan motorik fungsional pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah intervensi rTMS.....	68
4. Analisis Kemampuan gerakan motorik volunter ekstremitas superior pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah intervensi rTMS.....	69
5. Analisis Kemampuan gerakan motorik volunter untuk ekstremitas inferior pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah intervensi rTMS.....	70
6. Analisis Kemampuan gerakan motorik untuk mobilitas dasar pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah intervensi rTMS.....	72

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Kaskade iskemik yang memicu kerusakan serebral.....	30
2. Potensiasi jangka panjang fisiologi (LTP).....	37
3. Post-iskemik LTP pada daerah penumbra iskemik.....	39
4. Skema umum efek gelombang magnetis dan listrik.....	45
5. Re-organisasi kortikal pada hemiparesis.....	48
6. Re-organisasi kortikal pada hemiparesis.....	49

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
<a href="#"><u>Lampiran 1 Surat Rekomendasi Etik</u></a>	.....	87
<a href="#"><u>Lampiran 2 Instrumen The STREAM</u></a>	.....	88
<a href="#"><u>Lampiran 3 Data Mentah</u></a>	.....	96
<a href="#"><u>Lampiran 4 Deskripsi statistik</u></a>	.....	.98

## DAFTAR SINGKATAN

---

Singkatan	Arti dan keterangan
rTMS	: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
BDNF	: Brain derived growth factor
NGF	: Nerve Growth Factor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
LTP	: Long-term Potentiation
i-LTP	: ischemic induced-Long term potentiation
LDP	: Long-depressive potentiation
AMPA	: Amino-hidroxy-methyl-isoxazolepropionic acid
NMDA	: N-Methyl-D-Aspartate
MoCA-INA	: Montreal Cognitive Assessment-Indonesia
mRS	: Modified Rankin Scale
FMA	: Fugl-Meyer Assessment
The STREAM	: The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement
The STREAM-UE	: The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement-Upper Extremity
The STREAM-LE	: The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement-Lower Extremity
The STREAM-Mob	: The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement-Mobility
Hz	: Hertz
MT	: Motor Threshold



## **BAB I PENDAHULUAN**

### **A. Latar belakang Masalah**

Stroke merupakan penyebab kematian nomor dua dan penyebab kecacatan nomor satu di dunia. Data dari WHO memperlihatkan bahwa pada tahun 2005 sekitar 5,7 juta insiden kematian di dunia disebabkan oleh stroke. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 6,5 juta di tahun 2015 dan menjadi 7,8 juta kematian pada tahun 2030 (Bennett, 2012). Di Indonesia angka kejadian stroke meningkat dengan tajam. Data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 menyebutkan, angka kejadian stroke menurut data dasar rumah sakit adalah 63,52 per 100.000 penduduk usia di atas 65 tahun. Sedangkan jumlah penderita yang meninggal dunia akibat stroke lebih dari 125.000 jiwa dan menjadi penyebab utama kematian. Belakangan ini, stroke tidak lagi didominasi oleh kelompok usia 65 tahun ke atas tetapi sudah menyerang usia produktif 30 tahun. Di Rumah Sakit Umum Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar, stroke menempati urutan tertinggi jumlah pasien rawat inap (Bintang, 2014)

Stroke ditandai dengan gejala gangguan fungsi otak yang dapat menimbulkan kematian maupun kelainan yang menetap lebih dari 24 jam akibat gangguan vaskuler (Hu et al., 2017). Secara umum stroke dibagi dalam dua kelompok yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik terjadi karena penurunan aliran darah, perfusi serebral dan suplai oksigen ke jaringan otak akibat oklusi thrombus atau emboli. Penurunan perfusi otak tersebut akan menyebabkan iskemia dan kerusakan neuron yang disertai kebocoran vaskuler, inflamasi mikrovaskuler serta apoptosis endotel.

Di sekitar wilayah otak yang mengalami iskemia, terdapat kolateral yang memungkinkan terjadi vasodilatasi sebagai mekanisme kompensasi fokal dan pemulihan fungsi neurologis. Jika sumbatan cukup besar dan iskemia jaringan luas terkadang mekanisme kolateral dan kompensasi vaskuler tidak sanggup memulihkan fungsi serebral yang terganggu sehingga dapat timbul defisit neurologis lebih (Davis and Donnan, 2014). Area iskemik itu sendiri cenderung heterogen sebab secara umum terdapat tiga derajat iskemia yang berbeda disekitar titik iskemik yaitu; 1) lapisan inti (*ischemic core*), pada lapisan ini terjadi kematian neuron atau infark; 2) daerah iskemik penumbra merupakan daerah di sekitar ischemic core, sel neuron belum mati namun fungsi sel terhenti. Disfungsi sel neuron pada daerah ini masih dapat terselamatkan dengan reperfusi aliran darah serebral; 3) daerah di sekeliling penumbra, daerah dimana terjadi vasodilatasi dan kolateral maksimal sehingga aliran darah serebral menjadi sangat tinggi yang dikenal dengan istilah *luxury perfusion* (Stroke, 2011)

Beberapa fase perubahan tingkat sel yang terjadi setelah stroke iskemik termasuk perubahan pada aliran darah otak, gangguan neurotransmitter yang menyebabkan disrupsi metabolisme energi dan peningkatan eksitabilitas neuron, edema otak, inflamasi serta stress oksidatif (Chervyakov et al., 2015). Pada wilayah iskemik penumbra dan sekitarnya, perubahan ini bersifat kritis dan berlangsung cepat untuk meminimalisasi kerusakan jaringan otak lebih lanjut. Setelah itu wilayah tersebut akan mengalami proses re-organisasi. Proses ini melibatkan mekanisme restorasi, kompensasi, substitusi dan adaptasi sirkuit jaringan saraf sehingga terjadi perbaikan fungsi neuron spontan dalam 1 hingga 12 minggu (Hara, 2015). Setelah melewati fase ini, proses pemulihan akan memasuki fase pletau dan menginduksi potensiasi jangka panjang (*induced-Long-Term Potentiation/iLTP*) yang penting untuk proses

pembelajaran motorik dan adaptasi. Karena proses ini merupakan proses yang bergantung pada stimulus aktivitas (*activity-dependent learning process*) maka hasil akhir dari fase ini bergantung pada kualitas dan kuantitas stimulus atau terapi yang diberikan (Di Filippo et al., 2008). Hal inilah yang menjadi target terapi restorasi kemampuan fungsional setelah stroke iskemik.

Pemberian latihan motorik dan stimulus lain seperti stimulus listrik atau magnet dapat mendukung proses re-organisasi, kompensasi, substitusi dan adaptasi sirkuit jaringan saraf struktur otak dengan mengaktifkan koneksi sinaptik diam (*silent synaptic*) pada wilayah penumbra (Alia et al., 2017, Di Filippo et al., 2008, Hara, 2015). Keberhasilan restorasi dan re-organisasi juga ditunjang oleh adanya proliferasi sel, neurogenesis, synaptogenesis serta pemulihan perfusi melalui rekanalisasi vaskuler yang tersumbat melalui angiogenesis (Bintang, 2014). Proses ini bertujuan untuk mengambil alih fungsi sel saraf yang mengalami kerusakan permanen pada inti iskemik. Hal ini yang menjadi teori dasar mekanisme plastis adaptif jaringan saraf untuk mempertahankan fungsinya.

Hipotesa yang ada saat ini mengemukakan bahwa, pengambil-alihan fungsi atau viskarisasi ini dapat berlangsung ipsilesi terbatas pada wilayah penumbra dan sekitarnya (*adaptive plasticity*) atau kontralesi dengan melibatkan korteks yang sehat (*mal-adaptive plasticity* atau lateralisasi) (Di Filippo et al., 2008). Proses reorganisasi otak terjadi melalui tiga tahap yaitu 1) peningkatan eksitabilitas neuron pada korteks ipsilesi; 2) menurunkan aktivasi neuron korteks kontralesi dan 3) modifikasi somatotopis wilayah korteks ipsilesi yang intak, terutama wilayah motorik sekunder. Tahapan ini berlangsung selama kurang lebih 1 hingga 12 minggu dan memfasilitasi pemulihan fungsional spontan (Chervyakov et al., 2015).

Salah satu komplikasi yang timbul akibat kerusakan dan kematian neuron pada stroke adalah kelemahan hingga kelumpuhan otot. Derajat kelemahan otot ini bergantung pada ukuran iskemik dan area otak yang terkena. Umumnya pembuluh darah yang terkena adalah arteri serebralis anterior dan media yang memberi suplai darah pada area otak yang mengatur kemampuan motorik dan berbicara, sehingga komplikasi stroke yang terjadi lebih sering kita jumpai dalam bentuk gangguan motorik seperti kesulitan menggerakkan tangan dan kaki sebagaimana mestinya. Kecacatan ini menyebabkan keterbatasan pada penderita stroke untuk melakukan aktivitas sehari-hari mulai dari aktivitas yang paling sederhana seperti menggenggam, meraih dan mengangkat tangan hingga pada kegiatan motorik yang lebih kompleks seperti ganti baju, sikat gigi dan bersisir.

Stimulasi fungsional korteks otak, baik secara magnetik atau elektrik, dianggap sebagai salah satu teknik restorasi yang dapat memperbaiki kemampuan fungsional pada pasien terlebih jika disertai latihan motorik yang intensif (Hara, 2015). Prinsip fasilitasi kortikal dengan stimulus ini mengikuti teori *Neural Network* dari Hebbian bahwa aktivasi sel saraf tertentu akan mempengaruhi koneksi jaringan saraf di sekitarnya. Stimulasi eksitatorik pada wilayah korteks motorik primer otak ipsilesi dapat meningkatkan koneksi sinaptik fungsional dengan neuron pada wilayah pre-motorik dan motorik sekunder. Sebaliknya stimulasi yang bersifat inhibisi pada area motorik primer otak kontralesi akan menurunkan aktivitas neuron motorik kontralesi dan memberi kesempatan pada jaringan saraf ipsilesi untuk memperkuat ikatan sinaptik. Lebih lanjut, stimulasi ipsilesi pada wilayah selain area motorik primer juga dianggap dapat menginduksi perubahan koneksi sinaptik antar area otak.

Stimulasi magnetik transkranial (TMS) merupakan salah satu metode stimulasi intrakranial dengan menggunakan gelombang magnet untuk menstimulasi sel-sel

saraf. Diperkenalkan pertama kali pada tahun 1985, penggunaan TMS memanfaatkan gelombang magnet untuk membangkitkan gelombang listrik pada permukaan otak (Chervyakov et al., 2015; Klomjai et al., 2015; Meng and Song, 2017). Respon terhadap satu gelombang TMS bergantung pada wilayah korteks yang terstimulasi. Sebagai contoh, stimulasi pada korteks motorik menyebabkan kontraksi pada otot-otot ekstremitas sedangkan stimulasi pada korteks visual primer akan menimbulkan sensasi kilatan cahaya pada mata saat mata orang coba ditutup (Chervyakov et al., 2015).

Dalam 20 tahun terakhir, penggunaan metode stimulasi magnetik transkraniaal berulang (repetitive-TMS/rTMS) pada penyakit-penyakit neurologis seperti Parkinson, epilepsy rekraktabel, migraine, dystonia dan spatisitas semakin sering digunakan (Lefaucheur et al., 2014). Dua regimen rTMS yang paling sering digunakan sebagai alat bantu diagnostik dan terapeutik adalah rTMS frekuensi rendah menggunakan frekuensi stimulasi < 1Hz dan bersifat inhibisi serta rTMS frekuensi tinggi stimulasi > 5Hz yang dapat meningkatkan eksitabilitas korteks serebral (Chervyakov et al., 2015; Meng and Song, 2017).

Pengaruh rTMS pada pemulihan jaringan saraf setelah stroke iskemik terjadi melalui potensiasi jangka panjang (LTP) dan penekanan jangka panjang (LTD) sebagai komponen utama mekanisme plastisitas jaringan saraf. LTP dan LTD masing-masing difasilitasi oleh penggunaan regimen rTMS frekuensi tinggi dan rendah. Stimulasi magnetik transkraniaal berulang mempengaruhi kerja neurotransmitter (terutama glutamate), plastisitas koneksi sinaptik, apparatus genetik neuron, meningkatkan fungsi neuroprotektif dari sel-sel glia, serta meningkatkan kerja faktor neurotropik sehingga dapat memicu pertumbuhan jonjot dendrit (dendrit sprouting)

yang berujung pada pemulihan kompleks dan melibatkan mekanisme neurogenesis, synaptogenesis dan angiogenesis (Chervyakov et al., 2015; Hara, 2015).

Perubahan kemampuan motorik volunter seperti fleksi atau ekstensi lengan maupun tungkai pada penderita stroke iskemik setelah pemberian terapi stimulasi magnetic transkrnial juga telah banyak diteliti secara terpisah. Stimulasi yang bersifat eksitatorik pada wilayah ipsilesi berhubungan dengan perubahan neurotransmitter terutama Glutamat dan faktor-faktor neurotropic (Chervyakov et al., 2015). Namun apakah perubahan kemampuan motorik volunter ini setelah terapi rTMS berhubungan langsung dengan perubahan kemampuan fungsional motorik seperti menggenggam, mencubit, atau meraih setelah stroke iskemik masih belum jelas. Sepanjang pengetahuan kami belum ada penelitian di Indonesia umumnya dan secara khusus di Makassar khusus yang secara langsung menilai pengaruh intervensi rTMS pada kemampuan motorik fungsional dalam bentuk subskala gerakan volunter ekstremitas superior, inferior dan mobilitas dasar. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah ada pengaruh pemberian terapi stimulasi magnetik transkranal berulang terhadap kemampuan motorik fungsional pada penderita stroke iskemik.

## **B. Rumusan Masalah**

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

“Bagaimana pengaruh pemberian terapi stimulasi magnetis transkranal berulang terhadap kemampuan motorik fungsional pada penderita stroke iskemik?”

### **C. Tujuan Penelitian**

**Tujuan Umum:** Tujuan penelitian ini adalah diketahuinya pengaruh pemberian terapi stimulasi magnetik transkraniyal berulang terhadap kemampuan motorik fungsional pada penderita stroke iskemik.

#### **Tujuan Khusus**

1. Terukurnya kemampuan motorik fungsional pada kelompok perlakuan sebelum dan setelah dilakukan intervensi rTMS.
2. Terukurnya kemampuan motorik fungsional pada kelompok kontrol sebelum dan setelah dilakukan intervensi.
3. Diperolehnya perbandingan perubahan kemampuan motorik fungsional sebelum dan setelah intervensi pada kelompok perlakuan dan kontrol.
4. Terukurnya kemampuan motorik volunter ekstremitas superior pada kelompok perlakuan sebelum dan setelah dilakukan intervensi rTMS.
5. Terukurnya kemampuan motorik volunter ekstremitas superior pada kelompok kontrol sebelum dan setelah dilakukan intervensi rTMS.
6. Diperolehnya perbandingan perubahan kemampuan motorik volunter ekstremitas superior sebelum dan setelah intervensi pada kelompok perlakuan dan kontrol.
7. Terukurnya kemampuan motorik volunter ekstremitas inferior pada kelompok perlakuan sebelum dan setelah dilakukan intervensi rTMS.
8. Terukurnya kemampuan motorik volunter ekstremitas inferior pada kelompok kontrol sebelum dan setelah dilakukan intervensi rTMS.
9. Diperolehnya perbandingan perubahan kemampuan motorik volunter ekstremitas superior sebelum dan setelah intervensi pada kelompok perlakuan dan kontrol.

10. Terukurnya kemampuan mobilitas dasar pada kelompok perlakuan sebelum dan setelah dilakukan intervensi rTMS.
11. Terukurnya kemampuan mobilitas dasar pada kelompok kontrol sebelum dan setelah dilakukan intervensi rTMS.
12. Diperolehnya perbandingan perubahan kemampuan mobilitas dasar sebelum dan setelah intervensi pada kelompok perlakuan dan kontrol.

#### **D. Hipotesis Penelitian**

Stimulasi magnetis transkraniial berulang berpengaruh terhadap perubahan kemampuan motorik fungsional pada penderita stroke iskemik dimana pengaruh ini lebih bermakna pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.

#### **E. Manfaat Penelitian**

**Manfaat akademik:** Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi teoritis terhadap ilmu-ilmu dalam bidang neurologi terutama pada hal yang mencakup restorasi optimal kemampuan fungsional seseorang dengan terapi stimulasi magnetis transkraniial berulang setelah terjadi stroke iskemik yang menyebabkan defisit neurologis fokal maupun global.

**Manfaat aplikatif:** Memberikan kontribusi penerapan ilmu dan teknologi kesehatan dalam penatalaksanaan stroke iskemik yang menyeluruh termasuk dengan memberikan stimulasi magnetik transkraniial berulang untuk penanganan defisit neurologis setelah stroke. Penelitian ini juga dapat menjadi sumber informasi bagi peneliti lain yang akan melakukan penelitian lebih lanjut dalam bidang terapi stimulasi magnetis transkraniial.



**Manfaat kegiatan penelitian:** Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu rujukan studi mengenai stimulasi rTMS pada penderita stroke secara khusus. Selain itu penelitian ini diharapkan dapat memberi masukan terhadap arah penelitian yang ditujukan pada pengembangan penggunaan teknologi stimulasi otak yang bersifat non-invasif terutama pada penyakit stroke sebagai salah satu penanganan pilihan dalam pemulihan defisit neurologis pasca stroke.

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **A. Stroke Iskemik dan Re-organisasi**

#### **a. Epidemiologi Stroke Iskemik**

Stroke ditandai dengan gejala berupa gangguan fungsi otak yang dapat menimbulkan kematian maupun kelainan yang menetap lebih dari 24 jam akibat gangguan vaskuler. Angka kejadian stroke iskemik di dunia mencakup 85% dari total kejadian stroke. Di Indonesia, data dari Riset kesehatan dasar tahun 2007 menyebutkan bahwa prevalensi di Indonesia sebesar delapan per seribu penduduk (0.8%) dan menjadi penyebab kematian utama. Berdasarkan penelitian potong lintang multi senter yang dilakukan di 28 rumah sakit di Indonesia dengan jumlah subjek sebanyak 2065 orang pada bulan Oktober 1996 sampai bulan Maret 1997 usia penderita strok berkisar antara 18-95 tahun dengan rata-rata adalah  $58,8 \pm 13,3$  tahun (Misbah J., 2011). Rerata usia penderita wanita lebih tua daripada pria ( $60,4 \pm 113,8$  tahun versus  $57,5 \pm 12,7$  tahun).

Data dari 28 rumah sakit tersebut juga menyebutkan bahwa waktu tiba di rumah sakit sejak saat terjadinya serangan antara 1 jam sampai dengan 96 jam. Selama waktu tersebut, yang datang kurang dari 3 jam sebanyak 21,1%; kurang dari 6 jam 32,7%; kurang dari 12 jam sebanyak 44,8% dan sebesar 50,2% datang kurang dari 24 jam. Lama rawat selama rata-rata  $10,9 \pm 9,6$  hari dengan kisaran antara 11-96 hari. Rerata angka bertahan hidup adalah 11 hari pada stroke iskemik dan 17 hari pada stroke hemoragik. Sebagian besar (88,9%, rata-rata hari rawat kurang dari 21 hari. Data klasifikasi stroke berdasarkan tipe (iskemik dan perdarahan) serta lokasinya memperlihatkan tipe lacunar 11,7%, non-lakunar sirkulasi anterior 27,0%, non-lakunar sirkulasi posterior 4,2%; perdarahan

lobar 8,8%; perdarahan ganglia basalis 7,1%; perdarahan batang otak 1,7%; perdarahan serebellum 0,9%. Dari data ini nampak bahwa prevalensi stroke iskemik hampir 2 kali lipat lebih besar (42,9%) dengan luaran klinis kecacatan setelah perawatan mendekati separuh dari total angka kejadian (42%) (Bintang, 2014).

#### **b. Penumbra iskemik dan reperfusi jaringan**

Stroke iskemik disebabkan oleh oklusi pada pembuluh darah otak, dapat disebabkan oleh thrombus atau emboli intra atau ekstra kranial. Secara umum oklusi ini menyebabkan penurunan aliran darah otak dan tekanan perfusi serebral. Regulasi tekanan perfusi serebral merujuk pada Hukum Monroe-Kellie yang mengatakan bahwa dalam keadaan normal jumlah total volume jaringan otak, volume cairan serebro-spinal dan volume darah serebral adalah seimbang dan konstan. Jika ada kondisi patologis yang mengganggu keseimbangan ini maka akan mempengaruhi tekanan perfusi serebral pada akhirnya menyebabkan iskemia jaringan atau perdarahan. Aliran darah otak normal sebanyak 50-55 ml/100 gram jaringan otak. Jika volume aliran ini menurun sekitar 18 ml/100 gram maka akan terjadi kegagalan fungsi listrik otak, dan jika kondisi ini berlanjut hingga terjadi penurunan dibawah 8ml/100 gram jaringan otak akan menimbulkan kegagalan metabolisme dan menyebabkan kematian sel.

Iskemia menyebabkan disfungsi otak mulai pada tingkat molekuler termasuk eksitotoksisitas yang dimediasi oleh pelepasan glutamate berlebihan, stress oksidatif, inflamasi, apoptosis dan kerusakan sawar darah otak. Oklusi aliran darah ke otak menghambat suplai oksigen dan glukosa ke jaringan otak yang merusak kerja pompa aktif Na/K ATP-ase sehingga terjadi kegagalan

metabolisme energi di mitokondria. Pada fase iskemia akut yang terjadi dalam rentang waktu 0 hingga 4 hari, jumlah sinaps, vesikel sinaps dan dendrit akan berkurang dramatis disertai degenerasi dendrit sprouting. Setelah itu berlangsung fase pemulihan neuron secara spontan hingga 12 minggu berikutnya (Davis and Donnan, 2014, Jung et al., 2013).

Derajat iskemia yang berhubungan dengan oklusi arteri ini bervariasi. Titik tengah zona iskemia merupakan daerah inti iskemik atau dikenal dengan *ischemic core* merupakan daerah dengan kerusakan iskemik paling parah. Pada zona ini suplai darah dapat sangat berkurang yaitu 0-10 ml/100 gram jaringan otak/menit hingga menyebabkan kegagalan metabolisme, infark bahkan nekrosis sel. Sebaliknya pada zona peri-infark, suplai aliran darah masih berkisar 10 hingga 20 ml/100 gram jaringan otak/ menit menyebabkan kegagalan listrik dan kerusakan sel walaupun tidak menetap. Zona ini dikenal juga dengan nama Penumbra iskemik, yaitu bagian jaringan yang mengalami hipoperfusi namun masih berpotensi menimbulkan aktifitas listrik sebab masih menerima suplai darah dari aliran darah kolateral yang cukup untuk bertahan hidup dalam waktu yang terbatas. Usaha pemulihan daerah penumbra iskemik dilakukan dengan resusitasi pada jendela waktu reversibilitas sel-sel neuron (*therapeutic window*) sehingga reperfusi dapat terjadi tepat waktu

Mekanisme reperfusi terjadi melalui bantuan kolateral yang berada disekitar wilayah iskemik penumbra (Jung et al., 2013). Namun perbaikan aliran darah otak ke nilai normal tidak selamanya merupakan hal yang menguntungkan karena dapat mengakibatkan *reperfusion injury*. Waktu reperfusi yang memanjang hingga lebih dari 90 menit dihubungkan dengan luaran klinis yang tidak begitu

baik sebab dapat menyebabkan penambahan volume infark dibanding dengan oklusi permanen (Davis and Donnan, 2014).

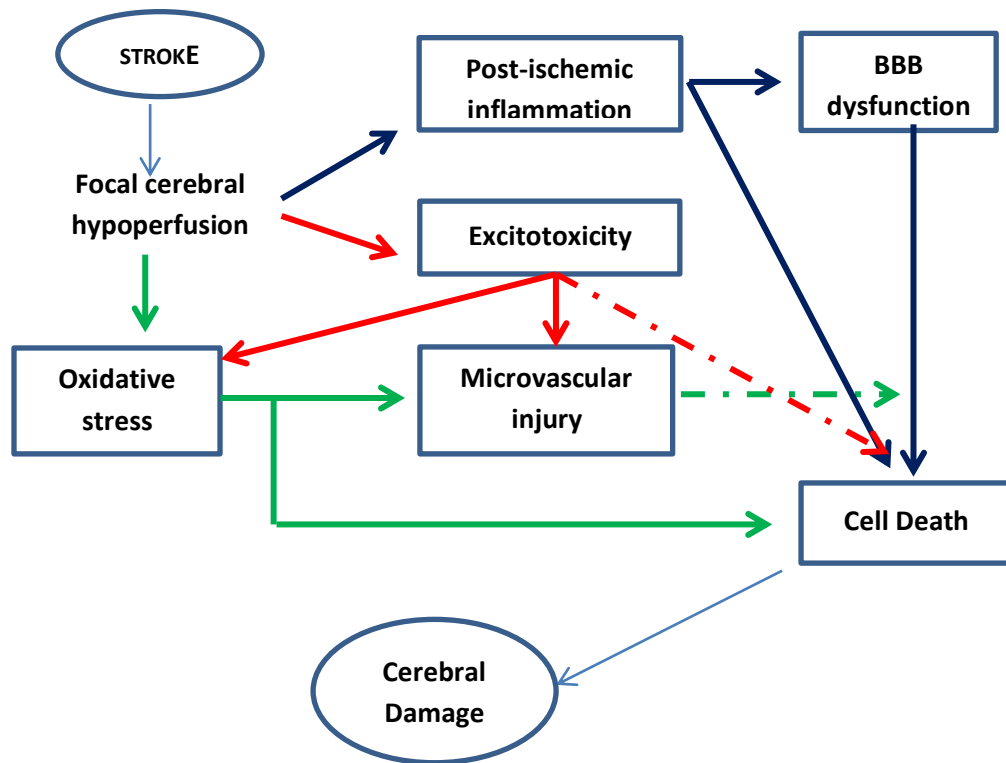
### **c. Plastisitas jaringan otak setelah iskemia**

Secara umum proses restorasi terjadi dalam tiga tahap yaitu; 1) Tahap reaksi akut, ditandai dengan perubahan aliran darah otak, inflamasi, stres oksidatif, dan gangguan metabolisme; 2) Tahap sub akut, dimana terjadi proses restorasi endogen yang dapat berlangsung hingga 12 minggu. Tahap ini ditandai dengan aktivasi neurogenesis, synaptogenesis dan angiogenesis yang memungkinkan substitusi fungsi sel-sel neuron rusak serta memfasilitasi pemulihan spontan; 3) Tahap pletau dimana proses pemulihan spontan memasuki periode stabil namun masih dapat dimodifikasi (Hara, 2015).

#### ***i. Tahap reaksi akut: Inisiasi plastisitas***

Tahap reaksi akut terjadi segera setelah serangan dan dapat bertahan hingga 4 hari setelah iskemia (Hara, 2015). Kompensasi terhadap gangguan aliran darah otak seperti yang telah dijelaskan sebelumnya sangat bergantung pada mekanisme re-perfusi dari kolateral di sekitar wilayah penumbra iskemik. Re-perfusi jaringan otak yang terjadi tepat waktu dan tidak berlebihan dapat menyelamatkan fungsi neuron pada penumbra iskemik (Davis and Donnan, 2014). Hipoperfusi serebral lama menyebabkan kerusakan jaringan otak melalui mekanisme eksitotoksisitas. Eksitotoksisitas selanjutnya mengaktivasi reaksi inflamasi, memicu stress oksidatif atau secara langsung menyebabkan kerusakan sel-sel neuron. Inflamasi otak yang diinisiasi oleh aktivasi kaskade inflamasi akibat kerusakan sel-sel akan dapat merusak sawar darah otak. Hal ini diperburuk dengan dilepaskannya molekul radikal bebas akibat stress oksidatif.

Inflamasi dan stress oksidatif berperan penting terhadap kerusakan mikrovaskuler dan kematian se-sel neuron (Gambar 1).



**Gambar 1.** Kaskade iskemik yang memicu kerusakan serebral (Bintang, 2014)

Stres oksidatif diawali dengan kegagalan energy yang terjadi selama jaringan mengalami hipoksi. Hipoksi jaringan memicu depolarisasi membran plasma menyebabkan aktivasi voltage-gated dependent Calcium channel dan reseptor glutamate yang bersifat permeable terhadap ion kalsium. Masuknya ion kalsium ke dalam sel menyebabkan akumulasi kalsium dan mengaktivasi jalur pro-oxidant termasuk aktivasi enzim fosfolipase, sintesa nitrit oxide, oksidase xanthase dan hilangnya potensial listrik mitokondria (Bano and Nicotera, 2007, Moskowitz et al., 2010, Szydłowska and Tymianski, 2010).

Disfungsi metabolisme sel setelah iskemi berhubungan dengan kegagalan produksi ATP akibat penurunan pasokan oksige dan glukosa setelah

oklusi. Kegagalan produksi ATP menyebabkan gangguan fungsi pompa aktif Na/K ATP-ase sehingga secara berturut-turut terjadi penumpukan ion natrium intra sel, depolarisasi ion, membran sel kehilangan gradient listrik, pelepasan glutamate berlebih-lebihan, eksitotoksisitas dan kerusakan sel-sel neuron. Kerusakan sel neuron secara massif setelah iskemia menyebabkan disrupsi struktur jaringan saraf yang ditandai dengan penurunan jumlah sinaps, jumlah vesikel sinaps serta degenerasi kualitas dendrit sprouting (Chervyakov et al., 2015). Jalur transkallosal juga mengalami kerusakan mengakibatkan sel neuron akan kehilangan kontak dengan neuron homolog pada hemisfer kontralesi (Lefaucheur et al., 2014). Penelitian hewan coba memperlihatkan bahwa disrupsi jalur transkallosal menyebabkan peningkatan eksitabilitas sel neuron kontralesi dan sebaliknya inhibisi pada wilayah ipsilesi. Hal ini dikaitkan dengan prognosis luaran klinis buruk (Hara, 2015).

Inisiasi plastisitas sejalan dengan peningkatan eksitabilitas sel-sel saraf. Aktifitas neuron terutama ditentukan oleh sifat eksitabilitas sinaps glutamatergik. Pada fase awal kelahiran, hubungan sinaptik bersifat '*silent synaps*', imatur dan belum mampu menghantarkan transmisi post-sinaptik. Komposisi reseptor glutamatergik pada silent sinaps ini didominasi oleh reseptor ionotropik NMDA (N-methyl-D-Aspartam). Aktivasi reseptor NMDA ini membutuhkan potensial aksi dengan ambang yang lebih tinggi dibandingkan reseptor ionotropik glutamate AMPA agar dapat menyingkirkan blokade ion Mg<sup>2+</sup> pada kanal ionnya (Di Filippo et al., 2008).

Lebih lanjut aktifitas neuron menyebabkan terjadinya dua perubahan pada sinaps glutamatergik ini, yaitu perubahan fisiologis yang mengubah fungsi hubungan sinaptik serta perubahan morfologis yang akan mengubah struktur

sinaptik itu sendiri. Perubahan-perubahan ini secara gradual mempengaruhi komposisi reseptor glutamatergik pada permukaan sel saraf post-sinaptik dan pada akhirnya mempengaruhi maturasi serta fungsi hubungan sinaptik.

Perubahan hubungan sinaptik glutamatergik dapat terjadi melalui tiga mekanisme, yaitu 1) perubahan silent sinaps menjadi 'functional sinaps', 2) penyisipan (insersi) reseptor AMPA ke membran sel saraf post-sinaptik untuk penguatan potensial aksi dan sinaps serta 3) perkembangan maturasi subkelas reseptor NMDA dan AMPA. Perubahan *silent sinaps* menjadi fungsional terjadi setelah ada stimulus sensorik. Prinsip bangkitan potensial aksi yang bersifat 'all or none' juga memainkan peranan penting pada proses perubahan fungsi sinaps yaitu stimulus sensorik yang tidak mencapai ambang batas tidak akan menimbulkan potensial aksi sama sekali. Di lain pihak, stimulus sensorik yang diberikan secara terus menerus mampu mengamplifikasi jumlah arus listrik yang diterima oleh sel saraf pre-sinaptik sehingga meningkatkan jumlah pelepasan neurotransmitter glutamate ke celah sinaptik. Peningkatan konsentrasi glutamate tersebut memfasilitasi peningkatan mobilisasi ion natrium ke dalam sel, meningkatkan konduktans aliran listrik pada permukaan membran sel dan melepas blokade ion  $Mg^{2+}$  pada celah kanal reseptor NMDA. Pelepasan blokade ion  $Mg^{2+}$  dari celah kanal reseptor NMDA menyebabkan ion Kalsium dapat bergerak bebas masuk ke dalam sitoplasma sel saraf post-sinaptik. Rangkaian proses ini selanjutnya memfasilitasi terjadinya tahap berikut yaitu penyisipan reseptor AMPA pada permukaan membran sel saraf post-sinaptik.

Penyisipan reseptor AMPA pada membran sel saraf post-sinaptik secara langsung menyebabkan peningkatan jumlah reseptor AMPA sehingga terjadi



perubahan komposisi reseptor ionotropik glutamatergik pada membran sel dan secara tidak langsung menyebabkan peningkatan influx ion natrium ke dalam sel. Perubahan komposisi ini pada akhirnya memicu perubahan eksitabilitas sel saraf terhadap stimulus sensorik yang diberikan. Mekanisme penyisipan ini terjadi melalui 2 tahap yaitu tahap awal (*early stage*) dan tahap lanjut (*late stage*).

*Early stage* diinisiasi oleh peningkatan konsentrasi ion kalsium intrasel yang mengaktivasi sintesis beberapa jenis protein dalam sel termasuk protein Ca-Calmodulin-M-Kinase II (CaMKII) yang berperan pada mobilisasi reseptor AMPA yang berada dibawah permukaan membran sel untuk disisipkan pada membran sel. Seperti yang telah disinggung sebelumnya, penyisipan ini meningkatkan jumlah reseptor AMPA pada membran sel. Peningkatan jumlah reseptor AMPA ini menyebabkan membran sel saraf menjadi lebih permeabel terhadap ion natrium dan ion kalsium (melalui reseptor NMDA) sehingga memicu peningkatan ion kalsium intra sel lebih lanjut. *Late stage* terjadi setelah fase ini.

*Late stage* melibatkan peran gen. Peningkatan ion kalsium intrasel post-sinaptik lebih lanjut juga memicu pembentukan protein yang bertanggung jawab terhadap fungsi gen-gen pengatur reseptor AMPA yaitu CREB. CREB bertanggung jawab terhadap peningkatan mobilisasi reseptor AMPA ke permukaan membran sel.

Perkembangan maturasi subkelas reseptor NMDA dan AMPA memberi kontribusi tersendiri terhadap perubahan eksitabilitas sinaps glutamatergik. Reseptor NMDA terdiri dari subkelas NR1-NR2A. Kedua jenis subkelas

reseptor ini terutama ditemukan pada silent sinaps. Pada fase awal kelahiran, terjadi perubahan komposisi jenis subkelas reseptor tersebut yang ditandai dengan pemangkasan jumlah silent sinaps diikuti dengan pengurangan jumlah reseptor NR2A. Penguatan sinaps akibat bertambahnya jumlah reseptor AMPA setelah proses insersi terjadi, menyebabkan bertambahnya jumlah reseptor NMDA subkelas NR2B. Reseptor NR2B meningkatkan efikasi reseptor glutamatergik dengan memangkas jalur transmisi sinaptik, meningkatkan resolusi temporal sinyal listrik dan memicu penguatan hubungan sinaptik. Seiring dengan perubahan pada reseptor NMDA tersebut, juga terjadi perubahan pada subkelas reseptor AMPA. Reseptor AMPA memiliki 4 subkelas GluR1-4. Dari ke empat subkelas ini, GluR2 akan mengalami proses perubahan struktur membuatnya menjadi lebih permeable terhadap ion kalsium.

Faktor lain yang mempengaruhi eksitabilitas sinaps glutamatergik ini adalah perubahan morfologis yang terjadi pada dendrit dan tonjolannya. Pada fase awal kelahiran, tonjolan dendrit masih rapuh dan sangat mobil. Hal ini membuat tonjolan tersebut rentan mengalami perubahan morfologis. Perubahan ini dapat berupa pertumbuhan tonjolan dendrit baru, pelemahan hingga pemangkasan tonjolan dendrit bahkan dendrit itu sendiri yang tidak fungsional atau perubahan struktur akson. Keseluruhan rangkaian perubahan fungsi dan morfologis yang terjadi pada sinaps glutamatergik ini pada akhirnya mempengaruhi eksitabilitas sinaptik.

## **ii. Tahap sub akut: Induksi dan Ekspresi Plastisitas**

Pembentukan sinaps berlangsung dengan cepat dan kualitas kekuatan hubungan sinaptik yang terbentuk sangat bergantung pada aktivitas yang terjadi pada sinaps tersebut. Rangkaian perubahan yang terjadi pada sinaps dapat terjadi dalam bentuk penguatan sinaps atau Long-term potentiation/LTP adalah perubahan yang terjadi pada efikasi hubungan sinaptik melibatkan perubahan pada pertumbuhan tonjolan dendrit serta perubahan eksitabilitas sel saraf post-sinaptik. Penguatan hubungan sinaptik yang berlangsung secara terus menerus menyebabkan terjadinya potensiasi jangka panjang yang berperan penting pada proses pembelajaran serta memori. Penguatan hubungan sinaptik berpijak pada Hukum Hebb. Hukum Hebb atau Hebbian theory menyebutkan bahwa pada awalnya, sinaps dibentuk secara random dan tidak beraturan. Hubungan sinaps yang sesuai akan mengalami penguatan (LTP) sedangkan yang tidak sesuai akan melemah hingga hilang (LTD). Menyokong teori ini, sinaps glutamatergik yang menginervasi sel saraf post-sinaptik tunggal biasanya ditemukan dalam jumlah banyak dan lemah namun akan menjadi kuat atau bahkan semakin melemah seiring waktu. Pemangkasan jumlah sinaps serta perbaikan kualitas hubungan sinaps seperti ini tidak hanya terjadi pada sinaps glutamatergik namun dapat juga dijumpai pada sinaps inhibitorik serta pada neuromuscular junction.

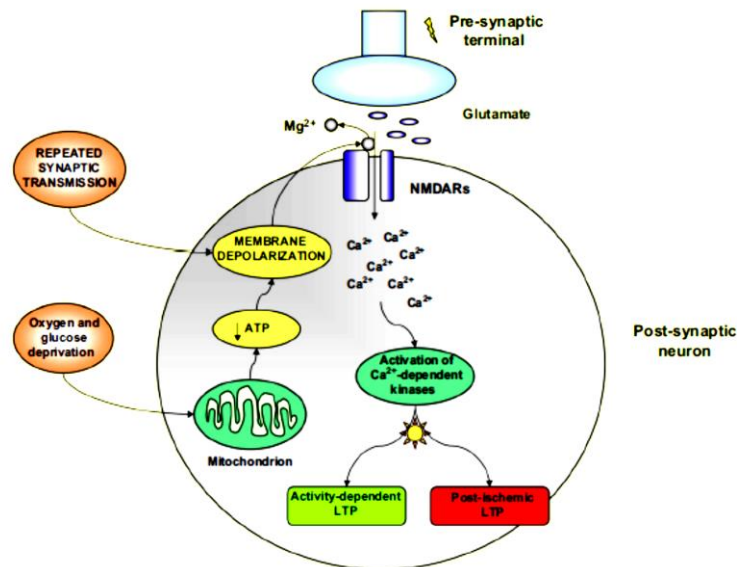
3 (tiga) tahap plastisitas sinaps dengan potensiasi jangka panjang atau LTP mencakup fase induksi, ekspresi dan maintenance. Plastisitas sinaps diinisiasi dengan fase induksi pada sel saraf post-sinaptik dan membutuhkan keterlibatan ion kalsium dalam sel. Peningkatan ion kalsium intra sel menyebabkan terjadinya peningkatan aktivasi reseptor glutamatergik dan meningkatkan eksitabilitas sel

saraf. Pada dasarnya proses induksi sinaps dipengaruhi oleh tiga faktor utama yaitu spesifitas input, keterhubungan (associativity) dan kooperativitas sel saraf.

Spesifitas input mewakili selektifitas potensiasi sinaptik dimana hanya sinaps yang terstimulasi yang akan mengalami potensiasi. Input listrik akan berjalan menuju tonjolan dendrit tertentu kemudian akan membangkitkan potensiasi hanya pada hubungan sinaps pada tonjolan dendrit tersebut. Keterhubungan satu sel saraf dengan sel saraf lainnya saat input tiba pada tonjolan dendrit juga mempengaruhi proses induksi LTP. Input yang lemah tidak cukup kuat untuk membangkitkan potensiasi post sinaptik. Jika hal ini terjadi, maka stimulasi yang lebih kuat dari input lain-lah yang akan membangkitkan potensiasi tersebut. Faktor lain yang mempengaruhi proses induksi LTP adalah kooperatifitas atau kerjasama antar sinaps. Sebuah input lemah tidak akan sanggup membangkitkan potensiasi post sinaptik, namun sumasi dari beberapa input lemah pada akhirnya dapat menimbulkan potensiasi tersebut.

Setelah terjadi induksi akan segera dilanjutkan dengan fase ekspresi LTP yang secara cepat (dalam hitungan detik hingga menit). Inisiasi ekspresi LTP seringkali tidak bertahan lama dan akan menghilang dalam waktu beberapa jam saja. Ekspresi LTP ditandai oleh perubahan 'silent sinaps' menjadi sinaps fungsional dan terjadi peningkatan eksitabilitas sel saraf. Dibutuhkan stimulus input persisten untuk mempertahankan ekspresi LTP. Ekspresi LTP difasilitasi oleh peningkatan influx ion kalsium ke dalam sitoplasma sel saraf post sinaptik, terjadi melalui 3 mekanisme (Gambar 2), yaitu pertama aktivasi CaMKII yang memediasi insersi reseptor AMPA ke permukaan membran sel saraf post-sinaptik. Kedua, aktivasi protein kinase lainnya yang berperan pada proses fosforilase protein precursor reseptor AMPA berakibat terjadinya peningkatan

eksitabilitas sinaps. Ketiga, melalui mekanisme transmisi input secara retrograde dari sel saraf post-sinaptik kembali ke pre-sinaptik sehingga memicu peningkatan pelepasan transmitter ke celah sinaps. Ekspresi LTP pada akhirnya menyebabkan terjadinya perubahan pada ekspresi gen dan pertumbuhan sinaptik yang fungsional.



**Gambar 2.** Potensiasi jangka panjang fisiologi (LTP) (Chervyakov et al., 2015)

Tahap selanjutnya adalah proses pemeliharaan hubungan sinaptik atau dikenal dengan maintenance LTP. Pemeliharaan LTP terjadi sebagai akibat dari kerja CaMKII yang teraktivasi secara permanen oleh autophosphorilasi protein T286 mengakibatkan cross-linking reseptor NMDA. Pemeliharaan LTP juga terjadi akibat keseimbangan aktivitas protein kinase dan calcineurin yang selanjutnya mengaktivasi protein CREB 1 regulator untuk pertumbuhan sinaps.

Pemetaan ulang wilayah sensorik kortikal dapat berlangsung sendiri karena struktur spatiotemporal dari impuls yang diterima oleh sel saraf. Hal ini berarti bahwa lokasi dan waktu input sangat penting untuk pemetaan dalam sistem sensorik. Sebuah

studi dilakukan untuk melihat apakah terjadi perubahan pemetaan korteks sensorik pada seorang anak dengan menggunakan permainan game Mario selama 2 bulan untuk durasi minimal 30 menit setiap sesi. Seiring waktu, setiap anak menjadi lebih baik dalam bermain game. Ketika dipetakan, peta sensorik menjadi berbeda dari yang sebelumnya. Hal ini menunjukkan bahwa selama periode waktu, peta dapat dibuat dari stimulus lokal dan kemudian diubah oleh perbedaan stimulus yang diterima secara persisten.

Pemetaan sistem motorik lebih kompleks dibandingkan dengan pemetaan pada sistem sensorik. Hal ini disebabkan oleh karena sistem motorik input tidak hanya dari satu jalur tetapi juga menerima input dari umpan balik yang dilakukan oleh batang otak, serebellum dan medulla spinalis. Untuk satu gerakan motorik yang merupakan hasil kolaborasi antara beberapa komponen tersebut, sehingga gangguan input yang terjadi pada salah satu komponen tersebut dapat mempengaruhi pemetaan otak.

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

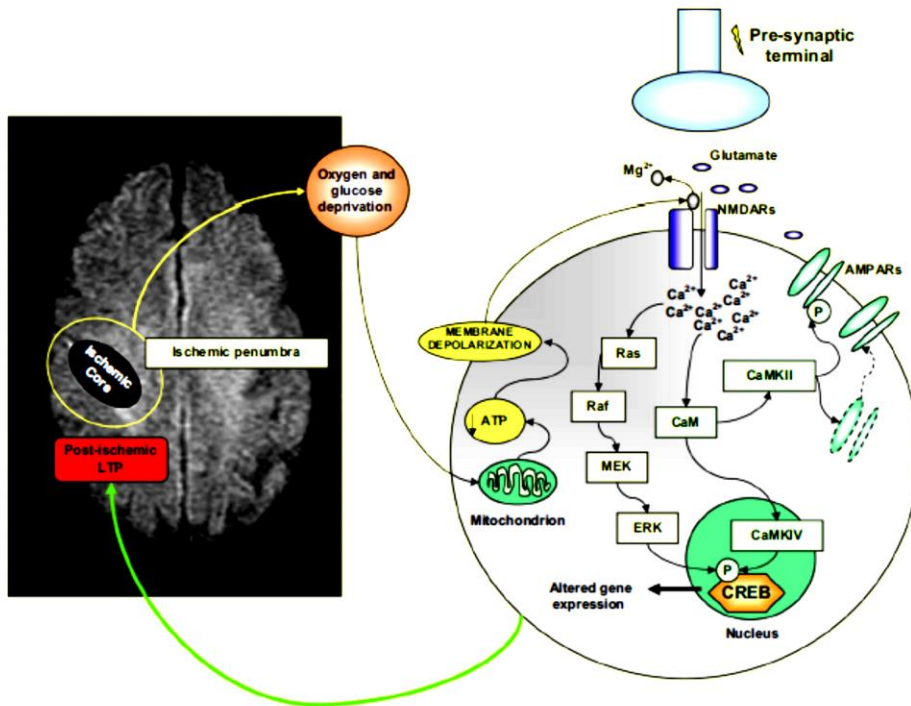
Neuroplastisitas setelah stroke diaktifkan oleh sirkuit struktural dan fungsional baru yang terbentuk melalui pemetaan ulang kortikal. Stroke terjadi ketika tidak ada aliran darah yang cukup ke otak, menyebabkan kerusakan sel saraf. Jaringan yang mengelilingi infark telah mengurangi aliran darah dan disebut penumbra. Meskipun dendrit di penumbra telah rusak karena stroke, mereka dapat memulihkan selama pemulihan aliran darah (reperfusi) jika dilakukan dalam beberapa jam sampai beberapa hari dari stroke akibat sensitivitas waktu. Karena reperfusi dalam korteks

peri-infark (ditemukan di sebelah infark), dapat membantu dengan renovasi aktif secara struktural dan fungsional setelah stroke.

### ***iii. Tahap Pletau: Adaptasi dan Pemeliharaan***

Pemetaan kembali kortikal bergantung pada aktivitas sel saraf kortek dan bersifat kompetitif. Wilayah peri-infark yang memiliki sirkuit buruk bersaing dengan jaringan sehat untuk pemetaan kortikal. Sebuah studi in vivo oleh Murphy dilakukan dengan menggunakan tikus untuk membantu mengidentifikasi urutan dan kinetika remapping kortikal peri-infark setelah stroke. Hasil penelitian menunjukkan bahwa delapan minggu setelah stroke tungkai depan tikus yang sehat dapat segera menyampaikan sinyal sensorik ditingkatkan ke korteks motor, yang mengakibatkan remapping fungsi sensorik. Peta korteks motorik pada tikus yang mengalami stroke menyebar lebih jauh dari korteks motor daripada kontrol. Ini berarti bahwa pemulihan fungsi sensorimotor setelah stroke dan korteks renovasi menunjukkan perubahan dalam penyebaran temporal dan spasial informasi sensorik.

Dari gambar 3 terlihat bahwa inisiasi LTP post iskemia sangat bergantung pada keutuhan morfologi dan fungsi sel neuro pre-sinaptik termasuk regulasi molekuler di akson terminal. Setelah iskemia, kegagalan produksi ATP akan merusak kerja sistem pompam Na/K ATP-ase dan membuat sel-sel neuron menjadi terdepolarisasi (anoxic depolarization). Depolarisasi ini memicu pelepasan neurotransmitter glutamatergik secara berlebihan ke ruang celah sinaptik dan meningkatkan influx ion kalsium ke dalam sel. Peningkatan kadar kalsium dalam sel berubah sebagai mesenjer kedua (CaModulin/CaM) dan ketiga (CaModulin kinase II/CaMK II) yang selanjutnya akan mengaktivasi reseptor glutamate AMPA lebih lanjut dan meningkatkan eksitabilitas sel-sel neuron.



**Gambar 3.** Post-iskemik LTP pada daerah penumbra iskemik (Di Filippo et al., 2008)

### B. Kemampuan fungsional motorik setelah iskemia

Koordinasi kemampuan motorik diatur oleh kerja sinergis korteks otak, traktus piramidalis batang otak, serebelum serta jaras-jaras asendens, desendens dan asosiasi yang terlibat. Modulasi dan regulasi ritmis motorik bilateral dihubungkan oleh jaras transkalosal yang menghubungkan hemisfer otak kanan dan kiri. Disrupsi salah satu struktur ini akan berpengaruh terhadap kemampuan fungsional motorik.

Keterampilan motorik fungsional didapatkan melalui stimulus yang dilakukan berulang dan, sekali diperoleh, bertahan lama setelah latihan dihentikan. Stimulus tersebut dapat melalui aktivasi secara intrakranial atau secara tidak langsung dengan pemberian latihan motorik. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa dalam kondisi fisiologis, pembelajaran motorik menginduksi peningkatan efektivitas sinapsis di korteks motorik primer dan akan tetap dipertahankan. Namun,



bagaimana pembelajaran motorik mempengaruhi sirkuit saraf pada tingkat sinapsis individu dan bagaimana hubungan sinaptik tersebut dapat bertahan lama memori tetap tidak diketahui secara pasti. Satu penelitian pada tikus coba memperlihatkan bahwa koneksi sinaptik di otak tikus terbentuk secara cepat menanggapi pembelajaran motorik yang diberikan.

Latihan motorik yang diberikan pada tungkai depan tikus coba tersebut mencapai tugas memperlihatkan (dalam waktu satu jam) pembentukan tonjolan dendritik post-synaptik pada sel saraf piramidal di korteks motorik kontralateral. Tonjolan dendrit yang baru diinduksi selama latihan motorik akan menjadi stabil selama pelatihan berikutnya dan bertahan lama setelah pelatihan berhenti. Lebih lanjut lagi, latihan motorik yang diberikan namun belum pernah dilakukan sebelumnya mendorong pembentukan tonjolan dendritik baru pada usia dewasa (Nudo, 2003).

Setelah iskemia, terjadi perubahan morfologi dan fungsi sel-sel neuron. Juga terjadi perubahan sinaptik antar sel. Jika iskemia melibatkan area motorik korteks serebral, maka akan terjadi perubahan transmisi listrik dalam dua arah, vertikal dan horizontal. Secara vertikal, perubahan transmisi listrik melibatkan struktur korteks-subkortikal. Hubungan sinaptik yang putus pada daerah inti iskemik akan menguatkan hubungan sinaptik kortek-subkortikal pada daerah penumbra iskemik. Secara horizontal, iskemia menyebabkan kerusakan pada jalur transkalosal serta modulasi bihemisferik menjadi tidak seimbang. Pada sisi ipsilesi terjadi inhibisi aktivitas sel-sel neuron korteks motorik sebaliknya sel-sel neuron kontralesi akan mengalami hipereksitabilitas (Hara, 2015). Hal ini memberikan manifestasi klinis kelemahan motorik kontralateral dan gerakan kompensasi tangkas canggung ipsilateral.

Pada fase akut, mekanisme kompensasi motorik ini dapat dianggap sebagai hal yang menguntungkan karena membantu proses pemulihan. Namun pada fase lanjut, aktivasi hubungan sinaptik ke wilayah motorik sekunder (M2) dan pre-motorik ipsilesi harus menjadi target terapi. Pada satu penelitian yang dilakukan pada manusia dengan menggunakan functional-MRI (fMRI), memperlihatkan seberapa besar pemulihan fungsional motorik setelah periode iskemia berhubungan dengan derajat preservasi dan restorasi traktus kortikospinalis ipsilesi dikombinasikan dengan sinkronisasi sinyal inter-hemisfer (Hara, 2015).

### **Pengukuran kemampuan motorik fungsional**

Kemampuan fungsional motorik merupakan cerminan dari kondisi fisiologis system neuromuskuloskeletal seseorang. Kemampuan ini merupakan gabungan dari faktor kekuatan, kelentukan, daya ledak dan daya tahan otot. Pada beberapa studi system motorik setelah stroke iskemik, kemampuan fungsional motorik umumnya diukur dengan beberapa metode yang tidak terlalu sulit dilakukan oleh pasien. Metode tersebut antara lain:

#### ***i. Penilaian Fugl-Meyer (FMA)***

Fugl-Meyer Assessment (FMA) adalah indeks yang digunakan untuk menilai derajat gangguan motorik setelah stroke. Skala ini pertama kali diusulkan oleh Axel Fugl-Meyer dan rekan-rekannya sebagai tes penilaian standar untuk pemulihan pasca stroke dalam makalah mereka berjudul Pasien hemiplegia pasca stroke: Metode untuk evaluasi kinerja fisik (David J. Gladstone et al., 2002). Saat ini, metode penilaian inilah digunakan secara luas untuk penilaian klinis kemampuan fungsional motorik. Skor Penilaian Fugl-Meyer telah diuji beberapa kali, dan terbukti memiliki konsistensi, responsivitas dan akurasi yang sangat baik. Skor maksimum

yang mungkin dalam skala Fugl-Meyer adalah 226, yang sesuai dengan pemulihan sensorik motorik penuh. Perbedaan minimal klinis penting dari skala penilaian Fugl-Meyer adalah 6 untuk anggota badan bagian bawah pada stroke kronis dan 9-10 untuk ekstremitas atas pada stroke sub-akut.

Skala Penilaian Fugl-Meyer adalah skala ordinal yang memiliki 3 poin untuk setiap item. Skor nol diberikan untuk item jika subjek tidak dapat melakukan tugas. Skor 1 diberikan saat tugas dilakukan secara parsial dan skor 2 diberikan saat tugas dilakukan sepenuhnya. Namun, aktivitas refleks diukur dengan menggunakan 2 poin saja, dengan skor 0 atau 2 untuk absen dan adanya refleks. Lima domain yang dinilai oleh skala Fugl-Meyer adalah:

1. Fungsi motorik (Skor maksimum pada ekstremitas atas = 66; Skor maksimum pada tungkai bawah = 34)
2. Fungsi sensorik (skor maksimum = 24)
3. Keseimbangan (skor maksimum = 14)
4. Rentang gerak sendi (skor maksimum = 44)
5. Nyeri sendi (skor maksimum = 44)

Skor total maksimum yang dapat diperoleh dalam penilaian Fugl Meyer adalah 226, meskipun merupakan praktik umum untuk menilai semua domain secara terpisah. Penilaian FMA ini dapat diselesaikan dalam waktu sekitar 40 menit. Untuk melakukan tes pemeriksa membutuhkan bola tenis, wadah berbentuk bola kecil dan palu lutut.

Kelemahan dari metode ini adalah membutuhkan peralatan tambahan (misalnya bola tenis) dan harus dilakukan oleh seorang terapis terlatih (Occupational Terapis atau Fisioterapis).

## **ii. *The Stroke Rehabilitation of Movement Assessment (STREAM)***

Penilaian *The Stroke Rehabilitation of Movement Assessment (STREAM)* adalah penilaian pergerakan volunter dan mobilitas dasar yang relatif baru. STREAM terdiri dari 30 item dengan 3 subskala pengukuran tes yang melibatkan gerakan ekstremitas superior dan inferior, dan item mobilitas dasar. Metode ini merupakan penilaian gerakan klinis volunteer dan mobilitas umum (bergulir, menjembatani, duduk tegak, berdiri, melangkah, berjalan dan menaiki tangga) setelah terkena stroke. Bagian gerakan volunter dari penilaian ini diukur menggunakan skala ordinal 3 titik (0: tidak dapat dilakukan, 1: kinerja parsial, dan 2: kinerja lengkap) dan bagian mobilitas asesmen menggunakan skala ordinal 4 titik (0: tidak dapat, 1: sebagian, 2: lengkap dengan bantuan, 3: lengkap tanpa bantuan). Skor maksimum yang bisa diterima di STREAM adalah 70 (20 untuk setiap skor tungkai dan 30 untuk skor mobilitas). Semakin tinggi nilai, pergerakan dan mobilitas yang lebih baik tersedia untuk skor individu (Daley et al., 1999). Detail penilaian pada lampiran 1.

Keuntungan dari penilaian ini adalah dapat dilakukan dalam waktu yang relative lebih cepat yaitu sekitar 15 menit jika dibandingkan dengan metode penilaian lainnya. Penilaian ini juga sederhana dan tidak membutuhkan peralatan tambahan untuk melakukannya. *Ceiling effect* merupakan kelemahan dari metode penilaian ini sehingga meningkatkan kekhawatiran tentang sensitivitas alat ini untuk menangkap perubahan kecil pada pasien.

## **C. Teknologi stimulasi magnetis intrakranial berulang (*repetitive-Transcranial magnetic stimulation/rTMS*).**

Penggunaan coil elektroda khusus yang dapat menginduksi gelombang listrik pada korteks serebral manusia pertama kali diperkenalkan pada tahun 1985 oleh Barker dkk. Setahun kemudian penggunaan teknologi stimulator saraf non-invasif seperti

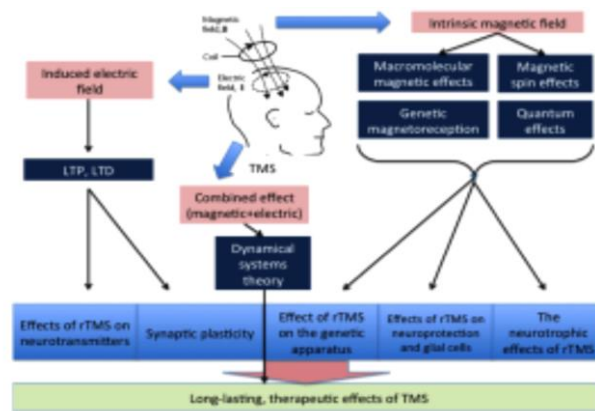
stimulator listrik dan magnetik (electrical stimulator dan transcranial magnetic stimulator/TMS) sebagai alat bantu yang memanfaatkan sifat plastis sinaptik mulai diperkenalkan dan mengalami kemajuan pesat. Khusus pada TMS, teknologi ini menstimulasi aliran listrik dengan menggunakan medan magnet yang digosok dengan cepat dan berlawanan arah (Chervyakov et al., 2015).

TMS menggunakan aplikasi frekuensi rendah (< 1Hz) dan frekuensi tinggi (> 5Hz). Frekuensi rendah akan menurunkan tingkat eksitabilitas sementara frekuensi tinggi akan meningkatkan eksitabilitas sinaps. Respon terhadap stimulasi tunggal TMS bergantung pada area otak yang terstimulasi. Sebagai contoh stimulasi pada korteks motorik menyebabkan kontraksi otot ekstremitas, sedangkan stimulasi pada wilayah korteks visual primer akan menginduksi sensasi penglihatan kilatan cahaya pada subjek dengan mata tertutup(Lefaucheur et al., 2014).

Sepuluh tahun kemudian, satu teknik TMS yang dikenal dengan stimulasi transkraniat berulag atau repetitive-TMS/rTMS diperkenalkan penggunaannya secara luas pada kasus-kasus neurologis (Chervyakov et al., 2015). Ada dua regimen rTMS utama yang paling sering digunakan yaitu rTMS frekuensi rendah yaitu stimulasi magnetis yang bersifat inhibis dengan menggunakan frekuensi lebih rendah dari 1 Hz (Meng and Song, 2017) serta stimulasi gelombang tinggi dengan frekuensi lebih dari 5Hz yang dapat meningkatkan eksitabilitas korteks (Li et al., 2016)S.

Teknologi TMS mempengaruhi plastisitas sinaps melalui beberapa jalur termasuk menginduksi peningkatan pelepasan neurotransmitter misalnya dopamine, menstimulasi pertumbuhan sel-sel glia dan mencegah terjadinya kematian sel saraf (Gambar 4). Penggunaan rTMS jangka panjang memicu perubahan morfologi sel

saraf berupa pertumbuhan dendrit beserta tonjolannya, menginduksi LTP dan mengubah perangkat gen sel-saraf.



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

#### D. Pengaruh stimulasi rTMS terhadap kadar BDNF dan kemampuan fungsional motorik setelah iskemia

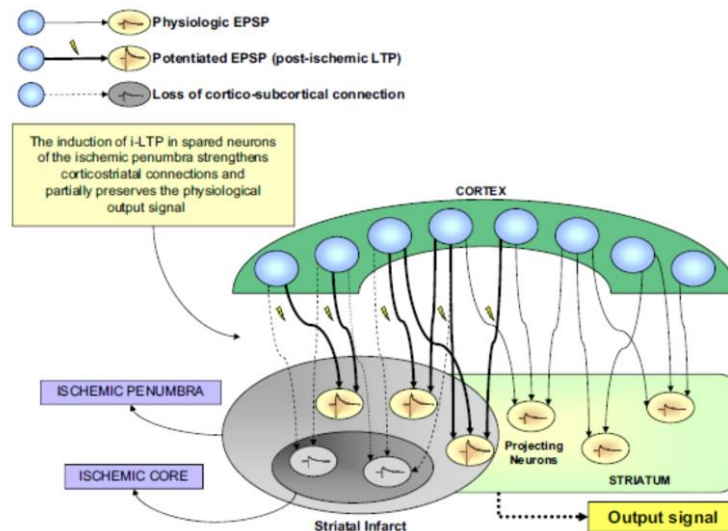
Untuk remodeling dan rekrutmen area setelah iskemia, terdapat tiga bentuk reorganisasi utama telah dijelaskan: (1) meningkatkan eksitabilitas kortikal di daerah korteks jauh dari, tapi masih terhubung ke inti stroke; (2) mengurangi aktivitas lateralisasi; dan (3) modifikasi somatotopi di dalam daerah korteks yang utuh (Hara, 2015).

##### a. Teori Neural Network dari Hebbian

Pemulihan spontan kemampuan fungsional motorik setelah iskemia dapat terjadi karena fungsi sel-sel neuron pada daerah penumbra iskemik terselamatkan oleh mekanisme reperfusi kolateral. Pemulihan ini tidak dapat dilepaskan dari kemampuan jaringan otak untuk beradaptasi terhadap perubahan situasi yang terjadi, yang dikenal dengan sifat plastis otak. Sifat plastis ini ditunjang oleh kemampuan neurogenesis, pembentukan hubungan sinaps baru serta

neovaskularisasi. Teori dasar plastisitas jaringan otak merujuk pada teori Hebbian. Diperkenalkan oleh Donald Hebb dalam bukunya *The Organization of Behavior* tahun 1949, adalah teori dalam neurosains yang mengemukakan penjelasan untuk adaptasi neuron di otak selama proses pembelajaran. Teori ini secara umum menggambarkan mekanisme dasar plastisitas sinaptik, di mana peningkatan efikasi sinaptik muncul dari stimulasi sel berulang yang berulang kali dan berulang dari sel postsynaptic. Bahwa setiap dua sel atau sistem sel yang berulang kali aktif pada saat bersamaan akan cenderung 'terkait', sehingga aktivitas dalam satu memfasilitasi aktivitas di sisi lain. Ketika satu sel neuron pertama secara berulang kali membantustimulasi sel kedua, maka akson sel pertama mengembangkan knop sinaptik (atau memperbesarnya jika sudah ada) dalam kontak dengan soma sel kedua. Adaptasi ini sejalan dengan kualitas dan kuantitas stimulus yang diberikan.

Pada stroke iskemik, sel-sel neuron pada daerah inti iskemik mati tetapi sel-sel neuron disekitar penumbra iskemik masih dapat berfungsi. Sel-sel inilah yang akan mengambil alih fungsi dari neuron yang mati dengan membentuk jaringan sinaptik baru baik secara vertikal kortikal-subkortikal (Gambar 5) maupun secara horizontal.



**Gambar 5** Pemulihan hubungan sinaptik kortikal-subkortikal pada wilayah penumbra iskemik (Di Filippo et al., 2008)

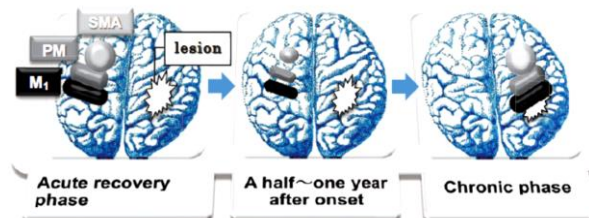
Menurut teori saat ini, efek rTMS adalah terutama ditentukan oleh kombinasi spesifik stimulasi frekuensi dan intensitas yang digunakan (Chervyakov et al., 2015). Sebagai respons terhadap rTMS, rangsangan neuronal berubah karena pergeseran keseimbangan ionik di sekitar populasi neuron yang dirangsang (Kuwabara et al., 2002); pergeseran ini bermanifestasi sebagai plastisitas sinaptik yang berubah. Sebagian besar peneliti percaya efek rTMS yang tahan lama dan efeknya stimulasi magnetik pada proses yang dijelaskan di atas berhubungan dengan dua fenomena: jangka panjang potensiasi (LTP) dan jangka panjang depresi (LTD; Hoogendam et al., 2010).

#### **b. Teori kompetisi interhemisfer dan re-organisasi kortikal**

Re-organisasi korteks serebral pertamakali didengungkan oleh Merzenich pada tahun 1986. Merzenich telah berkolaborasi dalam berbagai penelitian yang meneliti plastisitas otak. Pada dasarnya Merzenich membantu mengidentifikasi dua periode plastisitas otak yang berbeda: Periode Kritis dan



periode Plastisitas Dewasa. Periode Kritis Bayi adalah ketika otak anak membentuk proses saraf untuk rangsangan yang dipaparkannya. Periode Plastisitas Dewasa adalah ketika otak memurnikan proses sarafnya karena menguasai berbagai tugas.



**Gambar 6** Re-organisasi kortikal pada hemiparesis (Hara, 2015)

Pemetaan ulang wilayah sensorik kortikal dapat berlangsung sendiri karena struktur spatiotemporal dari impuls yang diterima oleh sel saraf. Hal ini berarti bahwa lokasi dan waktu input sangat penting untuk pemetaan dalam sistem sensorik. Sebuah studi dilakukan untuk melihat apakah terjadi perubahan pemetaan korteks sensorik pada seorang anak dengan menggunakan permainan game Mario selama 2 bulan untuk durasi minimal 30 menit setiap sesi. Seiring waktu, setiap anak menjadi lebih baik dalam bermain game. Ketika dipetakan, peta sensorik menjadi berbeda dari yang sebelumnya. Hal ini menunjukkan bahwa selama periode waktu, peta dapat dibuat dari stimulus lokal dan kemudian diubah oleh perbedaan stimulus yang diterima secara persisten.

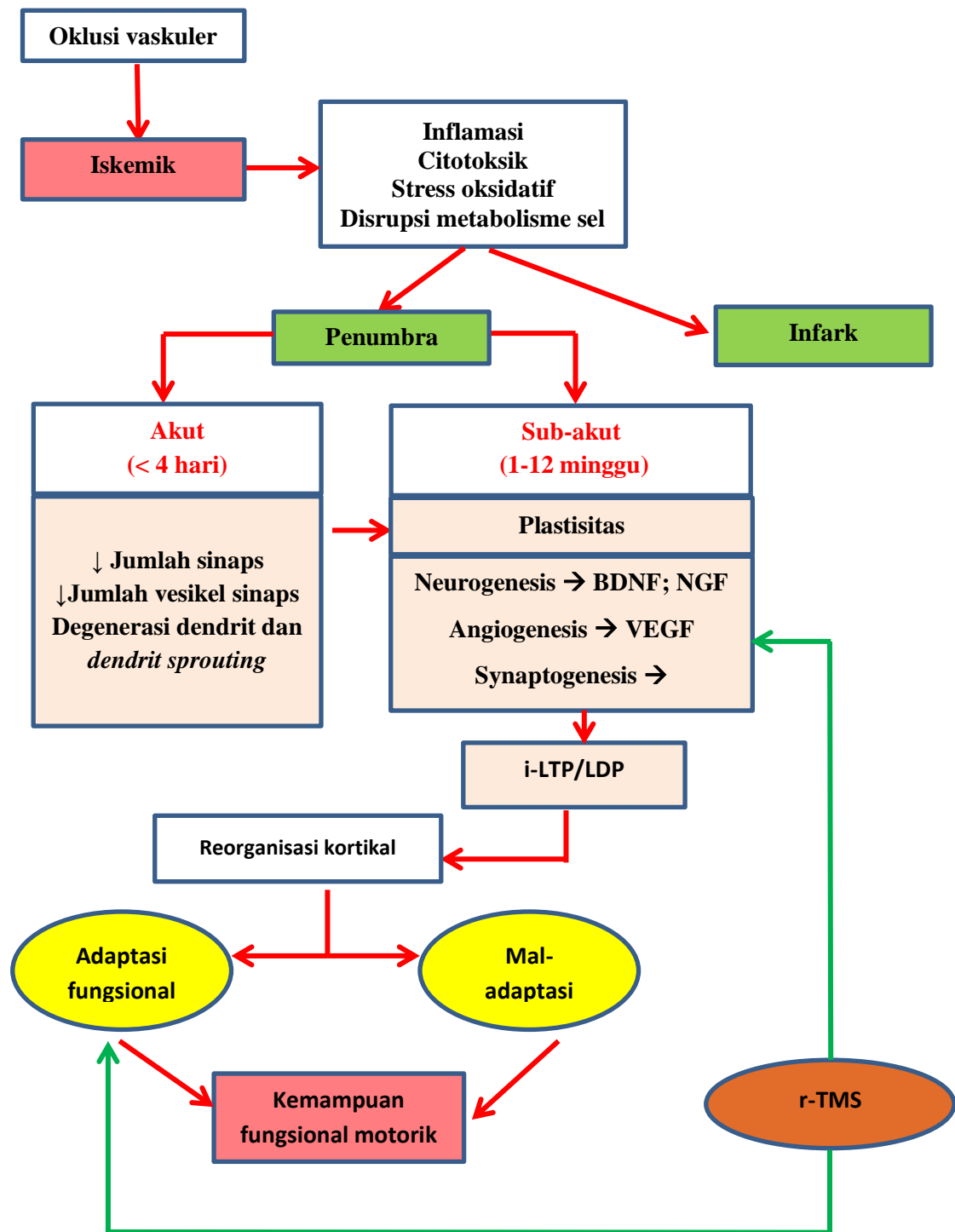
Pemetaan sistem motorik lebih kompleks dibandingkan dengan pemetaan pada system sensorik Hal ini disebabkan oleh karena system motorik input tidak hanya dari satu jalur tetapi juga menerima input dari umpan balik yang dilakukan oleh batang otak, serebellum dan medulla spinalis. Untuk satu gerakan motorik yang merupakan hasil kolaborasi antara beberapa

komponen tersebut, sehingga gangguan input yang terjadi pada salah satu komponen tersebut dapat mempengaruhi pemetaan otak.

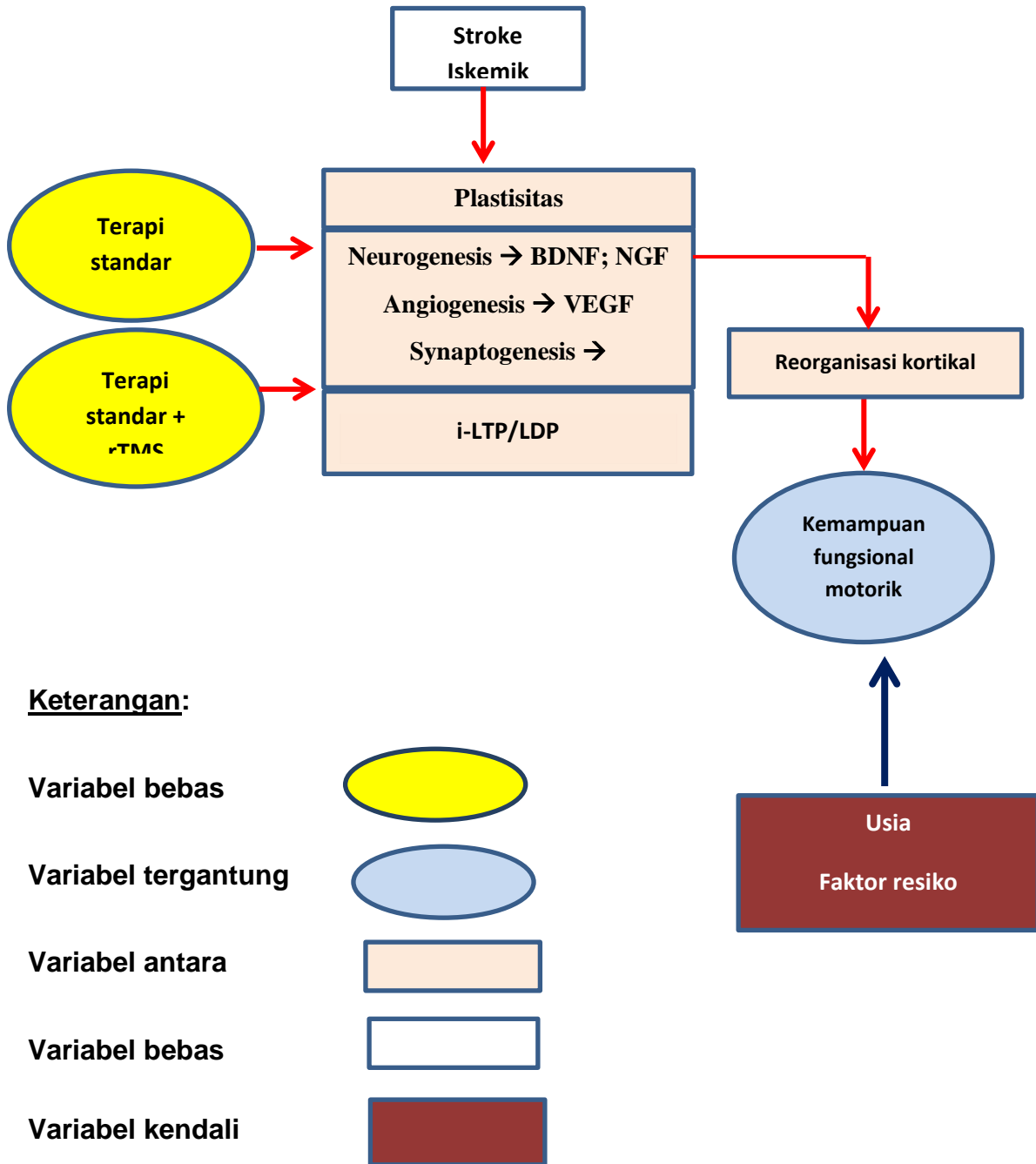
Mekanisme yang terlibat dalam pemulihan stroke berhubungan dengan plastisitas otak yang didasarkan pada perubahan struktural dan fungsional sirkuit otak yang memiliki hubungan fungsional dekat dengan wilayah sirkuit stroke.

Neuroplastisitas setelah stroke diaktifkan oleh sirkuit struktural dan fungsional baru yang terbentuk melalui pemetaan ulang kortikal. Stroke terjadi ketika tidak ada aliran darah yang cukup ke otak, menyebabkan kerusakan sel saraf. Jaringan yang mengelilingi infark telah mengurangi aliran darah dan disebut penumbra. Meskipun dendrit di penumbra telah rusak karena stroke, mereka dapat memulihkan selama pemulihan aliran darah (reperfusi) jika dilakukan dalam beberapa jam sampai beberapa hari dari stroke akibat sensitivitas waktu. Karena reperfusi dalam korteks peri-infark (ditemukan di sebelah infark), dapat membantu dengan renovasi aktif secara struktural dan fungsional setelah stroke.

### E. Kerangka teori



## F. Kerangka konsep



## G. Definisi operasional dan kriteria objektif

1. Stroke iskemik adalah stroke yang terjadi akibat penyumbatan/penyempitan pembuluh darah otak didiagnosis berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis neurologi yaitu ada defisit neurologi terjadi secara tiba-tiba saat istirahat, kesadaran penderita tetap baik, tidak disertai muntah maupun nyeri kepala, dan diidentifikasi adanya faktor resiko. Diagnosis pasti ditegakkan dengan pemeriksaan CT scan kepala tanpa kontras yaitu terdapat lesi hipodens, dibedakan atas:
  - a. Stroke Iskemik: bila anamnesis, pemeriksaan fisis dan CT Scan terdapat lesi hipodens.
  - b. Bukan Stroke Iskemik: bila hanya satu saja yang positif.
2. Defisit neurologis yaitu terjadi kelemahan/kelumpuhan separuh badan sisi kanan atau kiri, kelumpuhan satu atau lebih nervus kranialis, terjadi fasia, terdapat gangguan sensorik berupa hemihipestesia/hemianastesia sisi kanan atau kiri diketahui berdasarkan pemeriksaan fisis neurologis, dibedakan atas:
  - a. Ada: bila terdapat satu defisit neurologis tersebut
  - b. Tidak: bila tidak ditemukan defisit neurologis tersebut.
3. Penilaian *The Stroke Rehabilitation of Movement Assessment* (STREAM) adalah penilaian pergerakan volunter dan mobilitas dasar, terdiri dari 30 item tes yang melibatkan gerakan ekstremitas superior dan inferior, dan item mobilitas dasar setelah terkena stroke. Bagian gerakan volunter dari penilaian ini diukur menggunakan skala ordinal 3 titik (0: tidak dapat dilakukan, 1: kinerja parsial, dan 2: kinerja lengkap) dan bagian mobilitas asesmen menggunakan skala ordinal 4 titik (0: tidak dapat, 1: sebagian, 2:

lengkap dengan bantuan, 3: lengkap tanpa bantuan). Skor maksimum yang bisa diterima di STREAM adalah 70 (20 untuk setiap skor tungkai dan 30 untuk skor mobilitas). Semakin tinggi nilai, pergerakan dan mobilitas yang lebih baik tersedia untuk skor individu. Detail penilaian pada lampiran

4. Kemampuan Motorik Fungsional yaitu kemampuan melakukan gerakan tangkas volunter dan bertujuan yang dilakukan mengikuti aktifitas sehari-hari. Kemampuan motorik fungsional terbagi atas kemampuan motorik kasar dan motorik halus seperti duduk, berdiri, berjalan, berpindah tempat, menggerakkan anggota badan kearah yang diinginkan. Kemampuan motorik halus membutuhkan presisi dan koordinasi yang lebih cermat seperti menulis, mencubit, memungut dan sebagainya. Kemampuan motorik dilakukan oleh system anggota gerak tubuh atas (ekstremitas superior), bawah (ekstrimitas superior) dan kemampuan mobilitas dasar, dibagi dalam tiga berdasarkan hasil penilaian skor the STREAM. Penilaian kemampuan motorik fungsional dilakukan sebelum perlakuan dan diulang setelah hari ke-14 perlakuan
  - a. Kemampuan motorik fungsional terganggu berat: skor the STREAM berkisar 0 - 25
  - b. Kemampuan motorik fungsional terganggu sedang: skor the STREAM berkisar 26 - 55
  - c. Kemampuan motorik fungsional terganggu ringan tapi tidak bermakna: skor the STREAM > 55

5. Gangguan klinis berat adalah defisit neurologis berat saat akhir fase akut yaitu hari ke 10, dinilai dengan menggunakan skalan Rankin yang dimodifikasi (mRS) (format terlampir), yang terbagi dalam:
  - a. Gangguan klinis berat: skala mRS  $\geq 5$
  - b. Gangguan klinis sedang: skala mRS 3-4
  - c. Gangguan klinis ringan: skala mRS 0-2
6. Stimulasi magnetik transkraniaal berulang (rTMS) adalah Stimulasi magnetik transkraniaal berulang (rTMS) stimulasi gelombang magnetik pada permukaan cranium, dengan menggunakan kumparan berbentuk 8. Kumparan diposisikan dengan menemukaninion atau nasion. Kumparan dihubungkan ke generator atau stimulator, yang mengalirkan arus listrik ke kumparan tersebut. Intervensi dilakukan dengan menggunakan frekuensi rendah (1 Hz) pada daerah kontralesi dan frekuensi tinggi (5 Hz) pada daerah ipsilesi. Intervensi dilakukan dalam 2 sesi selama 10 hari, masing-masing 5x perlakuan untuk tiap sesi. Sesi I: hari 1 – 5 dan dilanjutkan sesi 2 pada hari ke 8 – 12.
7. Epilepsi ditandai dengan riwayat bangkitan kejang berulang yang terjadi sengan selang waktu lebih dari 24 jam, tanpa atau disertai dengan gejala sekunder. Diagnosis epilepsy ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan EEG.
8. Gangguan fungsi kortikal luhur adalah kondisi yang ditandai dengan ketidakmampuan dalam melakukan satu atau lebih instruksi sederhana yang diberikan padanya. Diagnosis gangguan fungsi luhur ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan MONTREAL Cognitive assessment- Indonesia (MoCA-INA).

9. Jenis kelamin dibedakan laki-laki dan perempuan

10. Kelompok umur dikelompokkan menjadi:

- a. < 40 tahun
- b. 40 – 50 tahun
- c. 51 – 60 tahun
- d. 61 – 70 tahun
- e. > 70 tahun.



## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **A. Desain Penelitian**

Pada hakikatnya, penelitian mempunyai fungsi menemukan, mengembangkan atau menguji kebenaran suatu pengetahuan. Sehingga syarat mutlak dalam suatu penelitian adalah metode penelitian. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode eksperimental observasional yang terdiri atas 3 tahapan, yaitu tahap pemberian intervensi, pengambilan data dan analisis data.

### **B. Lokasi dan waktu Penelitian**

Lokasi Penelitian: Pengambilan data dilakukan pada unit rawat inap RS Wahidin Sudirohusoda Makassar dan Klinik Brain Jln. Hertasning No.71 Makassar setelah disetujui oleh tim Etik Penelitian rumah sakit. Penelitian berlangsung dari bulan Maret-Juni 2018

### **C. Populasi dan Sampel penelitian.**

Seluruh penderita stroke iskemik yang terdaftar pada unit rawat inap RS Wahidin Sudirohusoda pada bulan Maret hingga Juni 2018, yang diambil secara purposive berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel yang terpilih dibagi secara acak kedalam 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Kriteria inklusi dan eksklusi pemilihan sampel adalah sebagai berikut:

#### **a. Kriteria inklusi**

1. Pasien stroke iskemik serangan pertama dengan waktu awitan < 6 bulan.
2. Usia pasien berkisar antara 35-80 tahun.

3. Dapat memahami instruksi yang diberikan dengan baik
4. Tidak menderita gangguan kognitif
5. Bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini dengan mendatangi lembar informed consent.

**b. Kriteria eksklusi**

1. Pasien yang menggunakan alat pacu jantung implant.
2. Pasien dengan stroke hemorragik atau dengan serangan iskemik sepintas (TIA).
3. Pasien stroke iskemik dengan gangguan klinis berat.
4. Pasien dengan riwayat kejang.
5. Pasien dengan riwayat gagal jantung, paru, hati dan ginjal
6. Pasien dengan gangguan musculoskeletal bukan akibat stroke
7. Pasien dengan depresi berat

**c. Kriteria Drop-Out**

1. Sampel tidak dapat melanjutkan intervensi yang diberikan dengan berbagai sebab (menolak melanjutkan, terjadi serangan baru, kejang dan kondisi lain yang mengharuskan dihentikannya pemberian perlakuan).
2. Susah dilakukan follow-up karena sesuatu hal misalnya sampel pindah kota.
3. Sampel meninggal dunia.

#### **D. Besar sampel penelitian**

Penentuan jumlah minimal sampel dilakukan berdasarkan rumus (Supranto, 2000)

$$(t - 1) (r - 1) > 15$$

Dimana:  $t$  = banyaknya kelompok perlakuan

$J$  = jumlah replikasi

Pada penelitian ini banyaknya kelompok perlakuan adalah 6 (enam) yaitu rTMS dan pengukuran motorik fungsional yang dilakukan pada masing kelompok perlakuan dan kontrol. Sehingga jumlah minimal ulangan untuk tiap perlakuan dapat dihitung:

$$(6 - 1) (r - 1) > 15$$

$$(r - 1) \geq 15/5$$

$$r = 4$$

Sehingga dapat dikatakan bahwa jumlah minimal pengulangan untuk masing-masing kelompok penelitian adalah 4.

#### **E. Instrumen pengumpulan data**

##### **1. Metode Pengambil Sampel**

Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah secara purposive berdasarkan kriteria inklusi-eksklusi dan selanjutnya dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kontrol secara acak.

## **2. Cara kerja**

Cara kerja penelitian adalah:

- a. Dilakukan penilaian skor The STREAM pada subjek penelitian
- b. Dilakukan randomisasi subjek
- c. Pada subjek perlakuan dilakukan rTMS sebanyak 10 kali.setiap hari selama 10 hari berturut-turut dan dinilai skor the STREAM setelah 10 hari
- d. Skor the STREAM pada kelompok kontrol dinilai pada hari yang sama dengan subjek perlakuan
- e. Hitung skor the STREAM subjek perlakuan dan kontrol
- f. Membandingkan skor the STREAM subjek perlakuan dan kontrol

## **3. Alat dan Bahan**

Alat dan bahan yang digunakan:

- a. Alat-alat pemeriksaan neurologi seperti palu reflex, lampu senter, funduskopi, jarum pentul dan kapas
- b. Alat rTMS yang digunakan adalah Mesin Transcranial Magnetic Stimulation merek Neurosoft® buatan Rusia
- c. Lembar formulir penelitian

## **4. Cara melakukan terapi rTMS**

- a. Area target rTMS adalah girus presentralis pada wilayah tangan
- b. Dilakukan single pulse TMS pada area tersebut pada hemisfer lesi dan non-lesi untuk mengukur motor threshold (MT)

- c. Dilakukan rTMS pada girus presentralis sisi lesi (untuk efek eksitasi) dengan frekuensi 5 Hz, 20 burst, pause 40, durasi 1 menit 50 detik, power 100% dengan jumlah pulse 600.
- d. Dilakukan rTMS pada girus presentralis sisi non-lesi (untuk inhibisi) dengan frekuensi 1 Hz, 20 burst, pause 5, durasi 40 detik, power 100% dengan jumlah pulse 600.
- e. rTMS dilakukan selama 10 hari berturut-turut

#### **5. *Prosedur Penelitian***

- a. Setiap pasien yang memenuhi kriteria inklusi, dicatat data identitas sampel meliputi nama dan alamat lengkap, umur/tanggal lahir, pekerjaan, nomor telepon/HP, nama dan alamat suami/istri anggota keluarga terdekat sebagai wali serta dokter yang merujuk atau menangani.
- b. Dilakukan pemeriksaan medis klinis meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik; pemeriksaan penunjang seperti darah rutin, elektrokardiografi (EKG), foto thoraks dan pencitraan kepala yang diperlukan untuk memperoleh diagnose pasti stroke iskemik beserta faktor resikonya. Setelah semua kriteria inklusi dan eksklusi terpenuhi, maka penderita dinyatakan masuk subjek penelitian dan selanjutnya diminta untuk menandatangani surat persetujuan penelitian dan surat informed consent untuk tindakan medis
- c. Penilaian dan pencatatan luaran klinis stroke berdasarkan instrument the STREAM dilakukan setelah diputuskan menjadi sampel penelitian.

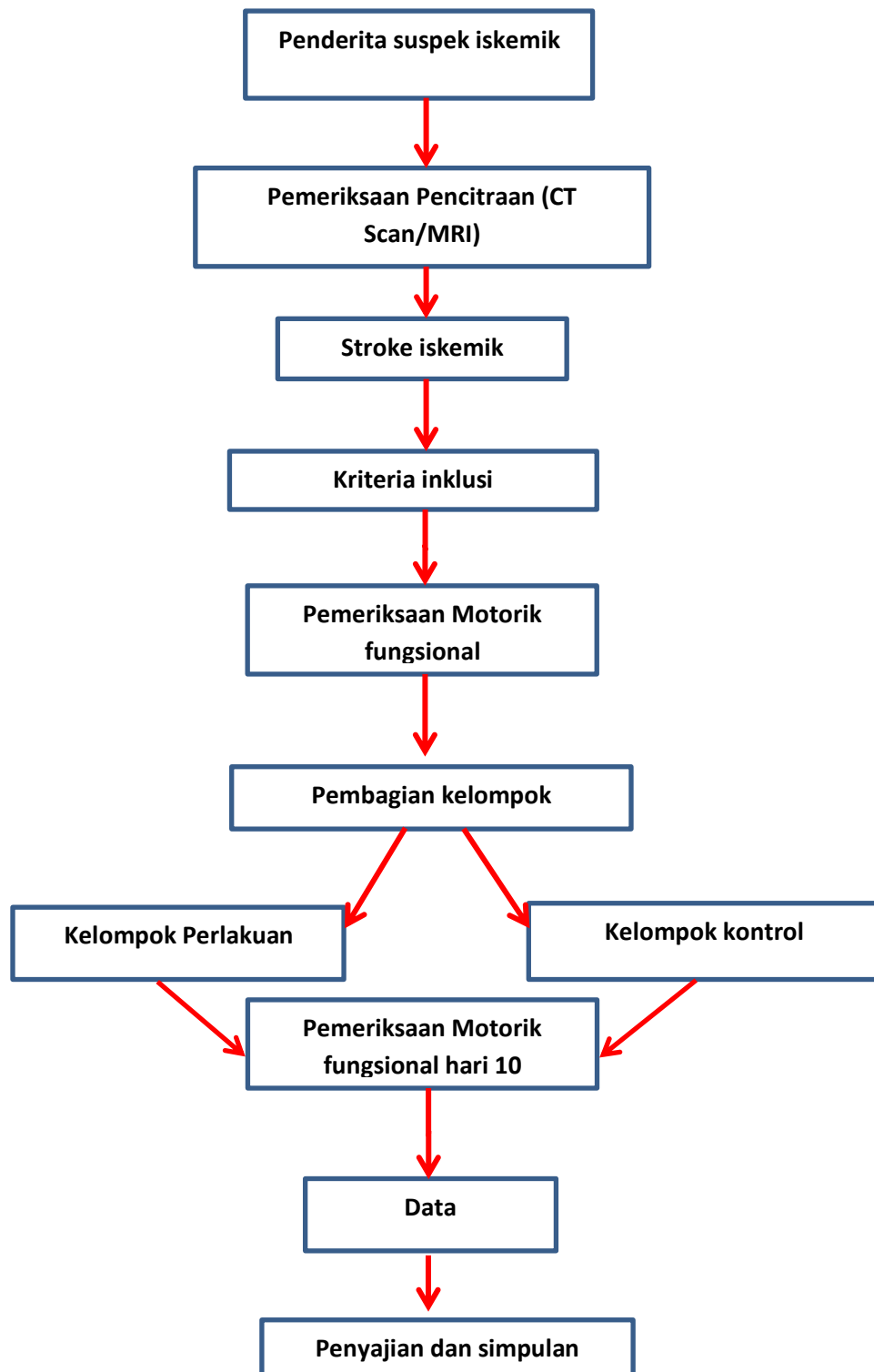
## **F. Analisa Data**

Data penelitian akan diolah dengan menggunakan program SPSS 17. Hubungan antara variabel-variabel penelitian akan diuji dengan menggunakan uji korelasi. Pemilihan jenis instrument uji dilakukan setelah uji normalitas dilakukan. Nilai  $p < 0.005$  dianggap signifikan untuk hubungan antara variabel penelitian.

## **G. Izin penelitian dan kelayakan etik**

Dalam pelaksanaan penelitian ini, semua subjek penelitian diberi penjelasan mengenai maksud, tujuan, kegunaan dan efek samping dari setiap tindakan medis yang mungkin timbul selama penelitian dilakukan. Setelah mendapat penjelasan, subjek/wali subjek menandatangani surat persetujuan penelitian dan setiap tindakan dilakukan atas izin subjek/wali subjek. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor Rekomendasi Etik 489/ H4.8.4.5.31/ PP36 –KOMETIK/ 2018

## H. Alur penelitian



## **BAB IV HASIL PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan sebuah penelitian intervensi experimental dengan metode subjek-kontrol yang berlangsung dari bulan Maret hingga Juli tahun 2018 dan dilakukan pada 2 senter yaitu unit rawat jalan RS Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Klinik Brain Makassar setelah direvisi dan disetujui oleh tim Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (No approval: 489 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2018). Penelitian ini dilakukan dengan tujuan menguji hipotesis yang mengemukakan bahwa terdapat perbedaan kemampuan motorik fungsional sebelum dan setelah dilakukan terapi stimulasi magnetis transkraniial berulang (rTMS) pada stroke iskemik dimana perbedaan kemampuan motorik fungsional tersebut ditemukan lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.

### **A. Karakteristik Subjek Penelitian**

Penelitian ini melibatkan 30 subjek penelitian. Pengumpulan subjek penelitian dilakukan dengan pendataan pasien stroke iskemik rawat jalan pada Poliklinik Saraf RS Wahidin Sudirohusodo dan jejarungnya. Pemilihan subjek penelitian berdasarkan kriteria inklusi berikut: 1) Usia antara 35-80 tahun, (2) hemiparesis dengan gangguan klinis ringan-sedang ( $mRS \leq 4$ ) akibat kerusakan hemisfer otak unilateral yang berkaitan dengan stroke iskemik dibuktikan dengan hasil pemeriksaan CT Scan kepala dan (3) Stroke iskemik serangan pertama dengan waktu awitan  $\geq 1$  minggu- $< 6$  bulan. Pasien dikeluarkan dari kriteria subjek penelitian jika: 1) memperlihatkan gangguan klinis berat ( $mRS > 4$ ), 2) kontraindikasi terapi rTMS (mis: pasien dengan implant alat pacu jantung), 3) sebelumnya sudah pernah mendapat terapi rTMS, 4) terdapat gangguan fungsi kognitif yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan MoCA-Ina,



5) riwayat kejang dan 6) kondisi hamil. Karakteristik subjek penelitian secara rinci terlihat pada tabel 1

**Tabel 1.** Karakteristik dan Uji Homogenitas Subjek Penelitian

Variabel	n (30)	Kelompok		P
		Perlakuan (n=15)	Kontrol (n=15)	
<b>Jenis Kelamin, n (%)</b>				
Laki-laki	25	10	15	
Perempuan	5	5	0	
<b>Usia (Mean±SD)</b>				
		59.20 (10.91)	59.73 (7.06)	
<45, n (%)	2	2	0	
46 – 54, n (%)	5	1	4	0.22
55 – 64, n (%)	15	7	8	
≥ 65, n (%)	8	5	3	
<b>Onset (Mean±SD)</b>				
		1.10 (0.24)	1.50 (1.06)	
< 1 bulan n (%)	22	12	10	0.41
1 – 3 bulan, (%)	8	3	5	
> 3 bulan, n (%)				
<b>Paresis, n (%)</b>				
Dextra	15	7	8	0.64
Sinistra	15	7	8	
<b>Skor STREAM-UE (Mean±SD)</b>				
		7.40 (4.74)	7.40 (4.71)	0.87
<b>Skor STREAM-LE (Mean±SD)</b>				
		9.73 (4.14)	8.80 (3.98)	0.82
<b>SkorSTREAM-Mob (Mean±SD)</b>				
		10.20 (5.82)	10.33 (5.66)	0.91
<b>Total skor STREAM</b>				
		27.33 (14.1)	26.53 (13.56)	0.84
<b>Motor Treshold (Mean±SD)</b>				
Ipsilesi		49.60 (5.84)	0	
Kontralesi		43.73 (3.36)	0	

**Abbreviasi:** STREAM-UE: *Stroke Rehabilitation assessment of Movement-Upper Extremity*; STREAM-LE: *Stroke Rehabilitation assessment of Movement-Lower Extremity*; STREAM-Mob: *Stroke Rehabilitation assessment of Movement-Mobility*; STREAM-KMF: *Stroke Rehabilitation assessment of Movement-Kemampuan motorik fungsional*; SD: *standar deviasi*.

Tabel 1 dan 2 memperlihatkan distribusi subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, kelompok umur, waktu awitan sroke dan skor the STREAM dengan uraian beberapa domainnya sebelum dan setelah dilakukan intervensi rTMS. Subjek

penelitian terdiri dari 25 (83.33%) laki-laki dan 5 (16.67%) perempuan dengan rerata usia adalah 59.20 ( $\pm 10.91$ ) pada kelompok perlakuan dan 59.73 ( $\pm 7.06$ ) pada kelompok kontrol. Rerata onset stroke pada kelompok perlakuan dan kontrol adalah masing-masing 1.10 ( $\pm 0.24$ ) dan 1.50 ( $\pm 1.06$ ) bulan. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol untuk nilai pengukuran pertama pada variabel sisi paresis, skor KMF, skor STREAM-UE, skor STREAM-LE, dan skor STREAM-Mobility. Pada kelompok perlakuan, rerata intensitas stimulasi diberikan sebesar 49.60 % ( $\pm 5.84$ ) *motor threshold* (MT) pada area ipsilesi dan 43.73% ( $\pm 3.36$ ) MT untuk area kontralesi.

**Tabel 2** Distribusi skor the STREAM pada kelompok perlakuan dan kontrol hari 1 dan 10

Skor	Perlakuan (n= 15)				Kontrol (n = 15)			
	Min	Max	Median	Mean±SD	Min	Max	Median	Mean±SD
STREAM I	9	47	23	27.33 ± 14.10	9	45	23	26.53 ± 13.07
STREAM 10	22	59	45	42.53 ±13.38	16	50	31	32.20 ± 12.34
Δ STREAM	9	25	14	15.20 ± 5.00	1	8	6	5.67 ± 1.88
STREAM-UE 1	2	13	5	7.40 ± 4.78	2	13	4	7.40 ± 4.17
STREAM-UE 10	6	16	13	11.8 ± 4.12	5	16	6	9.47 ± 4.49
Δ STREAM-UE	2	10	3	4.40 ± 2.26	1	3	2	2.07 ± 0.70
STREAM-LE 1	3	16	10	9.73 ± 4.15	3	15	10	8.10 ± 3.97
STREAM-LE 10	7	18	15	13.93 ± 3.94	5	16	11	10.60 ± 3.58
Δ STREAM-LE	0	9	3	4.20 ± 2.54	0	3	2	1.80 ± 1.01
STREAM-Mob 1	2	18	10	10.20 ± 5.82	2	17	10	10.33 ± 5.66
STREAM-Mob 10	8	25	17	16.80 ± 6.01	5	10	13	12.13 ± 5.25
Δ STREAM-Mob	4	10	6	6.60 ± 1.68	0	3	2	1.80 ± 0.90

**Abbreviasi:** STREAM-UE: *Stroke Rehabilitation assessment of Movement-Upper Extremity*; STREAM-LE: *Stroke Rehabilitation assessment of Movement-Lower Extremity*; STREAM-Mob: *Stroke Rehabilitation assessment of Movement-Mobility*; STREAM-KMF: *Stroke Rehabilitation assessment of Movement-Kemampuan motorik fungsional*; SD: *standar deviasi*

Hasil uji homogenitas variabel-variabel tersebut tidak memperlihatkan perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok ( $p > 0.5$ ). Untuk mengetahui apakah distribusi data untuk usia, onset dan hasil skor the STREAM hari pertama dan 10 intervensi serta selisih skor the STREAM normal atau tidak, maka digunakan uji normalitas dari Shapiro-Wilk (jumlah subjek penelitian kurang dari 50). Pada uji normalitas maupun hasil transformasi data penelitian yang dilakukan menunjukkan nilai  $p < 0.05$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi data variabel adalah tidak normal.

## B. Analisis Perubahan Kemampuan Gerak Volunter

Kemampuan motorik fungsional (KMF) merupakan luaran utama penelitian ini yang diukur dengan menggunakan skor *the Stroke Rehabilitation Assessment of Movement* (STREAM). Subjek memperlihatkan perubahan skor kemampuan motorik fungsional sejak pengukuran pertama dan pengukuran hari ke 10 perlakuan. Tabel 2 memperlihatkan analisis kemampuan motorik fungsional pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum dan setelah intervensi rTMS.

**Tabel 3.** Analisis kemampuan motorik fungsional pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah intervensi rTMS

Kelompok	Skor the STREAM Hari 1 (mean±SD)	Skor the STREAM Hari 10(mean±SD)	Δ Skor (mean±SD)	P
Perlakuan	27.33 (±14.1)	42.53 (±13.38)	15.20 (±5.0)	0.012
Kontrol	26.53 (±13.56)	32.20 (±12.34)	5.67 (±1.88)	

Nilai P dengan uji Mann-Whitney U  
Sumber: Data primer

Pada tabel 3 terlihat peningkatan skor the STREAM pada kedua kelompok dengan selisih peningkatan skor 15.20 (±5.00) poin pada kelompok perlakuan dan 5.67 (±1.88) pada kelompok kontrol. Setelah dilakukan uji kebermaknaan perubahan skor the STREAM pada kedua kelompok subjek dengan menggunakan Uji Mann-Whitney U, ditemukan perbedaan peningkatan skor kemampuan motorik fungsional yang signifikan antara kelompok perlakuan dengan kontrol ( nilai p = 0.012).

Skor the STREAM menilai defisit kemampuan motorik fungsional setelah stroke dengan mengukur kemampuan gerak volunter pada ekstremitas superior, inferior dan mobilitas dasar seperti berubah posisi dari baring, duduk, berdiri dan berjalan. Hasil pengukuran skor the STREAM-UE untuk ekstremitas superior dan the

STREAM-LE untuk gerakan volunter pada ekstremitas inferior terlihat secara rinci masing-masing pada tabel 3 dan 4.

**a. Kemampuan gerak motorik volunter ekstremitas superior**

Secara keseluruhan skor the STREAM-UE penilaian hari pertama untuk subskala kemampuan gerak motorik volunter ekstremitas superior pada 30 subjek penelitian berada pada rentang minimum 2 (n=3, 4.2%) dan maksimum 13 (n= 10, 13.9%). Terdapat 15 (50 %) subjek penelitian dengan skor the STREAM-UE kurang dari 5 dan 10 (33.33%) subjek dengan skor the STREAM-UE lebih dari 10. Setelah akhir hari ke 10 perlakuan, terdapat 13 (43.33%) subjek dengan skor the STREAM-UE lebih dari 10 dan 8 subjek (26,67%) dengan skor lebih dari 15.

**Tabel 4** Analisis Kemampuan gerakan motorik volunter untuk ekstremitas superior pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah intervensi rTMS

Kelompok	Skor the STREAM-UE Hari 1 (mean±SD)	Skor the STREAM-UE hari 10 (mean±SD)	Δ Skor (mean±SD)	P
Perlakuan	7.40 (±4.74)	11.80 (±4.1)	4.40 (±2.26)	0.001
Kontrol	7.40 (±4.71)	9.47 (±4.4)	2.07 (±0.7)	

Nilai P dengan uji Mann-Whitney U  
 Sumber: Data primer

Tabel 4 memperlihatkan skor the STREAM-UE pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum (hari 1) dan setelah (hari 10) dilakukan intervensi rTMS. Tidak ada perbedaan skor the STREAM hari 1 yang bermakna pada kedua kelompok. Setelah hari ke 10 perlakuan, nilai skor the STREAM memperlihatkan peningkatan dua kali lebih besar pada kelompok perlakuan yaitu sebesar 4.40 (±2.26) poin (dari 7.40 (±4.74) menjadi 11.80 (±4.1))

dibandingkan pada kelompok kontrol (peningkatan 2.07 ( $\pm 0.7$ ) poin dari 7.40 ( $\pm 4.71$ ) menjadi 9.47 ( $\pm 4.4$ )). Perbandingan kebermaknaan peningkatan skor the STREAM-UE pada kelompok perlakuan dan kontrol dianalisis dengan menggunakan uji Mann-Whitney U dengan hasil nilai  $p = 0.00$ . Hal ini membenarkan hipotesis penelitian yang mengemukakan bahwa perubahan gerak motorik fungsional lebih besar pada kelompok subjek dengan perlakuan rTMS dibanding pada kelompok kontrol.

**b. Kemampuan gerak motorik volunter ekstremitas inferior**

Pada subskala kemampuan gerak motorik volunter ekstremitas inferior, penilaian hari pertama pada 30 subjek penelitian secara keseluruhan skor the STREAM-LE berada pada rentang minimum 3 ( $n=3$ , 10%) dan maksimum 16 ( $n= 1$ , 3.3%). Terdapat 15 (50 %) subjek penelitian dengan skor the STREAM-LE kurang dari 5 dan 10 (33.33%) subjek dengan skor the STREAM-LE lebih dari 10. Setelah akhir hari ke 10 perlakuan, terdapat 13 (43.33%) subjek dengan skor the STREAM-LE lebih dari 10 dan 8 subjek (26,67%) dengan skor lebih dari 15. Analisis kemampuan gerak motorik volunter untuk ekstremitas inferior secara rinci terdapat pada tabel 4.

**Tabel 5.** Analisis Kemampuan gerakan motorik volunter untuk ekstremitas inferior pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah intervensi rTMS.

Kelompok	Skor the STREAM-LE Hari 1 (mean $\pm$ SD)	Skor the STREAM-LE Hari10(mean $\pm$ SD)	$\Delta$ Skor (mean $\pm$ SD)	P
Perlakuan	9.73 ( $\pm 4.14$ )	13.93 ( $\pm 3.9$ )	4.20 ( $\pm 2.54$ )	0.002
Kontrol	8.80 ( $\pm 3.98$ )	10.6 ( $\pm 3.5$ )	1.80 ( $\pm 1.01$ )	

Nilai P dengan uji Mann-Whitney U  
 Sumber: Data primer

Tabel 5 memperlihatkan skor the STREAM-LE pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum (hari 1) dan setelah (hari 10) dilakukan intervensi rTMS. Tidak ada perbedaan skor the STREAM-LE hari 1 yang bermakna pada kedua kelompok subjek. Setelah hari ke 10 perlakuan, pemeriksaan skor the STREAM-LE memperlihatkan peningkatan tiga kali lebih besar pada kelompok perlakuan 4.20 ( $\pm 2.54$ ) poin (dari 9.73 ( $\pm 4.14$ ) menjadi 13.93 ( $\pm 3.9$ )) dibandingkan pada kelompok kontrol (peningkatan 1.80 ( $\pm 1.01$ ) poin dari 8.80 ( $\pm 3.98$ ) menjadi 10.6 ( $\pm 3.5$ )). Perbandingan kebermaknaan selisih skor the STREAM-LE pada kelompok perlakuan dan kontrol dianalisis dengan menggunakan uji Mann-Whitney U dengan hasil nilai  $p = 0.00$ , berarti bahwa perubahan gerak motorik volunteer ekstremitas inferior lebih besar pada kelompok subjek dengan perlakuan rTMS dibanding pada kelompok kontrol

### **C. Kemampuan Gerak Mobilitas dasar**

Pada subskala kemampuan gerak mobilitas dasar, penilaian gerakan dilakukan pada 10 komponen gerakan dengan bobot nilai 0-3 untuk tiap komponen. Pada penelitian ini, penilaian skor the STREAM-Mob hari pertama pada 30 subjek penelitian secara keseluruhan skor the STREAM-Mob berada pada rentang minimum 2 ( $n=3$ , 10%) dan maksimum 18 ( $n= 1$ , 3.3%). Terdapat 9 (30%) subjek dengan skor the STREAM-Mob kurang dari 7 dan 8 (26.66%) subjek dengan skor the STREAM-Mob lebih dari 15. Setelah akhir hari ke 10 perlakuan, terdapat 13 (43.33%) subjek dengan skor the STREAM-Mob lebih dari 10 dan 8 subjek (26,67) dengan skor lebih dari 15. Analisis kemampuan gerak motorik volunteer untuk ekstremitas inferior secara rinci terdapat pada tabel 5 berikut.

**Tabel 6.** Analisis Kemampuan gerakan motorik untuk mobilitas dasar pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah intervensi rTMS.

Kelompok	Skor the STREAM-Mob Hari 1 (mean±SD)	Skor the STREAM-Mob Hari 10 (mean±SD)	Δ Skor (mean±SD)	P
Perlakuan	10.20 (±5.82)	16.8 (±3.5)	6.6 (±1.68)	0.0001
Kontrol	10.33 (±5.66)	12.13 (±5.24)	1.8 (±0.94)	

Nilai P dengan uji Mann-Whitney U  
Sumber: Data primer

Tabel 6 memperlihatkan skor the STREAM-Mob pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum (hari 1) dan setelah (hari 10) dilakukan intervensi rTMS. Tidak ada perbedaan skor the STREAM-Mob hari 1 yang bermakna pada kedua kelompok subjek. Setelah hari ke 10 perlakuan, pemeriksaan skor the STREAM-Mob memperlihatkan peningkatan lima kali lebih besar pada kelompok perlakuan 6.6 (±1.68) poin (dari 10.20 (±5.82) menjadi 13.93 (±3.9)) dibandingkan pada kelompok kontrol (peningkatan 1.8 (±0.94) poin dari 10.33 (±5.66) menjadi 12.13 (±5.24)). Perbandingan kebermaknaan selisih skor the STREAM-Mob pada kelompok perlakuan dan kontrol dianalisis dengan menggunakan uji Mann-Whitney U dengan hasil nilai  $p = 0.00$ , berarti bahwa perubahan kemampuan mobilitas dasar lebih besar pada kelompok subjek dengan perlakuan rTMS dibanding pada kelompok kontrol



## BAB V PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian experimental dengan intervensi berupa pemberian stimulasi magnetis transkranial berulang (repetitiveTMS/rTMS) pada pasien stroke iskemik serangan pertama dengan waktu awitan kurang dari 6 bulan. Pada penelitian ini dilakukan analisa pengaruh terapi rTMS terhadap kemampuan motorik fungsional pada penderita stroke iskemik. Sebanyak 30 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan selama periode penelitian berlangsung yang dibagi kedalam dua kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

### **Karakteristik Subjek Penelitian**

Sebanyak 30 target subjek memenuhi kriteria inklusi untuk menjadi subjek penelitian. Selanjutnya subjek dibagi berdasarkan urutan kunjungan ke Klinik Brain dalam dua kelompok yaitu kelompok perlakuan (n=15) dan kontrol (n=15) hingga memenuhi jumlah sampel yang diinginkan. Subjek pada kelompok perlakuan mendapat intervensi rTMS dalam 2 siklus. Setiap siklus dilakukan selama 5 hari berturut-turut dengan jeda waktu 2 hari kemudian dilanjutkan siklus kedua selama 5 hari berturut-turut. Stimulasi rTMS menargetkan stimuli pada area motorik primer (M1) yang memberikan efek fasilitasi pada area ekstremitas superior dan inferior tanpa memicu reaksi efek samping yang serius. Pada area hemisfer serebri ipsilesi, stimulasi rTMS dilakukan dengan frekuensi tinggi 5 Hz hingga 50% ambang rangsang motorik (*motor threshold*) sedangkan pada hemisfer kontralesi diberikan stimulus frekuensi rendah 1 Hz hingga 48% *motor threshold* yang mengacu pada teori keseimbangan interhemisfer (Dodd et al., 2017, Li et al., 2016). Stimulasi diberikan 3 denyut (pulse) per 1 detik rentetan (burst) stimulus. Masing-masing hemisfer mendapat 20 rentetan stimulus selama 10 detik diikuti dengan jeda waktu

istirahat selama 2 detik diantara stimulasi sehingga setiap korteks hemisfer menerima 600 stimulus.

Subjek penelitian pada kelompok kontrol hanya mendapat terapi standar yaitu medikamentosa dan fisioterapi. Dua metode sham-rTMS untuk kelompok kontrol yang sering digunakan pada studi rTMS adalah 1) Subjek kontrol diberikan stimulasi rTMS dengan frekuensi <1 Hz dengan intensitas dibawah ambang motor threshold (sub-motor threshold) (Hosomi et al., 2016), dan 2) Subjek kontrol menerima stimulasi rTMS dengan letak lempeng coil tegak lurus dengan kulit kepala atau tidak menyentuh kulit kepala namun subjek masih mendengar suara “ta..ta.ta” saat stimulasi dilakukan (Chang et al., 2010, Li et al., 2016). Satu studi rTMS pada pasien stroke iskemik subakut yang dilakukan mengemukakan bahwa bahkan stimulasi berulang dari rTMS frekuensi rendah <1 Hz masih dapat menimbulkan efek inhibisi pada wilayah yang terstimulasi (Klomjai et al., 2015, Kubis, 2016).

Usia dan jenis kelamin sering dikaitkan dengan prevalensi stroke iskemik. Pada penelitian ini dilakukan pengendalian variabel pada kelompok usia, faktor resiko dan terapi lainnya. Analisa statistik pada data demografi tersebut didapatkan nilai  $p > 0.05$  yang menyimpulkan bahwa variabel demografi tersebut tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok. Subjek penelitian terdiri dari 25 laki-laki (83.33%) dan 5 perempuan (16.67%). Rerata usia subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak jauh berbeda yaitu 59.20 ( $\pm$ SD 10.91) dengan rentang usia 42 – 78 tahun pada kelompok perlakuan dan 59.73 ( $\pm$ SD 7.06) dengan rentang usia 43 – 71 pada kelompok kontrol. Jumlah subjek penelitian tertinggi ditemukan pada kelompok usia 55 -64 tahun yaitu sebanyak 15 subjek (50%). Data ini sejalan dengan penelitian stroke dan rTMS sebelumnya yang dilakukan oleh Hosomi dkk (Hosomi et al., 2016) yang memperlihatkan rerata usia subjek penelitian yaitu 62.4 ( $\pm$  15.5).

Data usia pada penelitian ini juga tidak jauh berbeda dengan data demografi stroke pada guideline stroke 2011 dari Pokdi Perdossi bahwa angka kejadian tertinggi stroke berada pada rentang usia 45 -64 tahun (54.2%) dan insiden pada laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan (PokdiStroke, 2011).

Pemilihan subjek pada penelitian ini adalah pasien stroke iskemik serangan pertama dengan waktu awitan kurang dari 6 bulan dan memenuhi kriteria inklusi lainnya yang telah ditetapkan. Pemilihan populasi penelitian didasarkan pada besarnya proporsi kejadian stroke iskemik dibandingkan stroke hemoragik. Stroke merupakan penyebab kecacatan jangka panjang nomor satu di dunia. Data dari Guideline Stroke 2011 Pokdi Perdossi memperlihatkan bahwa sekitar 1.6 % pasien stroke hidup dengan derajat kecacatan yang tidak berubah dan 4.3% lainnya hidup dengan derajat kecacatan yang memberat. Data epidemiologis stroke di Indonesia menyebutkan bahwa insiden stroke adalah 63,52 per 100.000 dimana insiden stroke iskemik lebih tinggi dibanding stroke perdarahan (PokdiStroke, 2011).

### **Intervensi rTMS dan Kemampuan Motorik Fungsional pada stroke iskemik**

Iskemia pada otak memicu perubahan struktur organisasi jaringan otak yang berpengaruh pada mekanisme pemulihan kemampuan motorik setelah stroke. Pada beberapa studi dijelaskan bahwa kerusakan jaringan setelah iskemia memicu proses re-organisasi fungsi dan struktur disekitar area iskemik serta di sepanjang jalur sinaptik yang terlibat (Alia et al., 2017, Chervyakov et al., 2015, Di Filippo et al., 2008, Hara, 2015). Re-organisasi neuroplastisitas ini terjadi secara vertikal melibatkan hubungan korteks-subkorteks dan secara horizontal yang melibatkan kedua sisi hemisfer (bihemisferik) (Dodd et al., 2017).

Secara umum proses re-organisasi otak terjadi melalui tiga tahap yaitu: re-organisasi lokal, reorganisasi/modifikasi somatotopis wilayah korteks ipsilesi yang intak terutama wilayah motorik sekunder dan reorganisasi bihemisfer (Chervyakov et al., 2015, Hoyer and Celnik, 2011). Hipotesa yang ada saat ini menyatakan bahwa re-organisasi lokal terjadi akibat pengambil-alihan fungsi atau vicarisasi (Hoyer and Celnik, 2011) jaringan yang rusak oleh yang intak pada daerah peri-infark mekanisme ini dikenal juga dengan istilah peri-regional organisasi. Tahapan reorganisasi lokal pada jaringan otak berlangsung pada fase akut-subakut selama kurang lebih 1 hingga 12 minggu dan memfasilitasi pemulihan fungsional spontan (Chervyakov et al., 2015). Sampai akhir minggu ke 12 neuron pada area ipsilesi terus memperlihatkan penurunan kemampuan eksitasi dan kemampuan bertahan hidup (Ward, 2011) mengindikasikan kemungkinan adanya mekanisme lain yang terlibat dalam pemulihan kemampuan motorik setelah stroke yang berpotensi melibatkan wilayah korteks motorik sekunder.

Reorganisasi bihemisfer dipicu oleh peningkatan eksitabilitas neuron pada korteks ipsilesi dan penurunan aktivasi neuron korteks kontralesi. Ini dapat berlangsung ipsilesi terbatas pada wilayah penumbra dan sekitarnya (adaptive plasticity) atau kontralesi dengan melibatkan korteks yang sehat (mal-adaptive plasticity atau lateralisasi) (Di Filippo et al., 2008).

Penurunan kemampuan motorik baik itu motorik volunter maupun mobilitas dasar yang bersifat fungsional merupakan salah satu komplikasi yang paling sering dijumpai setelah stroke. Berat ringan derajat gangguan motorik mempengaruhi aktifitas sehari-hari dan kualitas hidup penderita stroke. Penelitian ini menggunakan instrument penilaian *The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement* (The STREAM) untuk menilai derajat gangguan motorik fungsional setelah stroke (Ahmed

et al., 2003). Secara umum terdapat perbedaan makna antara kemampuan motorik fungsional dan kemampuan motorik volunteer. Kemampuan motorik fungsional adalah kemampuan seseorang untuk melakukan gerakan dengan tujuan melakukan aktifitas sehari-hari sedangkan motorik volunteer adalah kemampuan seseorang untuk melakukan gerakan secara sadar dan sengaja misalnya melakukan gerakan fleksi dan ekstensi lengan tanpa tujuan tertentu.

Instrumen the STREAM memiliki 3 (tiga) subskala penilain yaitu kemampuan gerakan volunteer ekstremitas superior, gerakan volunteer ekstremitas inferior dan mobilitas dasar seperti mengepal, menggenggam, berbaring, duduk dan berjalan. Kemampuan gerakan volunteer dinilai dengan menggunakan 3 skala ordinal yaitu 0,1 dan 2. Nilai 0 diberikan jika subjek tidak mampu melakukan gerakan, nilai 1 jika pasien mampu melakukan gerakan dengan deviasi dan 2 jika subjek dapat melakukan gerakan volunteer dengan sempurna. Maksimun skor yang dapat dicapai pada subskala ini adalah 40 (20 ekstremitas superior dan 20 untuk ekstremitas inferior). Sementara itu kemampuan subjek melakukan gerakan mobilitas dasar dinilai dengan menggunakan 4 skala ordinal yaitu 0,1,2, dan 3. Nilai 0 diberikan jika subjek tidak mampu melakukan gerakan, nilai 1 jika pasien mampu melakukan gerakan dengan bantuan maksimal, nilai 2 jika subjek dapat melakukan gerakan dengan bantuan minimal dan 3 jika subjek dapat melakukan gerakan tanpa bantuan. Maksimun skor yang dapat dicapai pada subskala ini adalah 30 sehingga total skor maksimum untuk seluruh subskala adalah 70. Derajat gangguan motorik ditentukan berdasarkan jumlah total skor pada seluruh subskala dengan rentang nilai 0 – 70. Total skor 0 – 25 diindikasikan sebagai gangguan motorik berat; 26 – 55 gangguan motorik sedang dan > 55 adalah gangguan motorik ringan (Ahmed et al., 2003). Instrumen the STREAM merupakan instrumen penilaian derajat gangguan motorik

yang telah divalidasi, mudah digunakan serta tidak membutuhkan waktu lama dalam pengukuran (Ahmed et al., 2003, Koh et al., 2015).

Rerata skor the STREAM yang diperoleh pada penilaian hari pertama terhadap kelompok perlakuan adalah 27.33 ( $\pm$  14.1) dengan rentang skor 9 – 47 sedangkan pada kelompok kontrol adalah 26.53 ( $\pm$  13.56) dengan rentang skor 9 - 45. Hasil uji perbandingan bivariat Mann-Whitney U memperlihatkan tidak ada perbedaan bermakna untuk skor the STREAM pertama pada kedua kelompok penelitian ( $p = 0.84$ ). Pada penilaian skor the STREAM hari ke 10 terlihat peningkatan total skor the STREAM pada kedua kelompok penelitian dengan selisih skor yang lebih besar pada kelompok perlakuan ( $4.40 \pm 2.26$ ) dibanding pada kelompok kontrol ( $2.07 \pm 0.7$ )

Kemampuan gerak motorik volunter pada subjek penelitian ini diketahui dengan menilai subskala skor the STREAM-UE untuk ekstremitas superior dan skor the STREAM-LE untuk ekstremitas inferior. Secara umum data penelitian ini memperlihatkan peningkatan skor baik terhadap subskala the STREAM-UE maupun the STREAM-LE pada kedua kelompok penelitian. Hasil analisis statistik dari data tersebut memperlihatkan tidak ada perbedaan bermakna pada rerata skor the STREAM-UE yang diukur pada hari pertama terhadap kedua kelompok penelitian (nilai  $p = 0.87$ ). Hal yang sama juga terlihat pada data skor the STREAM-LE (nilai  $p = 0.82$ ). Pada kelompok perlakuan, skor the STREAM-UE hari ke-10 meningkat  $4.40 \pm 2.26$  poin dari rerata  $7.40 \pm 4.74$  menjadi  $11.80 \pm 4.1$  sedangkan skor the STREAM-UE hari ke-10 pada kelompok kontrol meningkat  $2.07 \pm 2.26$  poin dari rerata  $7.40 \pm 4.71$  menjadi  $9.47 \pm 4.4$ . Hasil uji perbandingan Mann-Whitney U memperlihatkan perbedaan bermakna terhadap selisih peningkatan skor pada kedua kelompok setelah terapi rTMS hari ke-10.

Analisis skor the STREAM-LE hari ke-10 pada kedua kelompok juga menunjukkan perbedaan yang bermakna. Pada kelompok perlakuan, skor the STREAM-LE hari ke-10 meningkat  $4.20 \pm 2.54$  poin dari rerata  $9.73 \pm 4.14$  menjadi  $13.93 \pm 3.9$  sedangkan skor the STREAM-LE hari ke-10 pada kelompok kontrol meningkat  $1.80 \pm 1.01$  poin dari rerata  $8.80 \pm 3.98$  menjadi  $10.6 \pm 3.5$ . Hasil uji perbandingan Mann-Whitney U memperlihatkan adanya perbedaan yang bermakna terhadap selisih peningkatan skor the STREAM-LE pada kedua kelompok setelah terapi rTMS hari ke-10. Hal yang menarik adalah data pada penelitian ini memperlihatkan skor the STREAM-UE cenderung lebih rendah dibanding skor the STREAM-LE baik pada kelompok perlakuan maupun pada kelompok kontrol sejak penilaian hari pertama dan setelah hari ke-10 intervensi rTMS. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian rTMS sebelumnya. Li dkk melakukan penelitian untuk menilai pengaruh pemberian rTMS terhadap perbaikan fungsi motorik pada stroke iskemik sub akut. Dalam penelitiannya Li melaporkan bahwa perbaikan disfungsi motorik pada ekstremitas superior cenderung lebih lambat dibanding pemulihan pada ekstremitas inferior (Li et al., 2016). Hal berbeda dikemukakan oleh Chang dkk pada penelitian yang dilakukan untuk menilai pengaruh jangka panjang rTMS terhadap pemulihan fungsi motorik pada 28 pasien stroke iskemik sub-akut. Dari data hasil penelitian tersebut Chang menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna ditemukan pada kemampuan motorik tangan dan kaki setelah diberikan terapi rTMS. Perbedaan hasil yang diperoleh Chang dkk dengan penelitian ini dapat dijelaskan salah satunya adalah karena perbedaan metode stimulasi yang digunakan. Chang dkk menggunakan stimulasi rTMS dengan frekuensi tinggi 10 Hz dan intensitas MT 90% hanya pada ipsilesi (Chang et al., 2010). Teori keseimbangan interhemisfer mengemukakan

bahwa stimulasi pada satu sisi hemisfer dapat mengganggu mutual inhibisi-eksitasi transcallosal pada kedua hemisfer otak (Li et al., 2016).

Komplikasi motorik setelah stroke iskemik mempengaruhi aktifitas fisik dan kualitas hidup penderita. Berbagai metode penanganan telah diupayakan untuk mempercepat pemulihan kemampuan motorik setelah stroke. Stimulasi rTMS adalah salah satu metode intervensi non-invasif dan relative aman yang dapat mempengaruhi eksitabilitas korteks otak dan mengubah plastisitas sinaptik. Defisit motorik setelah stroke iskemik diakibatkan oleh hilangnya efek inhibisi terhadap korteks hemisfer kontralesi (Dodd et al., 2017). Stimulasi rTMS memfasilitasi reorganisasi korteks motorik melalui regulasi eksitabilitas neuron dan sinaptik (Hara, 2015). Pengaruh stimulasi rTMS terhadap korteks motorik bergantung pada frekuensi dan intensitas stimulasi

Subjek perlakuan pada penelitian ini menerima stimulasi rTMS dilakukan dengan frekuensi tinggi 5 Hz dengan intensitas 50% ambang rangsang motorik (*motor threshold*) pada area hemisfer serebri ipsilesi, sedangkan pada hemisfer kontralesi diberikan stimulus frekuensi rendah 1 Hz hingga 48% *motor threshold* yang mengacu pada teori keseimbangan interhemisfer (Dodd et al., 2017, Li et al., 2016). *Motor threshold* didefinisikan sebagai intensitas minimum yang digunakan pada stimulasi transkranial magnetic (TMS) yang masih dapat memberikan *motor-evoked potential* (MEP) pada otot target (Hoyer and Celnik, 2011, Lefaucheur et al., 2014). *Guideline* penggunaan terapi rTMS pada stroke menyebutkan bahwa intensitas stimulasi sub-motor threshold sudah cukup untuk memicu eksitabilitas korteks (Lefaucheur et al., 2014).



Selama penelitian ini berlangsung, subjek perlakuan diberikan stimulus berulang dengan rerata intensitas MT pada wilayah ipsilesi adalah 49.60 ( $\pm$  5.8) dan 43.37 ( $\pm$  3.36) untuk wilayah kontralesi. Analisis hubungan intensitas rTMS (MT) terhadap selisih perubahan kemampuan motorik fungsional setelah hari ke 10 perlakuan diuji dengan Uji korelasi dari Spearman dan memperlihatkan nilai  $p > 0.05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa rerata intensitas rTMS yang diberikan pada kelompok perlakuan pada penelitian ini tidak berhubungan secara signifikan terhadap perubahan skor the Stroke Rehabilitation Assessment of Movement (The STREAM). Tingkat eksitabilitas korteks otak dipengaruhi oleh sumasi stimulus yang diberikan yang bergantung pada frekuensi dan sumasi. Penggunaan intensitas dibawah 50% MT pada penelitian ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menggunakan intensitas stimulus sebesar 80% hingga 90% MT (Chang et al., 2010, Guan et al., 2017, Hosomi et al., 2016, Li et al., 2016). Hal ini sepatutnya mempengaruhi perbedaan hasil penelitian yang dicapai.

Satu studi review sistematis dari Cochrane database mengenai pengaruh rTMS dan perbaikan kemampuan fungsional setelah stroke (Hao et al., 2013) mengemukakan bahwa pemberian intervensi rTMS tidak memperlihatkan peningkatan signifikan pada perbaikan luaran klinis yang diukur dengan Indeks Barthel pada pasien stroke. Studi review sistematis ini lebih lanjut menyimpulkan bahwa bukti ilmiah yang ada tidak menyarankan penggunaan rTMS sebagai terapi rutin setelah stroke walaupun studi ini masih memberikan rekomendasi untuk penelitian lebih lanjut mengenai efek terapeutik rTMS terhadap perbaikan kemampuan motorik pada pasien stroke iskemik. Namun data yang diperoleh dari hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa pemberian intervensi stimulasi transkranial magnetic berulang selama 10 hari berturut-turut dengan frekuensi stimulasi 1 Hz ipsilesi dan 5 Hz kontralesi dan

intensitas <50 % MT mempengaruhi kemampuan motorik penderita stroke iskemik serangan pertama dengan waktu awitan < 6bulan.

Upaya dilakukan untuk mengurangi bias terhadap hasil penelitian yang diperoleh yaitu dengan melakukan “matching” terhadap variabel demografi usia, jenis kelamin, onset, faktor resiko dan terapi standar termasuk penggunaan obat-obatan, namun keterbatasan penelitian ini tetap ada. Keterbatasan yang ditemukan pada penelitian ini antara lain karena kesulitan yang ditemui untuk mengumpulkan subjek penelitian sesuai kriteri inklusi dalam waktu yang relative singkat maka tidak dilakukan “blind” terhadap pasien dan teknisi rTMS.

Pada penelitian ini tidak dilakukan validasi penilaian skor The STREAM pada semua subskala sehingga hasil skor yang diperoleh dapat bersifat overestimasi terutama pada penilaian skor the STREAM hari ke-10.

Frekuensi dan intensitas stimulasi sub-motor threshold yang diberikan kepada subjek perlakuan telah sesuai dengan apa yang tercantum pada petunjuk penggunaan rTMS sebagai terapi pada stroke iskemik dan teori kesembangan interhemisfer namun variabilitas frekuensi dan intensitas stimulus pada penelitian lainnya sedikit banyak mempengaruhi hasil penelitian.

### **Rekomendasi penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan intervensi rTMS pada penderita stroke iskemik serangan pertama waktu awitan kurang dari 6 bulan. Stimulasi rTMS diberikan dalam waktu 10 hari dengan menilai luaran klinis gangguan motorik segera setelah intervensi hari ke 10 selesai. Dengan demikian pengaruh yang ditimbulkan oleh rTMS sifatnya jangka pendek. Ke depan dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk

menilai efek jangka panjang rTMS pada kemampuan motorik setelah stroke dengan menggunakan metode penelitian yang lebih ketat. Juga sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi perubahan kemampuan motorik terhadap persepsi diri dan kualitas hidup penderita stroke setelah mendapat stimulasi rTMS.

## **BAB VI SIMPULAN DAN SARAN**

### **A. SIMPULAN**

1. Terdapat pengaruh terapi stimulasi magnetis transkranial berulang terhadap perubahan kemampuan motorik fungsional pada penderita stroke iskemik serangan pertama onset  $\leq 3$  bulan dimana perubahan ini lebih besar pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.
2. Tidak ditemukan perbedaan kemampuan motorik fungsional, volunter dan mobilitas dasar pada kelompok perlakuan setelah rTMS dan kelompok kontrol.
3. Selisih perubahan skor kemampuan motorik fungsional, volunter dan mobilitas dasar ditemukan lebih besar pada kelompok perlakuan setelah rTMS dibanding kelompok kontrol.
4. Ditemukan perbedaan bermakna pada perubahan kemampuan fungsional motorik, volunter dan mobilitas dasar antara kelompok perlakuan setelah rTMS dan kelompok kontrol

### **B. SARAN**

1. Perlu dilakukan penelitian rTMS lebih lanjut yang mengkaji pengaruh faktor-faktor neurotropik otak seperti BDNF, NGF dan VEGF terhadap kemampuan motorik setelah diberikan rTMS pada pasien stroke iskemik.
2. Perlu dipertimbangkan penggunaan rTMS pada institusi klinis misalnya rumah sakit sebagai salah satu metode terapi pilihan penanganan defisit motorik setelah stroke.
3. Perlu dilakukan penelitian yang membandingkan pengaruh rTMS stroke onset akut, subakut dan kronik.

## DAFTAR PUSTAKA

- AHMED, S., MAYO, N. E., HIGGINS, J., SALBACH, N. M., FINCH, L. & WOOD-DAUPHINEE, S. L. 2003. The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement (STREAM): a comparison with other measures used to evaluate effects of stroke and rehabilitation. *Phys Ther*, 83, 617-30.
- ALIA, C., SPALLETTI, C., LAI, S., PANARESE, A., LAMOLA, G., BERTOLUCCI, F., VALLONE, F., DI GARBO, A., CHISARI, C., MICERA, S. & CALEO, M. 2017. Neuroplastic Changes Following Brain Ischemia and their Contribution to Stroke Recovery: Novel Approaches in Neurorehabilitation. *Front Cell Neurosci*, 11, 76.
- BANO, D. & NICOTERA, P. 2007. Ca<sup>2+</sup> signals and neuronal death in brain ischemia. *Stroke*, 38, 674-6.
- BENNETT, D. A. 2012. Methodology of the global and regional burden of stroke study. *Neuroepidemiology*, 38, 30-40.
- BINTANG, A. 2014. *Association of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) 936C > T and -2578C>A Gene Polymorphism with Serum VEGF Level and Acute Ischemic Stroke Outcome*. Doctoral Dissertation, Universitas Hasanuddin.
- CHANG, W. H., KIM, Y. H., BANG, O. Y., KIM, S. T., PARK, Y. H. & LEE, P. K. 2010. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med*, 42, 758-64.
- CHERVYAKOV, A. V., CHERNYAVSKY, A. Y., SINITSYN, D. O. & PIRADOV, M. A. 2015. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9.
- DAVIS, S. & DONNAN, G. A. 2014. Time Is Penumbra: Imaging, Selection and Outcome. *Cerebrovascular Diseases*, 38, 59-72.
- DI FILIPPO, M., TOZZI, A., COSTA, C., BELCASTRO, V., TANTUCCI, M., PICCONI, B. & CALABRESI, P. 2008. Plasticity and repair in the post-ischemic brain. *Neuropharmacology*, 55, 353-362.
- DODD, K. C., NAIR, V. A. & PRABHAKARAN, V. 2017. Role of the Contralesional vs. Ipsilesional Hemisphere in Stroke Recovery. *Front Hum Neurosci*, 11.
- GUAN, Y. Z., LI, J., ZHANG, X. W., WU, S., DU, H., CUI, L. Y. & ZHANG, W. H. 2017. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) after acute stroke: A one-year longitudinal randomized trial. *CNS Neurosci Ther*, 23, 940-946.
- HAO, Z., WANG, D., ZENG, Y. & LIU, M. 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 31.
- HARA, Y. 2015. Brain Plasticity and Rehabilitation in Stroke Patients. *Journal of Nippon Medical School*, 82, 4-13.
- HOSOMI, K., MORRIS, S., SAKAMOTO, T., TAGUCHI, J., MARUO, T., KAGEYAMA, Y., KINOSHITA, Y., GOTO, Y., SHIMOKAWA, T., KOYAMA, T. & SAITOH, Y. 2016. Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Upper Limb Paresis in the Subacute Period. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 25, 1655-1664.

- HOYER, E. H. & CELNIK, P. A. 2011. Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation. *Restor Neurol Neurosci*, 29, 395-409.
- HU, X., DE SILVA, T. M., CHEN, J. & FARACI, F. M. 2017. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res*, 120, 449-471.
- JUNG, S., GILGEN, M., SLOTBOOM, J., EL-KOUSSY, M., ZUBLER, C., KIEFER, C., LUEDI, R., MONO, M.-L., HELDNER, M. R., WECK, A., MORDASINI, P., SCHROTH, G., MATTLE, H. P., ARNOLD, M., GRALLA, J. & FISCHER, U. 2013. Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischaemic stroke. *Brain*, 136, 3554-3560.
- KLOMJAI, W., KATZ, R. & LACKMY-VALLEE, A. 2015. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*, 58, 208-13.
- KOH, C. L., PAN, S. L., JENG, J. S., CHEN, B. B., WANG, Y. H., HSUEH, I. P. & HSIEH, C. L. 2015. Predicting recovery of voluntary upper extremity movement in subacute stroke patients with severe upper extremity paresis. *PLoS One*, 10, e0126857.
- KUBIS, N. 2016. Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Post-Stroke Recovery. *Front Neural Circuits*, 10, 56.
- LEFAUCHEUR, J.-P., ANDRÉ-OBADIA, N., ANTAL, A., AYACHE, S. S., BAEKEN, C., BENNINGER, D. H., CANTELLO, R. M., CINCOTTA, M., DE CARVALHO, M., DE RIDDER, D., DEVANNE, H., DI LAZZARO, V., FILIPOVIĆ, S. R., HUMMEL, F. C., JÄÄSKELÄINEN, S. K., KIMISKIDIS, V. K., KOCH, G., LANGGUTH, B., NYFFELER, T., OLIVIERO, A., PADBERG, F., POULET, E., ROSSI, S., ROSSINI, P. M., ROTHWELL, J. C., SCHÖNFELDT-LECUONA, C., SIEBNER, H. R., SLOTEMA, C. W., STAGG, C. J., VALLS-SOLE, J., ZIEMANN, U., PAULUS, W. & GARCIA-LARREA, L. 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125, 2150-2206.
- LI, J., MENG, X. M., LI, R. Y., ZHANG, R., ZHANG, Z. & DU, Y. F. 2016. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on the recovery of upper limb motor dysfunction in patients with subacute cerebral infarction. *Neural Regen Res*, 11, 1584-1590.
- MOSKOWITZ, M. A., LO, E. H. & IADECOLA, C. 2010. The science of stroke: Mechanisms in search of treatments. *Neuron*, 67, 181-198.
- POKDISTROKE 2011. Guideline stroke 2011. Jakarta.
- STROKE, P. 2011. Guideline Stroke. In: INDONESIA, P. S. P. D. S. S. (ed.). Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI).
- SZYDŁOWSKA, K. & TYMIANSKI, M. 2010. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*, 47, 122-129.
- WARD, N. 2011. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke. *J Physiol*, 589, 5625-32.

## Lampiran 1 Surat Rekomendasi Etik

		<b>KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI</b> <b>UNIVERSITAS HASANUDDIN</b> <b>FAKULTAS KEDOKTERAN</b> <b>RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN</b> <b>RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR</b> <b>KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN</b> Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245. Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431			
<b><u>REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK</u></b> Nomor : 489 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2018 Tanggal: 18 Juli 2018					
Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :					
No Protokol	UH18060342	No Sponsor Protokol			
Peneliti Utama	<b>dr. Nurussyariah Hammado</b>	Sponsor	<b>Pribadi</b>		
Judul Peneliti	Hubungan Kadar BDNF Serum dengan Kemampuan Motorik Fungsional Sete- Terapi Stimulasi Magnetic Transkrani- Berulang Pada Penderita Str Iskemik				
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	<b>18 Juli 2018</b>		
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	<b>18 Juli 2018</b>		
Tempat Penelitian	<b>RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring, Klinik Brain Makassar</b>				
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku <b>18 Juli 2018</b> sampai <b>18 Juli 2019</b>	Frekuensi review lanjutan		
Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama <b>Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan	Tanggal		
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama <b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan	Tanggal		

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan

## Lampiran 2 Instrumen The STREAM

## FORMULIR PENELITIAN

### PENGARUH TERAPI STIMULASI MAGNETIS TRANSKRANIAL BERULANG TERHADAP KEMAMPUAN MOTORIK FUNGSIONAL PADA PENDERITA STROKE ISKEMIK

#### I. IDENTITAS PASIEN

1. Nama : .....
2. Rumah Sakit / No. Reg : .....
3. Tanggal masuk rumah sakit : .....
5. Pekerjaan : .....
6. Pendidikan : .....
8. Alamat : .....
9. Suku bangsa : .....
10. No. HP / telp : .....

#### II. DATA UMUM PASIEN

1. Umur : .....
2. Status perkawinan : .....
3. Berat badan : .....
4. Tinggi badan : .....
5. IMT : .....
6. Tekanan darah : .....
7. Onset kejadian : .....

#### III. DATA KLINIS PASIEN

1. Keadaan umum : a. Baik b. Sedang c. Lemah
2. Keluhan : .....
3. Laboratorium:
  - i. ....
  - ii. ....
  - iii. ....
  - iv. ....
4. Ct Scan kepala:
5. Foto Thorax:
6. EKG:.....
7. Pengobatan saat ini:
  - i. ....



- ii. ....
- iii. ....
- iv. ....

**8. Fisioterapi:**

- i. ....
- ii. ....
- iii. ....

**9. Riwayat penyakit** : .....

**a. Hipertensi** : ada / tidak

- i. Bila ada, sejak : .....
- ii. Minum obat teratur : ya / tidak, sebutkan obat yang diminum
  - 1.....
  - 2.....

**b. Diabetes melitus** : ada / tidak

- i. Bila ada, sejak : .....
- ii. Minum obat teratur : ya / tidak, sebutkan obat yang diminum
  - 1.....
  - 2.....

**c. Dislipidemia** : ada / tidak

- i. Bila ada, sejak : .....
- ii. Minum obat teratur : ya / tidak, sebutkan obat yang diminum
  - 1.....
  - 2.....

**d. Riwayat penyakit jantung** : ada / tidak, sebutkan : .....

**i. Bila ada, sejak** : .....

- ii. Minum obat teratur** : ya / tidak, sebutkan obat yang diminum
- 1.....
  - 2.....

**e. Riwayat penyakit lainnya (bila ada):**

**IV PENILAIAN**

**a. Skor Penilaian The STREAM awal:**

**b. Skor Penilaian The STREAM akhir:**

## NASKAH PENJELASAN PADA SUBJEK

Selamat pagi Bapak/Ibu.

Perkenalkan saya dr. Nurussyariah Hammado, dari Departemen Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UNHAS, yang akan melakukan penelitian dalam bentuk wawancara dan pemeriksaan terhadap Bapak/Ibu.

Kami bermaksud mengadakan penelitian untuk mengetahui Efektifitas Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Terhadap gangguan motorik setelah Stroke Iskemik. Kami akan menanyakan dan mencatat identitas (nama, alamat, umur, jenis kelamin, pekerjaan, riwayat penyakit sebelumnya. Kami akan melakukan pemeriksaan fisik umum dan neurologi, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi untuk memastikan diagnosis Stroke Iskemik. Setelah itu kami melakukan pemeriksaan motorik fungsional untuk kedua lengan dan tungkai. Pemeriks motorik dilakukan berdasarkan pemeriksaan gerak dari *The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement* (The STREAM). Pemeriksaan motorik ini terdiri dari tiga domain pemeriksaan (ekstremitas superior, inferior dan mobilitas) dengan 10 indikator untuk masing-masing domain. Pemeriksaan dilakukan untuk menilai kemampuan motorik kasar dalam posisi berbaring, duduk, berdiri dan bergerak. Adapun waktu yang diperlukan untuk masing-masing tes ini cukup singkat, yakni 15-20 menit. Sehingga dengan demikian, tidak akan banyak menyita waktu Bapak/Ibu sekalian. Dengan penelitian ini, diharapkan akan diperoleh data mengenai Efektifitas *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) Pada Gangguan motorik setelah Stroke Iskemik, sehingga dikemudian hari dapat dilakukan upaya pengobatan yang sesuai.

Setelah itu kami akan mulai melakukan prosedur rTMS pada bapak/ibu dengan meletakkan alat stimulasi pada kepala bagian samping kiri dan kanan. Setiap sesi rTMS dilakukan selama sekitar 10 menit untuk 5 hari terapi/siklus. Masing-masing bapak/ibu akan mengikuti 2 siklus terapi dengan jeda 2 hari diantara siklus. Prosedur rTMS akan dilakukan dengan menggunakan gelombang magnet frekuensi tinggi (5Hz) pada sisi lesi dan gelombang rendah (1 Hz) pada sisi kontralesi. Prosedur terapi akan dilakukan selama maksimal 2 minggu. Setelah itu kembali akan dilakukan pemeriksaan pemeriksaan gangguan

motorik fungsional berdasarkan instrument The STREAM sesudah hari ke 10 prosedur terapi rTMS untuk menilai perubahan kemampuan motorik fungsional.

Ada beberapa efek samping yang mungkin terjadi saat dilakukan prosedur rTMS yaitu nyeri kepala sampai kejang, kejang merupakan efek samping terburuk namun sangat jarang terjadi, disebabkan karena tidak seimbangnya inhibisi dan eksitasi, terutama bila digunakan kekuatan magnet yang tinggi, penelitian ini menggunakan kekuatan yang rendah. prosedur rTMS akan dihentikan segera bila muncul efek samping dan sebelumnya disiapkan diazepam intravena 10 mg diencerkan dalam NaCL 0,9% untuk mengatasi bila sampai terjadi kejang.

Keikutsertaan Bapak/Ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan, karena itu bila Bapak/Ibu menolak ikut atau berhenti ikut pada penelitian ini tanpa takut akan kehilangan hak untuk mendapatkan pelayanan kesehatan standar rutin berupa obat oral dan fisioterapi sesuai dengan penyakit yang Bapak/Ibu derita. Selain itu semua data dari penelitian ini adalah rahasia dan akan dicatat serta dipublikasikan tanpa membuka informasi data pribadi bapak/ibu sekalian.

Bila masih ada hal-hal yang ingin Bapak/Ibu ketahui, atau masih ada hal-hal yang belum jelas, maka Bapak/Ibu bisa bertanya atau meminta penjelasan pada kami di Poliklinik saraf Departemen ilmu Penyakit saraf RS dr. Wahidin Sudirohusodo, atau secara langsung melalui no. HP peneliti : 085298912337

Demikian penjelasan saya, jika Bapak/Ibu bersedia untuk berpartisipasi, diharapkan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Atas kesediaan dan kerjasamanya diucapkan banyak terima kasih.

**Identitas Peneliti :**

**Nama : Nurussyariah Hammado**

**Alamat : Jl. Poros Macanda II, Perum UNM Blok C-10, Danau Mawang, Kab.Gowa**

**Telepon : 0852989132337**

**DISETUJUI OLEH  
KOMISI ETIK PENELITIAN  
KESEHATAN  
FAK. KEDOKTERAN UNHAS**

## FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : .....

Umur: .....

Alamat : .....

Setelah mendengar/membaca dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan, manfaat apa yang akan dilakukan pada penelitian ini, menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian ini secara sukarela tanpa paksaan.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bias menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapat pelayanan kesehatan. Juga saya berhak bertanya atau meminta penjelasan pada peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Saya juga mengerti bahwa biaya rTMS dan pemeriksaan laboratorium yang dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, akan ditanggung oleh peneliti. Demikian juga biaya perawatan dan pengobatan bila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan akibat penelitian ini, akan dibiayai oleh peneliti.

Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data saya yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Bila terjadi perbedaan pendapat dikemudian hari kami akan menyelesaikannya secara kekeluargaan.

	NAMA	TANDA TANGAN	TGL/BLN/THN
Klien	.....	.....	.....
Saksi 1	.....	.....	.....

<b>Penanggung jawab penelitian</b> Nama : <b>dr. Nurussyariah Hammado</b> Alamat : Jl. Poros Macanda II, Perum UNM Blok C-10, Danau Mawang, Kab.Gowa Telepon : 085298912337	<b>Penanggung Jawab Medis</b> Nama : <b>dr. Muhammad Akbar, PhD, Sp. S (K), DFM</b> Alamat : Jl. Tamalanrea Raya No33 Telepon : 0811415252
---	---

NAMA PASIEN:

USIA/JENIS KELAMIN:

TES	NO	TGL TES	I : Tgl		II: Tgl		III : Tgl	
			YA/TDK	SKOR	YA/TDK	SKOR	YA/TDK	SKOR
TELENTANG	1	<b>PROTRAKSI SKAPULA</b>						
		Ekstensi siku						
		Fleksi Bahu		...../2		...../2		...../2
	2	<b>EKSTENSI SIKU</b>						
		Abduksi Bahu						
		Ekstensi siku						
		Deviasi lengan		...../2		...../2		...../2
	3	<b>FLEKSI PANGGUL</b>						
		Fleksi panggul						
		Fleksi lutut						
		Kedua Telapak kaki rapat pada kasur		...../2		...../2		...../2
	4	<b>ROLING KI/KA</b>						
		Tanpa bantuan						
		Dengan bantuan		...../3		...../3		...../3
	5	<b>BRIDGING</b>						
		Angkat Panggul						
		Deviasi lutut						
		tanpa bantuan						
		Dengan bantuan		...../3		...../3		...../3
	6	<b>BERUBAH POSISI</b>						
		telentang-duduk < 20 dtk						
	telentang-duduk > 20 dtk							
	Tanpa bantuan							
	Dengan bantuan		...../3		...../3		...../3	
	<b>TOTAL</b>			...../15		...../15		...../15
DUDUK	7	<b>ELEVASI SKAPULA</b>						
		Elevasi skapula ki/ka		...../2		...../2		...../2
	8	<b>ABDUKSI BAHU</b>						
		Angkat kedua tangan keatas dan sentuh kepala		...../2		...../2		...../2
	9	<b>EKSTENSI POSTERIOR BAHU</b>						
		Raih skapula kontralateral		...../2		...../2		...../2
10	<b>EKSTENSI BAHU</b>							
	angkat kedua tangan keatas setinggi2nya		...../2		...../2		...../2	

	11	<b>SUPINASI &amp; PRONASI LENGAN BWH</b>					
		Supinasi+Pronasi					
		supinasi/pronasi					
		tidak ada gerakan	...../2		...../2		...../2
	12	<b>MENGGEGAM</b>					
		Fleksi jari tangan					
		ekstensi wrist	...../2		...../2		...../2
	13	<b>EKSTENSI JARI</b>	...../2		...../2		...../2
	14	<b>MENCUBIT</b>	...../2		...../2		...../2
	15	<b>FLEKSI PANGGUL</b>	...../2		...../2		...../2
	16	<b>EKSTENSI LUTUT</b>	...../2		...../2		...../2
	17	<b>FLEKSI LUTUT</b>	...../2		...../2		...../2
	18	<b>DORSOFLEKSI KAKI</b>	...../2		...../2		...../2
	19	<b>PLANTAR FLEKSI KAKI</b>	...../2		...../2		...../2
	20	<b>EKSTENSI LUTUT &amp; DORSOFLEKSI KAKI</b>	...../2		...../2		...../2
	21	<b>DUDUK - BERDIRI</b>					
		Tanpa bantuan					
		Dengan bantuan					
		deviasi postur	...../3		...../3		...../3
		<b>TOTAL</b>	...../31		...../31		...../31
<b>BERDIRI</b>	22	BERDIRI 20 hitungan	...../3		...../3		...../3
	23	Abduksi tungkai paresis	...../2		...../2		...../2
	24	Fleksi lutut paresis	...../2		...../2		...../2
	25	Ekstensi lutut & dorsofleksi tungkai paresis	...../2		...../2		...../2
	26	letakkan kaki paresis di atas anak tangga pertama	...../3		...../3		...../3
	27	Melangkah 3 langkah ke belakang	...../3		...../3		...../3
	28	Melangkah 3 langkah ke sisi paresis	...../3		...../3		...../3
	29	Melangkah lurus 10 m					
		Tanpa bantuan					
		Dengan bantuan	...../3		...../3		...../3
	30	Melangkah menuruni 3 anak tangga					
		Tanpa bantuan					
		Dengan bantuan	...../3		...../3		...../3
<b>BERDIRI &amp; BERJALAN</b>		<b>TOTAL</b>	...../24		...../24		...../24
		<b>TOTAL SKOR</b>	...../70		...../70		...../70

**GERAKAN VOLUNTER**

- 0: TDK MAMPU MELAKUKAN
- 1: DPT MELAKUKAN DGN DEVIASI
- 2: DPT MELAKUKAN DGN BAIK

**BASIC MOBILITY**

- 0: TDK MAMPU MELAKUKAN
- 1: MAMPU MELAKUKAN DGN BANTUAN MAKSIMAL
- 2: MAMPU MELAKUKAN DGN BANTUAN MINIMAL
- 3: MAMPU MELAKUKAN TANPA BANTUAN

### Lampiran 3 Data Mentah

N o	Nama	Umur	J K	P/ K	Ris k	onse t (bln)	KM F I	KM F II	Δ KM F	U E I	U E II	Δ U E	L E I	L E II	Δ L E	Barin g I	Barin g II	Δ Barin g	si t I	si t II	Δ si t	Berdi ri I	Berdi ri II	Delta Berdi ri	Mo b I	Mo b II	Delt a Mo b
1	Tn Ar	56	L	P	ada	1	33	53	20	10	16	6	10	8	8	6	9	3	5	2	1	12	15	3	13	19	6
2	Ny N	56	P	P	ada	1	47	57	10	13	16	3	16	6	0	9	12	3	1	2	2	17	22	5	18	25	7
3	Tn D	56	L	p	ada	1	45	59	14	13	16	3	15	8	3	9	12	3	2	1	3	15	23	8	17	25	8
4	Ny R	56	P	p	ada	2	23	34	11	3	6	3	10	3	3	4	5	1	9	4	5	10	14	4	10	15	5
5	Tn YL	56	L	p	ada	1	23	47	24	3	11	8	10	7	7	4	9	5	9	1	0	10	16	6	10	19	9
6	Tn T	47	L	p	ada	1	9	30	21	4	10	6	3	0	7	3	6	3	5	4	9	1	10	9	2	10	8
7	Ny TM	42	P	p	ada	4	33	45	12	10	13	3	10	5	5	6	9	3	4	1	7	10	15	5	13	17	4
8	Tn RH	73	P	p	ada	2	18	43	25	3	13	10	6	5	9	3	7	4	7	2	1	8	15	7	9	15	6
9	Tn TLM	75	L	p	ada	0.5	10	24	14	2	7	5	5	8	3	2	5	3	5	1	6	2	8	6	3	9	6
10	Ny MSD	42	P	p	ada	0.5	20	36	16	5	7	2	10	4	4	4	8	4	1	1	3	5	13	8	5	15	10
11	Tn AT	65	L	p	ada	0.5	10	24	14	2	7	5	5	8	3	2	5	3	6	1	5	2	7	5	3	9	6
12	Tn AA	63	L	p	ada	0.5	45	57	12	13	16	3	15	8	3	9	12	3	2	2	3	15	21	6	17	23	6
13	Tn AK	65	L	p	ada	0.5	45	59	14	13	16	3	15	8	3	9	12	3	2	2	3	15	21	6	17	25	8
14	Tn AR	58	L	p	ada	0.5	36	48	12	13	16	3	10	4	4	6	10	4	1	2	5	12	16	4	13	18	5
15	Ny SM	78	P	p	ada	0.5	13	22	9	4	7	3	6	7	1	5	6	1	6	1	5	2	5	3	3	8	5
16	Tn SM	63	L	k	ada	3	45	50	5	13	16	3	15	6	1	9	12	3	2	2	3	15	19	4	17	18	1
17	Tn AK	51	L	k	ada	1	41	42	1	13	14	1	11	1	0	8	9	1	1	1	1	16	15	-1	17	17	0
18	Tn YN	60	L	k	ada	1	23	29	6	3	5	2	10	3	3	4	5	1	9	1	4	10	11	1	10	11	1
19	Tn AG	62	L	k	ada	1	23	31	8	3	5	2	1	1	3	4	6	2	9	1	4	10	12	2	10	13	3



													0	3					3								
20	<b>Tn HA</b>	50	L	k	ada	2	9	16	7	4	6	2	3	5	2	3	6	3	5	8	3	1	2	1	2	5	3
21	<b>Tn AJ</b>	62	L	k	ada	1	33	39	6	10	13	3	1	1	2	6	8	2	1	1	4	13	13	0	13	14	1
22	<b>Tn MP</b>	67	L	k	ada	1	18	24	6	3	6	3	6	7	1	3	6	3	7	0	3	8	8	0	9	11	2
23	<b>Tn MA</b>	60	L	k	ada	4	44	47	3	13	14	1	1	1	1	9	9	0	2	2	2	14	15	1	17	18	1
24	<b>Tn H</b>	43	L	k	ada	2	45	50	5	13	14	1	1	1	1	9	10	1	2	2	2	15	17	2	17	20	3
25	<b>Tn MU</b>	63	L	k	ada	1	34	40	6	13	15	2	8	0	2	6	8	2	1	2	4	11	11	0	13	15	2
26	<b>Tn SS</b>	62	L	k	ada	0.5	13	18	5	4	6	2	6	7	1	5	6	1	6	0	4	2	2	0	3	5	2
27	<b>Tn NS</b>	61	L	k	ada	0.5	9	17	8	4	6	2	3	6	3	3	6	3	5	9	4	1	2	1	2	5	3
28	<b>Ny AN</b>	54	P	k	ada	0.5	33	38	5	10	12	2	1	1	1	6	9	3	1	1	2	13	13	0	13	15	2
29	<b>Tn SY</b>	65	L	k	ada	1	18	24	6	3	5	2	6	9	3	3	6	3	7	0	3	7	8	1	9	10	1
30	<b>Tn AGM</b>	71	L	k	ada	3	10	18	8	2	5	3	5	8	3	2	5	3	6	9	3	2	4	2	3	5	2

## Lampiran 4 Deskripsi statistik

### Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
sex	30	1	2	1.17	.379
usia	30	42	78	59.47	9.039
onset	30	.5	4.0	1.300	1.0137
Risiko	30	1	1	1.00	.000
paresis	30	1	2	1.53	.507
UE1	30	2	13	7.40	4.651
LE1	30	3	16	9.27	4.017
Mobility1	30	2	18	10.27	5.644
KMF1	30	9	47	26.93	13.603
Valid N (listwise)	30				

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
sex * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%
usia * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%
onset * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%
Risiko * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%
paresis * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%
UE1 * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%
LE1 * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%
Mobility1 * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%
KMF1 * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%

### Crosstab

Count

		Kelompok		Total
		Perlakuan	Kontrol	
sex	Laki-Laki	10	15	25
	Perempuan	5	0	5
Total		15	15	30

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.000 <sup>a</sup>	1	.014		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3.840	1	.050		
Likelihood Ratio	7.938	1	.005		
Fisher's Exact Test				.042	.021
Linear-by-Linear Association	5.800	1	.016		
N of Valid Cases	30				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.50.

b. Computed only for a 2x2 table

### Crosstab

Count

	Kelompok		Total
	Perlakuan	Kontrol	
Risiko ada	15	15	30
Total	15	15	30

### Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	30

a. No statistics are computed

because Risiko is a constant.

### Crosstab

Count

	Kelompok		Total
	Perlakuan	Kontrol	
paresis Sinistra	7	7	14
Dextra	8	8	16
Total	15	15	30

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.000 <sup>a</sup>	1	1.000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.000	1	1.000		
Fisher's Exact Test				1.000	.642
Linear-by-Linear Association	.000	1	1.000		
N of Valid Cases	30				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.00.

b. Computed only for a 2x2 table

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia1 * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%

### Usia1 \* Kelompok Crosstabulation

Count

		Kelompok		Total
		Perlakuan	Kontrol	
Usia1	<45	2	0	2
	45-54	1	4	5
	55-64	7	8	15
	>=65	5	3	8
Total		15	15	30

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4.367 <sup>a</sup>	3	.224
Likelihood Ratio	5.272	3	.153
Linear-by-Linear Association	.046	1	.830
N of Valid Cases	30		

a. 6 cells (75.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.00.

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
onset * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%

### onset \* Kelompok Crosstabulation

Count

		Kelompok		Total
		Perlakuan	Kontrol	
onset	.5	7	3	10
	1.0	5	7	12
	2.0	2	2	4
	3.0	0	2	2
	4.0	1	1	2
Total		15	15	30

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.933 <sup>a</sup>	4	.415
Likelihood Ratio	4.753	4	.314
Linear-by-Linear Association	1.168	1	.280
N of Valid Cases	30		

a. 6 cells (60.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.00.

### Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Interval by Interval	Pearson's R	.201	.178	1.084	.288 <sup>c</sup>
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	.268	.173	1.474	.152 <sup>c</sup>
N of Valid Cases		30			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
UE1a * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%

### UE1a \* Kelompok Crosstabulation

Count

		Kelompok		Total
		Perlakuan	Kontrol	
UE1a	<5	7	8	15
	5-10	3	2	5
	>10	5	5	10
Total		15	15	30

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.267 <sup>a</sup>	2	.875
Likelihood Ratio	.268	2	.875
Linear-by-Linear Association	.040	1	.841
N of Valid Cases	30		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.50.

### Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Interval by Interval	Pearson's R	-.037	.182	-.197	.846 <sup>c</sup>
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-.042	.183	-.223	.825 <sup>c</sup>
N of Valid Cases		30			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
LoE * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%

**LoE \* Kelompok Crosstabulation**

Count

		Kelompok		Total
		Perlakuan	Kontrol	
LoE	<5	1	2	3
	5-10	10	9	19
	>10	4	4	8
Total		15	15	30

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.386 <sup>a</sup>	2	.824
Likelihood Ratio	.392	2	.822
Linear-by-Linear Association	.095	1	.758
N of Valid Cases	30		

a. 4 cells (66.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.50.

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Mobility * Kelompok	30	41.7%	42	58.3%	72	100.0%

### Mobility \* Kelompok Crosstabulation

Count

	Kelompok		Total
	Perlakuan	Kontrol	
Mobility <7	5	4	9
7-15	6	7	13
>15	4	4	8
Total	15	15	30

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.188 <sup>a</sup>	2	.910
Likelihood Ratio	.188	2	.910
Linear-by-Linear Association	.057	1	.811
N of Valid Cases	30		

a. 4 cells (66.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.00.

### Tests of Normality

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
UE1	Perlakuan	.230	15	.032	.793	15	.003
	Kontrol	.298	15	.001	.770	15	.002
LE1	Perlakuan	.208	15	.081	.900	15	.095
	Kontrol	.160	15	.200 <sup>*</sup>	.929	15	.267
Mobility1	Perlakuan	.159	15	.200 <sup>*</sup>	.891	15	.069
	Kontrol	.169	15	.200 <sup>*</sup>	.875	15	.040

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



**Descriptives**

	Kelompok		Statistic	Std. Error
UE1	Perlakuan	Mean	7.40	1.226
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 4.77	
			Upper Bound 10.03	
		5% Trimmed Mean	7.39	
		Median	5.00	
		Variance	22.543	
		Std. Deviation	4.748	
		Minimum	2	
		Maximum	13	
		Range	11	
		Interquartile Range	10	
	Skewness	.193	.580	
	Kurtosis	-2.010	1.121	
	Kontrol	Mean	7.40	1.218
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 4.79	
			Upper Bound 10.01	
		5% Trimmed Mean	7.39	
		Median	4.00	
		Variance	22.257	
		Std. Deviation	4.718	
		Minimum	2	
		Maximum	13	
Range		11		
Interquartile Range		10		
Skewness	.233	.580		
Kurtosis	-2.048	1.121		
UE2	Perlakuan	Mean	11.80	1.065
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 9.51	
			Upper Bound 14.09	
		5% Trimmed Mean	11.89	
		Median	13.00	
		Variance	17.029	
		Std. Deviation	4.127	
		Minimum	6	
		Maximum	16	
		Range	10	
		Interquartile Range	9	

		Skewness		- .230	.580
		Kurtosis		-1.822	1.121
Kontrol		Mean		9.47	1.158
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	6.98	
			Upper Bound	11.95	
		5% Trimmed Mean		9.35	
		Median		6.00	
		Variance		20.124	
		Std. Deviation		4.486	
		Minimum		5	
		Maximum		16	
		Range		11	
		Interquartile Range		9	
		Skewness		.242	.580
		Kurtosis		-2.034	1.121
DeltaUE	Perlakuan	Mean		4.40	.584
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3.15	
			Upper Bound	5.65	
		5% Trimmed Mean		4.22	
		Median		3.00	
		Variance		5.114	
		Std. Deviation		2.261	
		Minimum		2	
		Maximum		10	
		Range		8	
		Interquartile Range		3	
		Skewness		1.390	.580
		Kurtosis		1.393	1.121
	Kontrol	Mean		2.07	.182
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.68	
			Upper Bound	2.46	
		5% Trimmed Mean		2.07	
		Median		2.00	
		Variance		.495	
		Std. Deviation		.704	
		Minimum		1	
		Maximum		3	
		Range		2	
		Interquartile Range		1	
		Skewness		-.092	.580
		Kurtosis		-.669	1.121

LE1	Perlakuan	Mean		9.73	1.071
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.44	
			Upper Bound	12.03	
		5% Trimmed Mean		9.76	
		Median		10.00	
		Variance		17.210	
		Std. Deviation		4.148	
		Minimum		3	
		Maximum		16	
		Range		13	
		Interquartile Range		9	
		Skewness		.073	.580
		Kurtosis		-1.061	1.121
	Kontrol	Mean		8.80	1.024
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	6.60	
			Upper Bound	11.00	
		5% Trimmed Mean		8.78	
		Median		10.00	
		Variance		15.743	
		Std. Deviation		3.968	
Minimum			3		
Maximum			15		
Range			12		
Interquartile Range			5		
Skewness			.163	.580	
Kurtosis			-.943	1.121	
LE2	Perlakuan	Mean		13.93	1.016
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	11.75	
			Upper Bound	16.11	
		5% Trimmed Mean		14.09	
		Median		15.00	
		Variance		15.495	
		Std. Deviation		3.936	
		Minimum		7	
		Maximum		18	
		Range		11	
		Interquartile Range		8	
		Skewness		-.680	.580
		Kurtosis		-.917	1.121
	Kontrol	Mean		10.60	.925
95% Confidence Interval for		Lower Bound	8.62		

		Mean	Upper Bound	12.58	
		5% Trimmed Mean		10.61	
		Median		11.00	
		Variance		12.829	
		Std. Deviation		3.582	
		Minimum		5	
		Maximum		16	
		Range		11	
		Interquartile Range		6	
		Skewness		.076	.580
		Kurtosis		-1.122	1.121
DeltaLE	Perlakuan	Mean		4.20	.656
		95% Confidence Interval for	Lower Bound	2.79	
		Mean	Upper Bound	5.61	
		5% Trimmed Mean		4.17	
		Median		3.00	
		Variance		6.457	
		Std. Deviation		2.541	
		Minimum		0	
		Maximum		9	
		Range		9	
		Interquartile Range		4	
		Skewness		.465	.580
		Kurtosis		-.366	1.121
	Kontrol	Mean		1.80	.262
		95% Confidence Interval for	Lower Bound	1.24	
		Mean	Upper Bound	2.36	
		5% Trimmed Mean		1.83	
		Median		2.00	
		Variance		1.029	
		Std. Deviation		1.014	
		Minimum		0	
		Maximum		3	
		Range		3	
		Interquartile Range		2	
		Skewness		-.019	.580
		Kurtosis		-1.346	1.121
Mobility1	Perlakuan	Mean		10.20	1.503
		95% Confidence Interval for	Lower Bound	6.98	
		Mean	Upper Bound	13.42	
		5% Trimmed Mean		10.22	

		Median	10.00	
		Variance	33.886	
		Std. Deviation	5.821	
		Minimum	2	
		Maximum	18	
		Range	16	
		Interquartile Range	14	
		Skewness	-.138	.580
		Kurtosis	-1.509	1.121
Kontrol		Mean	10.33	1.463
		95% Confidence Interval for Lower Bound	7.20	
		Mean Upper Bound	13.47	
		5% Trimmed Mean	10.43	
		Median	10.00	
		Variance	32.095	
		Std. Deviation	5.665	
		Minimum	2	
		Maximum	17	
		Range	15	
		Interquartile Range	14	
		Skewness	-.321	.580
		Kurtosis	-1.264	1.121
Mobility2	Perlakuan	Mean	16.80	1.553
		95% Confidence Interval for Lower Bound	13.47	
		Mean Upper Bound	20.13	
		5% Trimmed Mean	16.83	
		Median	17.00	
		Variance	36.171	
		Std. Deviation	6.014	
		Minimum	8	
		Maximum	25	
		Range	17	
		Interquartile Range	13	
		Skewness	-.018	.580
		Kurtosis	-1.194	1.121
	Kontrol	Mean	12.13	1.355
		95% Confidence Interval for Lower Bound	9.23	
		Mean Upper Bound	15.04	
		5% Trimmed Mean	12.09	
		Median	13.00	
		Variance	27.552	

		Std. Deviation	5.249	
		Minimum	5	
		Maximum	20	
		Range	15	
		Interquartile Range	12	
		Skewness	-.230	.580
		Kurtosis	-1.267	1.121
DeltaMob	Perlakuan	Mean	6.60	.434
		95% Confidence Interval for Lower Bound	5.67	
		Mean Upper Bound	7.53	
		5% Trimmed Mean	6.56	
		Median	6.00	
		Variance	2.829	
		Std. Deviation	1.682	
		Minimum	4	
		Maximum	10	
		Range	6	
		Interquartile Range	3	
		Skewness	.528	.580
		Kurtosis	-.413	1.121
	Kontrol	Mean	1.80	.243
		95% Confidence Interval for Lower Bound	1.28	
		Mean Upper Bound	2.32	
		5% Trimmed Mean	1.83	
		Median	2.00	
		Variance	.886	
		Std. Deviation	.941	
		Minimum	0	
		Maximum	3	
		Range	3	
		Interquartile Range	2	
		Skewness	-.142	.580
		Kurtosis	-.849	1.121
KMF1	Perlakuan	Mean	27.33	3.641
		95% Confidence Interval for Lower Bound	19.53	
		Mean Upper Bound	35.14	
		5% Trimmed Mean	27.26	
		Median	23.00	
		Variance	198.810	
		Std. Deviation	14.100	
		Minimum	9	

		Maximum	47	
		Range	38	
		Interquartile Range	32	
		Skewness	.126	.580
		Kurtosis	-1.555	1.121
Kontrol		Mean	26.53	3.504
		95% Confidence Interval for Lower Bound	19.02	
		Mean Upper Bound	34.05	
		5% Trimmed Mean	26.48	
		Median	23.00	
		Variance	184.124	
		Std. Deviation	13.569	
		Minimum	9	
		Maximum	45	
		Range	36	
		Interquartile Range	28	
		Skewness	.092	.580
		Kurtosis	-1.551	1.121
KMF2	Perlakuan	Mean	42.53	3.456
		95% Confidence Interval for Lower Bound	35.12	
		Mean Upper Bound	49.94	
		5% Trimmed Mean	42.76	
		Median	45.00	
		Variance	179.124	
		Std. Deviation	13.384	
		Minimum	22	
		Maximum	59	
		Range	37	
		Interquartile Range	27	
		Skewness	-.270	.580
		Kurtosis	-1.394	1.121
	Kontrol	Mean	32.20	3.187
		95% Confidence Interval for Lower Bound	25.37	
		Mean Upper Bound	39.03	
		5% Trimmed Mean	32.11	
		Median	31.00	
		Variance	152.314	
		Std. Deviation	12.342	
		Minimum	16	
		Maximum	50	
		Range	34	

		Interquartile Range	24	
		Skewness	.080	.580
		Kurtosis	-1.507	1.121
DeltaKMF	Perlakuan	Mean	15.20	1.292
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 12.43 Upper Bound 17.97	
		5% Trimmed Mean	15.00	
		Median	14.00	
		Variance	25.029	
		Std. Deviation	5.003	
		Minimum	9	
		Maximum	25	
		Range	16	
		Interquartile Range	8	
		Skewness	.902	.580
		Kurtosis	-.309	1.121
	Kontrol	Mean	5.67	.485
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 4.63 Upper Bound 6.71	
		5% Trimmed Mean	5.80	
		Median	6.00	
		Variance	3.524	
		Std. Deviation	1.877	
		Minimum	1	
		Maximum	8	
		Range	7	
		Interquartile Range	2	
		Skewness	-1.011	.580
		Kurtosis	1.698	1.121

NPAR TESTS

/M-W= DeltaUE DeltaLE DeltaMob DeltaKMF BY Kelompok(1 2)



## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DeltaUE	Perlakuan	15	21.40	321.00
	Kontrol	15	9.60	144.00
	Total	30		
DeltaLE	Perlakuan	15	20.30	304.50
	Kontrol	15	10.70	160.50
	Total	30		
DeltaMob	Perlakuan	15	23.00	345.00
	Kontrol	15	8.00	120.00
	Total	30		
DeltaKMF	Perlakuan	15	23.00	345.00
	Kontrol	15	8.00	120.00
	Total	30		

Test Statistics <sup>a</sup>				
	DeltaUE	DeltaLE	DeltaMob	DeltaKMF
Mann-Whitney U	24.000	40.500	.000	.000
Wilcoxon W	144.000	160.500	120.000	120.000
Z	-3.852	-3.085	-4.707	-4.691
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.002	.000	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>b</sup>	.002 <sup>b</sup>	.000 <sup>b</sup>	.000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

## Frequencies

**Statistics**

		UE1	LE1	Mobility1
N	Valid	30	30	30
	Missing	42	42	42
Mean		7.40	9.27	10.27
Std. Deviation		4.651	4.017	5.644
Minimum		2	3	2
Maximum		13	16	18

**Frequency Table**

**UE1**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2	3	4.2	10.0	10.0
	3	7	9.7	23.3	33.3
	4	5	6.9	16.7	50.0
	5	1	1.4	3.3	53.3
	10	4	5.6	13.3	66.7
	13	10	13.9	33.3	100.0
	Total	30	41.7	100.0	
Missing	System	42	58.3		
Total		72	100.0		

**LE1**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	3	3	4.2	10.0	10.0
	5	3	4.2	10.0	20.0
	6	5	6.9	16.7	36.7
	8	1	1.4	3.3	40.0
	10	10	13.9	33.3	73.3
	11	1	1.4	3.3	76.7
	14	1	1.4	3.3	80.0
	15	5	6.9	16.7	96.7
	16	1	1.4	3.3	100.0
	Total	30	41.7	100.0	
Missing	System	42	58.3		
Total		72	100.0		

**Mobility1**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2	3	4.2	10.0	10.0
	3	5	6.9	16.7	26.7
	5	1	1.4	3.3	30.0
	9	3	4.2	10.0	40.0
	10	4	5.6	13.3	53.3
	13	6	8.3	20.0	73.3
	17	7	9.7	23.3	96.7
	18	1	1.4	3.3	100.0
	Total	30	41.7	100.0	
Missing	System	42	58.3		
Total		72	100.0		

CORRELATIONS

```

/VARIABLES=MTIpsilesi2 MTkontralesi2 KMFMT
/PRINT=TWOTAIL NOSIG
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/MISSING=PAIRWISE.
    
```

**Descriptive Statistics**

	Mean	Std. Deviation	N
MTIpsilesi2	49.60	5.865	15
MTkontralesi2	43.73	3.369	15
KMFMT	42.53	13.384	15

**Correlations**

		MTIpsilesi2	MTkontralesi2	KMFMT
MTIpsilesi2	Pearson Correlation	1	.399	.152
	Sig. (2-tailed)		.141	.588
	N	15	15	15
MTkontralesi2	Pearson Correlation	.399	1	-.209
	Sig. (2-tailed)	.141		.455
	N	15	15	15
KMFMT	Pearson Correlation	.152	-.209	1
	Sig. (2-tailed)	.588	.455	
	N	15	15	15

## Explore

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
MTIpsilesi	15	100.0%	0	0.0%	15	100.0%
MTkontralesi	15	100.0%	0	0.0%	15	100.0%
KMF	15	100.0%	0	0.0%	15	100.0%
DeltaKMF	15	100.0%	0	0.0%	15	100.0%

**Descriptives**

		Statistic	Std. Error	
MTIpsilesi	Mean	49.60	1.514	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	46.35	
		Upper Bound	52.85	
	5% Trimmed Mean	48.67		
	Median	48.00		
	Variance	34.400		
	Std. Deviation	5.865		
	Minimum	46		
	Maximum	70		
	Range	24		
	Interquartile Range	4		
	Skewness	3.383	.580	
	Kurtosis	12.379	1.121	
	MTkontralesi	Mean	43.73	.870
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	41.87	
		Upper Bound	45.60	
5% Trimmed Mean		43.59		
Median		44.00		
Variance		11.352		
Std. Deviation		3.369		
Minimum		40		
Maximum		50		
Range		10		

	Interquartile Range		8	
	Skewness		.550	.580
	Kurtosis		-.921	1.121
KMF	Mean		42.53	3.456
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	35.12	
		Upper Bound	49.94	
	5% Trimmed Mean		42.76	
	Median		45.00	
	Variance		179.124	
	Std. Deviation		13.384	
	Minimum		22	
	Maximum		59	
	Range		37	
	Interquartile Range		27	
	Skewness		-.270	.580
	Kurtosis		-1.394	1.121
	DeltaKMF	Mean		15.20
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	12.43	
		Upper Bound	17.97	
5% Trimmed Mean			15.00	
Median			14.00	
Variance			25.029	
Std. Deviation			5.003	
Minimum			9	
Maximum			25	
Range			16	
Interquartile Range			8	
Skewness			.902	.580
Kurtosis			-.309	1.121

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
MTipsilesi	.406	15	.000	.523	15	.000
MTkontralesi	.202	15	.102	.880	15	.047
KMF	.127	15	.200 <sup>*</sup>	.908	15	.128
DeltaKMF	.261	15	.007	.882	15	.051

\*. This is a lower bound of the true significance.

```

NONPAR CORR
/VARIABLES=MTIpsilesi DeltaKMF
/PRINT=SPEARMAN TWOTAIL NOSIG
/MISSING=PAIRWISE.

```

### Nonparametric Correlations

			MTIpsilesi	DeltaKMF
Spearman's rho	MTIpsilesi	Correlation Coefficient	1.000	-.111
		Sig. (2-tailed)	.	.694
		N	15	15
	DeltaKMF	Correlation Coefficient	-.111	1.000
		Sig. (2-tailed)	.694	.
		N	15	15

```

NONPAR CORR
/VARIABLES=DeltaKMF MTkontralesi
/PRINT=SPEARMAN TWOTAIL NOSIG
/MISSING=PAIRWISE.

```

### Nonparametric Correlations

			DeltaKMF	MTkontralesi
Spearman's rho	DeltaKMF	Correlation Coefficient	1.000	-.029
		Sig. (2-tailed)	.	.919
		N	15	15
	MTkontralesi	Correlation Coefficient	-.029	1.000
		Sig. (2-tailed)	.919	.
		N	15	15

***PENGARUH TERAPI STIMULASI MAGNETIS TRANSKRANIAL  
BERULANG TERHADAP KEMAMPUAN MOTORIK FUNGSIONAL  
PADA PENDERITA STROKE ISKEMIK***

***THE EFFECT OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC  
STIMULATION THERAPY ON FUNCTIONAL MOTORIC ABILITY IN  
ISCHEMIC STROKE PATIENTS***

*Nurussyariah Hammado,<sup>1</sup> Muhammad Akbar,<sup>2</sup> Andi Kurnia Bintang<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar  
(Email: [nhammado@yahoo.com](mailto:nhammado@yahoo.com))*

*<sup>2</sup>Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar  
(Email: [akbar80fkuh@gmail.com](mailto:akbar80fkuh@gmail.com))*

*<sup>3</sup>Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar  
(Email: [a.kurnia\\_b@yahoo.co.id](mailto:a.kurnia_b@yahoo.co.id))*

**Alamat Korespondensi:**

Nurussyariah Hammado  
Bagian Neurologi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin, Makassar, 90245  
HP:085298912337  
Email: [nhammado@yahoo.com](mailto:nhammado@yahoo.com)



## Abstrak

Pengaruh Terapi Stimulasi Magnetis Transkraniyal Berulang terhadap Kemampuan Motorik Fungsional pada Penderita Stroke Iskemik Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh terapi stimulasi magnetis transkraniyal berulang terhadap kemampuan motorik fungsional pada penderita stroke iskemik dengan menggunakan instrument pengukuran The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement (STREAM). Desain penelitian ini adalah eksperimental kontrol-acak pada 30 subjek penderita stroke iskemik serangan pertama. Penelitian dilakukan dari bulan Maret hingga Juli 2018, subjek penelitian disaring dari pasien rawat jalan Poli Saraf Rs Wahidin Sudirohusodo dan jejarungnya. Pemberian terapi stimulasi magnetis transkraniyal berulang dilakukan di Klinik Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) "Brain" Jl. Jenderal Hertasning No.71 Makassar. Setelah memenuhi kriteria inklusi dan dilakukan pemeriksaan fungsional motorik awal, subjek dibagi secara acak dalam dua kelompok yaitu perlakuan yang mendapat terapi standar disertai terapi stimulasi TMS berulang (rTMS) (n=15) dan kelompok kontrol yang hanya mendapat terapi standar (n=15). Stimulasi rTMS diberikan dengan selama 2 menit frekuensi 1 Hz kontralesi dan 5 Hz ipsilesi setiap hari selama 10 hari. Penilaian The STREAM dilakukan 3 kali yaitu sebelum dan setelah perlakuan. Nilai delta skor the STREAM dibandingkan antara dua kelompok subjek. Hasil penelitian memperlihatkan ada perubahan kemampuan motorik fungsional pada kedua kelompok subjek setelah 10 hari terapi rTMS dengan uji Wilcoxon ( $p < 0,5$ ). Dengan uji Mann-Whitney U memperlihatkan perubahan lebih bermakna ( $p < 0,5$ ) pada kelompok perlakuan dibanding kontrol ( $p = 0,5$ ).

Kata Kunci: kemampuan motorik fungsional, stroke iskemik, repetitive transcranial magnetic stimulation

## Abstract

*The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy on Functional Motor Ability in Ischemic Stroke Patients. This study aims to determine the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation therapy on functional motor abilities in ischemic stroke patients using the measurement instrument of The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement (STREAM). The study design was randomized controlled trials in 30 subjects of first-onset ischemic stroke. The study was conducted from March to July 2018. Research subjects were recruited from Neurology clinic of RS Wahidin Sudirohusodo and its affiliations. The administration of repetitive transcranial magnetic stimulation therapy was performed at the Transcranial Magnetic Stimulation Clinic (TMS) of "Brain" in Jl. Jenderal Hertasning No.71 Makassar. After fulfilling the inclusion criteria and initial motor functional examination, subjects were randomly assigned to two groups: standard treatment with rTMS stimulation therapy (n = 15) and the control group receiving standard therapy only (n = 15). Stimulation was administered for 2 minutes of 1 Hz in contralesion and 5 Hz ipsilesion daily for 10 days. The STREAM assessment was performed before and after treatment. The delta score of the STREAM was compared between the two subject groups. The results showed that there was a change of functional motor ability in both subject groups after 10 days of rTMS therapy with Wilcoxon test ( $p < 0.5$ ). With Mann-Whitney U test showed more significant change ( $p < 0.5$ ) in treatment group than control ( $p = 0.5$ ).*

*Keywords: functional motor skills, ischemic stroke, repetitive transcranial magnetic stimulation*

## PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kematian nomor dua dan penyebab kecacatan nomor satu di dunia. Data dari WHO memperlihatkan bahwa pada tahun 2005 sekitar 5,7 juta insiden kematian di dunia disebabkan oleh stroke. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 6,5 juta di tahun 2015 dan menjadi 7,8 juta kematian pada tahun 2030 (Bennett, 2012). Di Indonesia angka kejadian stroke meningkat dengan tajam. Data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 menyebutkan, angka kejadian stroke menurut data dasar rumah sakit adalah 63,52 per 100.000 penduduk usia di atas 65 tahun. Sedangkan jumlah penderita yang meninggal dunia akibat stroke lebih dari 125.000 jiwa dan menjadi penyebab utama kematian. Belakangan ini, stroke tidak lagi didominasi oleh kelompok usia 65 tahun ke atas tetapi sudah menyerang usia produktif 30 tahun. Di Rumah Sakit Umum Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar, stroke menempati urutan tertinggi jumlah pasien rawat inap (Bintang, 2014)

Stroke ditandai dengan gejala gangguan fungsi otak yang dapat menimbulkan kematian maupun kelainan yang menetap lebih dari 24 jam akibat gangguan vaskuler (Hu et al., 2017). Secara umum stroke dibagi dalam dua kelompok yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Beberapa fase perubahan tingkat sel yang terjadi setelah stroke iskemik termasuk perubahan pada aliran darah otak, gangguan neurotransmitter yang menyebabkan disrupsi metabolisme energi dan peningkatan eksitabilitas neuron, edema otak, inflamasi serta stress oksidatif (Chervyakov et al., 2015).

Pemberian latihan motorik dan stimulus lain seperti stimulus listrik atau magnet dapat mendukung proses re-organisasi, kompensasi, substitusi dan adaptasi sirkuit jaringan saraf struktur otak dengan mengaktifkan koneksi sinaptik diam (*silent synaptic*) pada wilayah penumbra (Alia et al., 2017, Di Filippo et al., 2008, Hara, 2015). Keberhasilan restorasi dan re-organisasi juga ditunjang oleh adanya proliferasi sel, neurogenesis, synaptogenesis serta

pemulihan perfusi melalui rekalisasi vaskuler yang tersumbat melalui angiogenesis (Bintang, 2014). Proses ini bertujuan untuk mengambil alih fungsi sel saraf yang mengalami kerusakan permanen pada inti iskemik. Hal ini yang menjadi teori dasar mekanisme plastis adaptif jaringan saraf untuk mempertahankan fungsinya.

Salah satu komplikasi yang timbul akibat kerusakan dan kematian neuron pada stroke adalah kelemahan hingga kelumpuhan otot. Derajat kelemahan otot ini bergantung pada ukuran iskemik dan area otak yang terkena. Umumnya pembuluh darah yang terkena adalah arteri serebralis anterior dan media yang memberi suplai darah pada area otak yang mengatur kemampuan motorik dan berbicara, sehingga komplikasi stroke yang terjadi lebih sering kita jumpai dalam bentuk gangguan motorik seperti kesulitan menggerakkan tangan dan kaki sebagaimana mestinya. Kecacatan ini menyebabkan keterbatasan pada penderita stroke untuk melakukan aktivitas sehari-hari mulai dari aktivitas yang paling sederhana seperti menggengam, meraih dan mengangkat tangan hingga pada kegiatan motorik yang lebih kompleks seperti ganti baju, sikat gigi dan bersisir.

Stimulasi fungsional korteks otak, baik secara magnetik atau elektrik, dianggap sebagai salah satu teknik restorasi yang dapat memperbaiki kemampuan fungsional pada pasien terlebih jika disertai latihan motorik yang intensif (Hara, 2015). Prinsip fasilitasi kortikal dengan stimulus ini mengikuti teori *Neural Network* dari Hebbian bahwa aktivasi sel saraf tertentu akan mempengaruhi koneksi jaringan saraf di sekitarnya. Stimulasi eksitatorik pada wilayah korteks motorik primer otak ipsilesi dapat meningkatkan koneksi sinaptik fungsional dengan neuron pada wilayah pre-motorik dan motorik sekunder. Sebaliknya stimulasi yang bersifat inhibisi pada area motorik primer otak kontralesi akan menurunkan aktivitas neuron motorik kontralesi dan memberi kesempatan pada jaringan saraf ipsilesi untuk memperkuat ikatan sinaptik. Lebih lanjut, stimulasi ipsilesi pada wilayah selain area motorik primer juga dianggap dapat menginduksi perubahan koneksi sinaptik antar area otak.

Dalam 20 tahun terakhir, penggunaan metode stimulasi magnetik transkranial berulang (repetitive-TMS/rTMS) pada penyakit-penyakit neurologis seperti Parkinson, epilepsy rekraktabel, migraine, dystonia dan spatisitas semakin sering digunakan (Lefaucheur et al., 2014). Dua regimen rTMS yang paling sering digunakan sebagai alat bantu diagnostik dan terapeutik adalah rTMS frekuensi rendah menggunakan frekuensi stimulasi  $< 1\text{Hz}$  dan bersifat inhibisi serta rTMS frekuensi tinggi stimulasi  $> 5\text{Hz}$  yang dapat meningkatkan eksitabilitas korteks serebral (Chervyakov et al., 2015; Meng and Song, 2017).

Perubahan kemampuan motorik volunter seperti fleksi atau ekstensi lengan maupun tungkai pada penderita stroke iskemik setelah pemberian terapi stimulasi magnetik transkrnial juga telah banyak diteliti secara terpisah. Stimulasi yang bersifat eksitatorik pada wilayah ipsilesi berhubungan dengan perubahan neurotransmitter terutama Glutamat dan faktor-faktor neurotropic (Chervyakov et al., 2015). Namun apakah perubahan kemampuan motorik volunter ini setelah terapi rTMS berhubungan langsung dengan perubahan kemampuan fungsional motorik seperti menggenggam, mencubit, atau meraih setelah stroke iskemik masih belum jelas. Sepanjang pengetahuan kami belum ada penelitian di Indonesia umumnya dan secara khusus di Makassar khusus yang secara langsung menilai pengaruh intervensi rTMS pada kemampuan motorik fungsional dalam bentuk subskala gerakan volunter ekstremitas superior, inferior dan mobilitas dasar. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah ada pengaruh pemberian terapi stimulasi magnetik transkranial berulang terhadap kemampuan motorik fungsional pada penderita stroke iskemik.

## **BAHAN DAN METODE**

### ***Lokasi dan Waktu Penelitian***

Penelitian dilaksanakan Maret sampai Juli 2018. Tempat penelitian di Poliklinik Saraf Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Klinik Brain Makassar Jl. Hertasning No. 71.

### ***Desain dan Variabel Penelitian***

Penelitian ini merupakan jenis penelitian dengan desain *experimental*. Variabel penelitian terdiri atas :variabel bebas (teapi stroke iskemik standar + intervensi rTMS ), variabel tergantung (kemampuan motorik fungsional), variabel kendali (usia dan faktor resiko).

### ***Populasi dan Sampel***

Populasi penelitian ini adalah semua penderita stroke iskemik serangan pertama waktu awitan kurang dari 6 bulan yang memenuhi kriteria inklusi an terdaftar di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Sampel penelitian ditentukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu semua subyek yang datang dan memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah pasien yang diperlukan terpenuhi.

### ***Metode Pengumpulan Data***

Data diperoleh dengan cara primer, yang meliputi status medis, formulir persetujuan mengikuti pemeriksaan, formulir data responden, hasil CT-Scan kepala non kontras, hasil MoCA Ina, dan hasil pemeriksaan kemampuan motorik fungsional dengan skor the Stroke Rehabilitation Assessment of Movement (the STREAM).

### ***Teknik Analisis Data***

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji statistik SPSS 21 dengan menggunakan uji statistik Pearson's. Penilaian uji hipotesis dinyatakan bermakna apabila  $p \leq 0.05$ .

## **HASIL**

Tabel 1 memperlihatkan distribusi subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, kelompok umur, waktu awitan sroke dan skor the STREAM dengan uraian beberapa domainnya sebelum dan setelah dilakukan intervensi rTMS. Subjek penelitian terdiri dari 25 (83.33%) laki-laki dan 5 (16.67%) perempuan dengan rerata usia adalah 59.20 ( $\pm 10.91$ ) pada kelompok perlakuan dan 59.73 ( $\pm 7.06$ ) pada kelompok kontrol. Rerata onset stroke pada kelompok perlakuan dan kontrol adalah masing-masing 1.10 ( $\pm 0.24$ ) dan 1.50 ( $\pm 1.06$ ) bulan. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol untuk nilai pengukuran

pertama pada variabel sisi paresis, skor KMF, skor STREAM-UE, skor STREAM-LE, dan skor STREAM-Mobility. Pada kelompok perlakuan, rerata intensitas stimulasi diberikan sebesar 49.60 % ( $\pm 5.84$ ) motor threshold (MT) pada area ipsilesi dan 43.73% ( $\pm 3.36$ ) MT untuk area kontralesi.

Pada tabel 2 terlihat peningkatan skor the STREAM pada kedua kelompok dengan selisih peningkatan skor 15.20 ( $\pm 5.00$ ) poin pada kelompok perlakuan dan 5.67 ( $\pm 1.88$ ) pada kelompok kontrol. Setelah dilakukan uji kebermaknaan perubahan skor the STREAM pada kedua kelompok subjek dengan menggunakan Uji Mann-Whitney U, ditemukan perbedaan peningkatan skor kemampuan motorik fungsional yang signifikan antara kelompok perlakuan dengan kontrol ( nilai  $p = 0.012$ ).

memperlihatkan skor the STREAM-UE pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum (hari 1) dan setelah (hari 10) dilakukan intervensi rTMS. Tidak ada perbedaan skor the STREAM hari 1 yang bermakna pada kedua kelompok. Setelah hari ke 10 perlakuan, nilai skor the STREAM memperlihatkan peningkatan dua kali lebih besar pada kelompok perlakuan yaitu sebesar 4.40 ( $\pm 2.26$ ) poin (dari 7.40 ( $\pm 4.74$ ) menjadi 11.80 ( $\pm 4.1$ )) dibandingkan pada kelompok kontrol (peningkatan 2.07 ( $\pm 0.7$ ) poin dari 7.40 ( $\pm 4.71$ ) menjadi 9.47 ( $\pm 4.4$ )). Perbandingan kebermaknaan peningkatan skor the STREAM-UE pada kelompok perlakuan dan kontrol dianalisis dengan menggunakan uji Mann-Whitney U dengan hasil nilai  $p = 0.00$ . Hal ini membenarkan hipotesis penelitian yang mengemukakan bahwa perubahan gerak motorik fungsional lebih besar pada kelompok subjek dengan perlakuan rTMS dibanding pada kelompok kontrol.

Pada tabel 3 subskala kemampuan gerak motorik volunteer ekstremitas inferior, penilaian hari pertama pada 30 subjek penelitian secara keseluruhan skor the STREAM-LE berada pada rentang minimum 3 ( $n=3$ , 10%) dan maksimum 16 ( $n= 1$ , 3.3%). Terdapat 15 (50 %) subjek penelitian dengan skor the STREAM-LE kurang dari 5 dan 10 (33.33%) subjek dengan skor the STREAM-LE lebih dari 10. Setelah akhir hari ke 10 perlakuan, terdapat 13 (43.33%) subjek dengan skor the STREAM-LE lebih dari 10 dan 8 subjek (26,67%) dengan skor lebih dari 15.

Tabel 5 memperlihatkan skor the STREAM-LE pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum (hari 1) dan setelah (hari 10) dilakukan intervensi rTMS. Tidak ada perbedaan skor the STREAM-LE hari 1 yang bermakna pada kedua kelompok subjek. Setelah hari ke 10 perlakuan, pemeriksaan skor the STREAM-LE memperlihatkan peningkatan tiga kali lebih besar pada kelompok perlakuan 4.20 ( $\pm 2.54$ ) poin (dari 9.73 ( $\pm 4.14$ ) menjadi 13.93 ( $\pm 3.9$ )) dibandingkan pada kelompok kontrol (peningkatan 1.80 ( $\pm 1.01$ ) poin dari 8.80 ( $\pm 3.98$ ))

menjadi 10.6 ( $\pm 3.5$ )). Perbandingan kebermaknaan selisih skor the STREAM-LE pada kelompok perlakuan dan kontrol dianalisis dengan menggunakan uji Mann-Whitney U dengan hasil nilai  $p = 0.00$ , berarti bahwa perubahan gerak motorik volunteer ekstremitas inferior lebih besar pada kelompok subjek dengan perlakuan rTMS dibanding pada kelompok kontrol.

Tabel 6 memperlihatkan skor the STREAM-Mob pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum (hari 1) dan setelah (hari 10) dilakukan intervensi rTMS. Tidak ada perbedaan skor the STREAM-Mob hari 1 yang bermakna pada kedua kelompok subjek. Setelah hari ke 10 perlakuan, pemeriksaan skor the STREAM-Mob memperlihatkan peningkatan lima kali lebih besar pada kelompok perlakuan 6.6 ( $\pm 1.68$ ) poin (dari 10.20 ( $\pm 5.82$ ) menjadi 13.93 ( $\pm 3.9$ )) dibandingkan pada kelompok kontrol (peningkatan 1.8 ( $\pm 0.94$ ) poin dari 10.33 ( $\pm 5.66$ ) menjadi 12.13 ( $\pm 5.24$ )). Perbandingan kebermaknaan selisih skor the STREAM-Mob pada kelompok perlakuan dan kontrol dianalisis dengan menggunakan uji Mann-Whitney U dengan hasil nilai  $p = 0.00$ , berarti bahwa perubahan kemampuan mobilitas dasar lebih besar pada kelompok subjek dengan perlakuan rTMS dibanding pada kelompok kontrol

## **PEMBAHASAN**

Sebanyak 30 target subjek memenuhi kriteria inklusi untuk menjadi subjek penelitian. Selanjutnya subjek dibagi berdasarkan urutan kunjungan ke Klinik Brain dalam dua kelompok yaitu kelompok perlakuan ( $n=15$ ) dan kontrol ( $n=15$ ) hingga memenuhi jumlah sampel yang diinginkan. Subjek pada kelompok perlakuan mendapat intervensi rTMS dalam 2 siklus. Setiap siklus dilakukan selama 5 hari berturut-turut dengan jeda waktu 2 hari kemudian dilanjutkan siklus kedua selama 5 hari berturut-turut. Stimulasi rTMS menargetkan stimuli pada area motorik primer (M1) yang memberikan efek fasilitasi pada area ekstremitas superior dan inferior tanpa memicu reaksi efek samping yang serius. Pada area hemisfer serebri ipsilesi, stimulasi rTMS dilakukan dengan frekuensi tinggi 5 Hz hingga 50% ambang rangsang motorik (motor threshold) sedangkan pada hemisfer kontralesi diberikan stimulus frekuensi rendah 1 Hz hingga 48% motor threshold yang mengacu pada teori keseimbangan interhemisfer (Dodd et al., 2017, Li et al., 2016). Stimulasi diberikan 3 denyut (pulse) per 1 detik rentetan (burst) stimulus. Masing-masing hemisfer mendapat 20 rentetan stimulus selama 10 detik diikuti dengan jeda waktu istirahat selama 2 detik diantara stimulasi sehingga setiap korteks hemisfer menerima 600 stimulus.

Subjek penelitian pada kelompok kontrol hanya mendapat terapi standar yaitu medikamentosa dan fisioterapi. Dua metode sham-rTMS untuk kelompok kontrol yang sering digunakan pada

studi rTMS adalah 1) Subjek kontrol diberikan stimulasi rTMS dengan frekuensi <1 Hz dengan intensitas dibawah ambang motor threshold (sub-motor threshold) (Hosomi et al., 2016), dan 2) Subjek kontrol menerima stimulasi rTMS dengan letak lempeng coil tegak lurus dengan kulit kepala atau tidak menyentuh kulit kepala namun subjek masih mendengar suara “ta..ta.ta” saat stimulasi dilakukan (Chang et al., 2010, Li et al., 2016). Satu studi rTMS pada pasien stroke iskemik subakut yang dilakukan mengemukakan bahwa bahkan stimulasi berulang dari rTMS frekuensi rendah <1 Hz masih dapat menimbulkan efek inhibisi pada wilayah yang terstimulasi (Klomjai et al., 2015, Kubis, 2016).

Usia dan jenis kelamin sering dikaitkan dengan prevalensi stroke iskemik. Pada penelitian ini dilakukan pengendalian variabel pada kelompok usia, faktor resiko dan terapi lainnya. Analisa statistik pada data demografi tersebut didapatkan nilai  $p > 0.05$  yang menyimpulkan bahwa variabel demografi tersebut tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok. Subjek penelitian terdiri dari 25 laki-laki (83.33%) dan 5 perempuan (16.67%). Rerata usia subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak jauh berbeda yaitu 59.20 ( $\pm$ SD 10.91) dengan rentang usia 42 – 78 tahun pada kelompok perlakuan dan 59.73 ( $\pm$ SD 7.06) dengan rentang usia 43 – 71 pada kelompok kontrol. Jumlah subjek penelitian tertinggi ditemukan pada kelompok usia 55 -64 tahun yaitu sebanyak 15 subjek (50%). Data ini sejalan dengan penelitian stroke dan rTMS sebelumnya yang dilakukan oleh Hosomi dkk (Hosomi et al., 2016) yang memperlihatkan rerata usia subjek penelitian yaitu 62.4 ( $\pm$  15.5). Data usia pada penelitian ini juga tidak jauh berbeda dengan data demografi stroke pada guideline stroke 2011 dari Pokdi Perdossi bahwa angka kejadian tertinggi stroke berada pada rentang usia 45 - 64 tahun (54.2%) dan insiden pada laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan (PokdiStroke, 2011).

Iskemia pada otak memicu perubahan struktur organisasi jaringan otak yang berpengaruh pada mekanisme pemulihan kemampuan motorik setelah stroke. Hipotesa yang ada saat ini menyatakan bahwa re-organisasi lokal terjadi akibat pengambil-alihan fungsi atau vicarisasi (Hoyer and Celnik, 2011) jaringan yang rusak oleh yang intak pada daerah peri-infarct mekanisme ini dikenal juga dengan istilah peri-regional organisasi. Tahapan reorganisasi lokal pada jaringan otak berlangsung pada fase akut-subakut selama kurang lebih 1 hingga 12 minggu dan memfasilitasi pemulihan fungsional spontan (Chervyakov et al., 2015). Sampai akhir minggu ke 12 neuron pada area ipsilesi terus memperlihatkan penurunan kemampuan eksitasi dan kemampuan bertahan hidup (Ward, 2011) mengindikasikan kemungkinan adanya mekanisme lain yang terlibat dalam pemulihan kemampuan motorik setelah stroke yang berpotensi melibatkan wilayah korteks motorik sekunder.



Penelitian ini menggunakan instrument penilaian The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement (The STREAM) untuk menilai derajat gangguan motorik fungsional setelah stroke (Ahmed et al., 2003). Instrumen the STREAM memiliki 3 (tiga) subskala penilain yaitu kemampuan gerakan volunter ekstremitas superior, gerakan volunter ekstremitas inferior dan mobilitas dasar seperti mengepal, menggenggam, berbaring, duduk dan berjalan. Kemampuan gerakan volunter dinilai dengan menggunakan 3 skala ordinal yaitu 0,1 dan 2. Nilai 0 diberikan jika subjek tidak mampu melakukan gerakan, nilai 1 jika pasien mampu melakukan gerakan dengan deviasi dan 2 jika subjek dapat melakukan gerakan volunter dengan sempurna. Maksimun skor yang dapat dicapai pada subskala ini adalah 40 (20 ekstremitas superior dan 20 untuk ekstremitas inferior). Sementara itu kemampuan subjek melakukan gerakan mobilitas dasar dinilai dengan menggunakan 4 skala ordinal yaitu 0,1,2, dan 3. Nilai 0 diberikan jika subjek tidak mampu melakukan gerakan, nilai 1 jika pasien mampu melakukan gerakan dengan bantuan maksimal, nilai 2 jika subjek dapat melakukan gerakan dengan bantuan minimal dan 3 jika subjek dapat melakukan gerakan tanpa bantuan. Maksimun skor yang dapat dicapai pada subskala ini adalah 30 sehingga total skor maksimum untuk seluruh subskala adalah 70.

Rerata skor the STREAM yang diperoleh pada penilaian hari pertama terhadap kelompok perlakuan adalah 27.33 ( $\pm$  14.1) dengan rentang skor 9 – 47 sedangkan pada kelompok kontrol adalah 26.53 ( $\pm$  13.56) dengan rentang skor 9 - 45. Hasil uji perbandingan bivariat Mann-Whitney U memperlihatkan tidak ada perbedaan bermakna untuk skor the STREAM pertama pada kedua kelompok penelitian ( $p = 0.84$ ). Pada penilaian skor the STREAM hari ke 10 terlihat peningkatan total skor the STREAM pada kedua kelompok penelitian dengan selisih skor yang lebih besar pada kelompok perlakuan ( $4.40 \pm 2.26$ ) dibanding pada kelompok kontrol ( $2.07 \pm 0.7$ )

Kemampuan gerak motorik volunter pada subjek penelitian ini diketahui dengan menilai subskala skor the STREAM-UE untuk ekstremitas superior dan skor the STREAM-LE untuk ekstremitas inferior. Secara umum data penelitian ini memperlihatkan peningkatan skor baik terhadap subskala the STREAM-UE maupun the STREAM-LE pada kedua kelompok penelitian. Hasil analisis statistik dari data tersebut memperlihatkan tidak ada perbedaan bermakna pada rerata skor the STREAM-UE yang diukur pada hari pertama terhadap kedua kelompok penelitian (nilai  $p = 0.87$ ). Hal yang sama juga terlihat pada data skor the STREAM-LE (nilai  $p = 0.82$ ). Pada kelompok perlakuan, skor the STREAM-UE hari ke-10 meningkat  $4.40 \pm 2.26$  poin dari rerata  $7.40 \pm 4.74$  menjadi  $11.80 \pm 4.1$  sedangkan skor the STREAM-UE hari ke-10 pada kelompok kontrol meningkat  $2.07 \pm 2.26$  poin dari rerata 7.40

$\pm 4.71$  menjadi  $9.47 \pm 4.4$ . Hasil uji perbandingan Mann-Whitney U memperlihatkan perbedaan bermakna terhadap selisih peningkatan skor pada kedua kelompok setelah terapi rTMS hari ke-10.

Analisis skor the STREAM-LE hari ke-10 pada kedua kelompok juga menunjukkan perbedaan yang bermakna. Pada kelompok perlakuan, skor the STREAM-LE hari ke-10 meningkat  $4.20 \pm 2.54$  poin dari rerata  $9.73 \pm 4.14$  menjadi  $13.93 \pm 3.9$  sedangkan skor the STREAM-LE hari ke-10 pada kelompok kontrol meningkat  $1.80 \pm 1.01$  poin dari rerata  $8.80 \pm 3.98$  menjadi  $10.6 \pm 3.5$ . Hasil uji perbandingan Mann-Whitney U memperlihatkan adanya perbedaan yang bermakna terhadap selisih peningkatan skor the STREAM-LE pada kedua kelompok setelah terapi rTMS hari ke-10. Hal yang menarik adalah data pada penelitian ini memperlihatkan skor the STREAM-UE cenderung lebih rendah dibanding skor the STREAM-LE baik pada kelompok perlakuan maupun pada kelompok kontrol sejak penilaian hari pertama dan setelah hari ke-10 intervensi rTMS. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian rTMS sebelumnya. Li dkk melakukan penelitian untuk menilai pengaruh pemberian rTMS terhadap perbaikan fungsi motorik pada stroke iskemik sub akut. Dalam penelitiannya Li melaporkan bahwa perbaikan disfungsi motorik pada ekstremitas superior cenderung lebih lambat dibanding pemulihan pada ekstremitas inferior (Li et al., 2016). Hal berbeda dikemukakan oleh Chang dkk pada penelitian yang dilakukan untuk menilai pengaruh jangka panjang rTMS terhadap pemulihan fungsi motorik pada 28 pasien stroke iskemik sub-akut. Dari data hasil penelitian tersebut Chang menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna ditemukan pada kemampuan motorik tangan dan kaki setelah diberikan terapi rTMS. Perbedaan hasil yang diperoleh Chang dkk dengan penelitian ini dapat dijelaskan salah satunya adalah karena perbedaan metode stimulasi yang digunakan. Chang dkk menggunakan stimulasi rTMS dengan frekuensi tinggi 10 Hz dan intensitas MT 90% hanya pada ipsilesi (Chang et al., 2010). Teori keseimbangan interhemisfer mengemukakan bahwa stimulasi pada satu sisi hemisfer dapat mengganggu mutual inhibisi-eksitasi transcallosal pada kedua hemisfer otak (Li et al., 2016).

Defisit motorik setelah stroke iskemik diakibatkan oleh hilangnya efek inhibisi terhadap korteks hemisfer kontralesi (Dodd et al., 2017). Stimulasi rTMS memfasilitasi reorganisasi korteks motorik melalui regulasi eksitabilitas neuron dan sinaptik (Hara, 2015). Pengaruh stimulasi rTMS terhadap korteks motorik bergantung pada frekuensi dan intensitas stimulasi. Subjek perlakuan pada penelitian ini menerima stimulasi rTMS dilakukan dengan frekuensi tinggi 5 Hz dengan intensitas 50% ambang rangsang motorik (motor threshold) pada area hemisfer serebri ipsilesi, sedangkan pada hemisfer kontralesi diberikan stimulus frekuensi

rendah 1 Hz hingga 48% motor threshold yang mengacu pada teori keseimbangan interhemisfer (Dodd et al., 2017, Li et al., 2016). Motor threshold didefinisikan sebagai intensitas minimum yang digunakan pada stimulasi transkraniat magnetik (TMS) yang masih dapat memberikan motor-evoked potential (MEP) pada otot target (Hoyer and Celnik, 2011, Lefaucheur et al., 2014). Guideline penggunaan terapi rTMS pada stroke menyebutkan bahwa intensitas stimulasi sub-motor threshold sudah cukup untuk memicu eksitabilitas korteks (Lefaucheur et al., 2014).

Selama penelitian ini berlangsung, subjek perlakuan diberikan stimulus berulang dengan rerata intensitas MT pada wilayah ipsilesi adalah  $49.60 (\pm 5.8)$  dan  $43.37 (\pm 3.36)$  untuk wilayah kontralesi. Analisis hubungan intensitas rTMS (MT) terhadap selisih perubahan kemampuan motorik fungsional setelah hari ke 10 perlakuan diuji dengan Uji korelasi dari Spearman dan memperlihatkan nilai  $p > 0.05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa rerata intensitas rTMS yang diberikan pada kelompok perlakuan pada penelitian ini tidak berhubungan secara signifikan terhadap perubahan skor the Stroke Rehabilitation Assessment of Movement (The STREAM). Tingkat eksitabilitas korteks otak dipengaruhi oleh sumasi stimulus yang diberikan yang bergantung pada frekuensi dan sumasi. Penggunaan intensitas dibawah 50% MT pada penelitian ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menggunakan intensitas stimulus sebesar 80% hingga 90% MT (Chang et al., 2010, Guan et al., 2017, Hosomi et al., 2016, Li et al., 2016). Hal ini sepatutnya mempengaruhi perbedaan hasil penelitian yang dicapai.

Satu studi review sistematis dari Cochrane database mengenai pengaruh rTMS dan perbaikan kemampuan fungsional setelah stroke (Hao et al., 2013) mengemukakan bahwa pemberian intervensi rTMS tidak memperlihatkan peningkatan signifikan pada perbaikan luaran klinis yang diukur dengan Indeks Barthel pada pasien stroke. Studi review sistematis ini lebih lanjut menyimpulkan bahwa bukti ilmiah yang ada tidak menyarankan penggunaan rTMS sebagai terapi rutin setelah stroke walaupun studi ini masih memberikan rekomendasi untuk penelitian lebih lanjut mengenai efek terapeutik rTMS terhadap perbaikan kemampuan motorik pada pasien stroke iskemik. Namun data yang diperoleh dari hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa pemberian intervensi stimulasi transkraniat magnetik berulang selama 10 hari berturut-turut dengan frekuensi stimulasi 1 Hz ipsilesi dan 5 Hz kontralesi dan intensitas  $< 50\%$  MT mempengaruhi kemampuan motorik penderita stroke iskemik serangan pertama dengan waktu awitan  $< 6$  bulan.

Upaya dilakukan untuk mengurangi bias terhadap hasil penelitian yang diperoleh yaitu dengan melakukan “matching” terhadap variabel demografi usia, jenis kelamin, onset, faktor

resiko dan terapi standar termasuk penggunaan obat-obatan, namun keterbatasan penelitian ini tetap ada. Keterbatasan yang ditemukan pada penelitian ini antara lain karena kesulitan yang ditemui untuk mengumpulkan subjek penelitian sesuai kriteria inklusi dalam waktu yang relative singkat maka tidak dilakukan “blind” terhadap pasien dan teknisi rTMS.

Pada penelitian ini tidak dilakukan validasi penilaian skor The STREAM pada semua subskala sehingga hasil skor yang diperoleh dapat bersifat overestimasi terutama pada penilaian skor the STREAM hari ke-10.

Frekuensi dan intensitas stimulasi sub-motor threshold yang diberikan kepada subjek perlakuan telah sesuai dengan apa yang tercantum pada petunjuk penggunaan rTMS sebagai terapi pada stroke iskemik dan teori keseimbangan interhemisfer namun variabilitas frekuensi dan intensitas stimulus pada penelitian lainnya sedikit banyak mempengaruhi hasil penelitian.

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

Terdapat pengaruh terapi stimulasi magnetis transkranial berulang terhadap perubahan kemampuan motorik fungsional pada penderita stroke iskemik serangan pertama onset  $\leq 3$  bulan dimana perubahan ini lebih besar pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.

## DAFTAR PUSTAKA

- AHMED, S., MAYO, N. E., HIGGINS, J., SALBACH, N. M., FINCH, L. & WOOD-DAUPHINEE, S. L. 2003. The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement (STREAM): a comparison with other measures used to evaluate effects of stroke and rehabilitation. *Phys Ther*, 83, 617-30.
- ALIA, C., SPALLETTI, C., LAI, S., PANARESE, A., LAMOLA, G., BERTOLUCCI, F., VALLONE, F., DI GARBO, A., CHISARI, C., MICERA, S. & CALEO, M. 2017. Neuroplastic Changes Following Brain Ischemia and their Contribution to Stroke Recovery: Novel Approaches in Neurorehabilitation. *Front Cell Neurosci*, 11, 76.
- BANO, D. & NICOTERA, P. 2007. Ca<sup>2+</sup> signals and neuronal death in brain ischemia. *Stroke*, 38, 674-6.
- BENNETT, D. A. 2012. Methodology of the global and regional burden of stroke study. *Neuroepidemiology*, 38, 30-40.
- BINTANG, A. 2014. *Association of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) 936C > T and -2578C > A Gene Polymorphism with Serum VEGF Level and Acute Ischemic Stroke Outcome*. Doctoral Dissertation, Universitas Hasanuddin.
- CHANG, W. H., KIM, Y. H., BANG, O. Y., KIM, S. T., PARK, Y. H. & LEE, P. K. 2010. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med*, 42, 758-64.
- CHERVYAKOV, A. V., CHERNYAVSKY, A. Y., SINITSYN, D. O. & PIRADOV, M. A. 2015. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9.
- DAVIS, S. & DONNAN, G. A. 2014. Time Is Penumbra: Imaging, Selection and Outcome. *Cerebrovascular Diseases*, 38, 59-72.
- DI FILIPPO, M., TOZZI, A., COSTA, C., BELCASTRO, V., TANTUCCI, M., PICCONI, B. & CALABRESI, P. 2008. Plasticity and repair in the post-ischemic brain. *Neuropharmacology*, 55, 353-362.
- DODD, K. C., NAIR, V. A. & PRABHAKARAN, V. 2017. Role of the Contralesional vs. Ipsilesional Hemisphere in Stroke Recovery. *Front Hum Neurosci*, 11.
- GUAN, Y. Z., LI, J., ZHANG, X. W., WU, S., DU, H., CUI, L. Y. & ZHANG, W. H. 2017. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) after acute stroke: A one-year longitudinal randomized trial. *CNS Neurosci Ther*, 23, 940-946.
- HAO, Z., WANG, D., ZENG, Y. & LIU, M. 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 31.
- HARA, Y. 2015. Brain Plasticity and Rehabilitation in Stroke Patients. *Journal of Nippon Medical School*, 82, 4-13.
- HOSOMI, K., MORRIS, S., SAKAMOTO, T., TAGUCHI, J., MARUO, T., KAGEYAMA, Y., KINOSHITA, Y., GOTO, Y., SHIMOKAWA, T., KOYAMA, T. & SAITOH, Y. 2016. Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Upper Limb Paresis in the Subacute Period. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 25, 1655-1664.
- HOYER, E. H. & CELNIK, P. A. 2011. Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation. *Restor Neurol Neurosci*, 29, 395-409.
- HU, X., DE SILVA, T. M., CHEN, J. & FARACI, F. M. 2017. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res*, 120, 449-471.

- JUNG, S., GILGEN, M., SLOTBOOM, J., EL-KOUSSY, M., ZUBLER, C., KIEFER, C., LUEDI, R., MONO, M.-L., HELDNER, M. R., WECK, A., MORDASINI, P., SCHROTH, G., MATTLE, H. P., ARNOLD, M., GRALLA, J. & FISCHER, U. 2013. Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischaemic stroke. *Brain*, 136, 3554-3560.
- KLOMJAI, W., KATZ, R. & LACKMY-VALLEE, A. 2015. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*, 58, 208-13.
- KOH, C. L., PAN, S. L., JENG, J. S., CHEN, B. B., WANG, Y. H., HSUEH, I. P. & HSIEH, C. L. 2015. Predicting recovery of voluntary upper extremity movement in subacute stroke patients with severe upper extremity paresis. *PLoS One*, 10, e0126857.
- KUBIS, N. 2016. Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Post-Stroke Recovery. *Front Neural Circuits*, 10, 56.
- LEFAUCHEUR, J.-P., ANDRÉ-OBADIA, N., ANTAL, A., AYACHE, S. S., BAEKEN, C., BENNINGER, D. H., CANTELLO, R. M., CINCOTTA, M., DE CARVALHO, M., DE RIDDER, D., DEVANNE, H., DI LAZZARO, V., FILIPOVIĆ, S. R., HUMMEL, F. C., JÄÄSKELÄINEN, S. K., KIMISKIDIS, V. K., KOCH, G., LANGGUTH, B., NYFFELER, T., OLIVIERO, A., PADBERG, F., POULET, E., ROSSI, S., ROSSINI, P. M., ROTHWELL, J. C., SCHÖNFELDT-LECUONA, C., SIEBNER, H. R., SLOTEMA, C. W., STAGG, C. J., VALLS-SOLE, J., ZIEMANN, U., PAULUS, W. & GARCIA-LARREA, L. 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125, 2150-2206.
- LI, J., MENG, X. M., LI, R. Y., ZHANG, R., ZHANG, Z. & DU, Y. F. 2016. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on the recovery of upper limb motor dysfunction in patients with subacute cerebral infarction. *Neural Regen Res*, 11, 1584-1590.
- MOSKOWITZ, M. A., LO, E. H. & IADECOLA, C. 2010. The science of stroke: Mechanisms in search of treatments. *Neuron*, 67, 181-198.
- POKDISTROKE 2011. Guideline stroke 2011. Jakarta.
- STROKE, P. 2011. Guideline Stroke. In: INDONESIA, P. S. P. D. S. S. (ed.). Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI).
- SZYDŁOWSKA, K. & TYMIANSKI, M. 2010. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*, 47, 122-129.
- WARD, N. 2011. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke. *J Physiol*, 589, 5625-32.

LAMPIRAN

**Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian**

Variabel	n (30)	Kelompok		P
		Perlakuan (n=15)	Kontrol (n=15)	
<b>Jenis Kelamin, n (%)</b>				
Laki-laki	25	10	15	
Perempuan	5	5	0	
<b>Usia (Mean±SD)</b>				
		59.20 (10.91)	59.73 (7.06)	
<45, n (%)	2	2	0	
46 – 54, n (%)	5	1	4	0.22
55 – 64, n (%)	15	7	8	
≥ 65, n (%)	8	5	3	
<b>Onset (Mean±SD)</b>				
		1.10 (0.24)	1.50 (1.06)	
< 1 bulan n (%)	22	12	10	0.41
1 – 3 bulan, (%)	8	3	5	
> 3 bulan, n (%)				
<b>Paresis, n (%)</b>				
Dextra	15	7	8	0.64
Sinistra	15	7	8	
<b>Skor STREAM-UE (Mean±SD)</b>				
		7.40 (4.74)	7.40 (4.71)	0.87
<b>Skor STREAM-LE (Mean±SD)</b>				
		9.73 (4.14)	8.80 (3.98)	0.82
<b>SkorSTREAM-Mob (Mean±SD)</b>				
		10.20 (5.82)	10.33 (5.66)	0.91
<b>Total skor STREAM</b>				
		27.33 (14.1)	26.53 (13.56)	0.84
<b>Motor Treshold (Mean±SD)</b>				
Ipsilesi		49.60 (5.84)	0	
Kontralesi		43.73 (3.36)	0	

**Abbreviasi:** STREAM-UE: *Stroke Rehabilitation assessment of Movement-Upper Extremity*; STREAM-LE: *Stroke Rehabilitation assessment of Movement-Lower Extremity*; STREAM-Mob: *Stroke Rehabilitation assessment of Movement-Mobility*; STREAM-KMF: *Stroke Rehabilitation assessment of Movement-Kemampuan motorik fungsional*; SD: *standar deviasi*.

**Tabel 2.** Analisis kemampuan motorik fungsional pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah intervensi rTMS

Kelompok	Skor the STREAM Hari 1 (mean±SD)	Skor the STREAM Hari 10(mean±SD)	Δ Skor (mean±SD)	P
Perlakuan	27.33 (±14.1)	42.53 (±13.38)	15.20 (±5.0)	0.012
Kontrol	26.53 (±13.56)	32.20 (±12.34)	5.67 (±1.88)	

Nilai P dengan uji Mann-Whitney U  
 Sumber: Data primer

**Tabel 3** Analisis Kemampuan gerakan motorik volunter untuk ekstremitas superior pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah intervensi rTMS

<b>Kelompok</b>	<b>Skor the STREAM-UE Hari 1 (mean±SD)</b>	<b>Skor the STREAM-UE hari 10 (mean±SD)</b>	<b>Δ Skor (mean±SD)</b>	<b>P</b>
<b>Perlakuan</b>	<b>7.40 (±4.74)</b>	<b>11.80 (±4.1)</b>	<b>4.40 (±2.26)</b>	<b>0.001</b>
<b>Kontrol</b>	<b>7.40 (±4.71)</b>	<b>9.47 (±4.4)</b>	<b>2.07 (±0.7)</b>	

Nilai P dengan uji Mann-Whitney U  
 Sumber: Data primer

**Tabel 5.** Analisis Kemampuan gerakan motorik volunter untuk ekstremitas inferior pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah intervensi rTMS.

<b>Kelompok</b>	<b>Skor the STREAM-LE Hari 1 (mean±SD)</b>	<b>Skor the STREAM-LE Hari10 (mean±SD)</b>	<b>Δ Skor (mean±SD)</b>	<b>P</b>
<b>Perlakuan</b>	<b>9.73 (±4.14)</b>	<b>13.93 (±3.9)</b>	<b>4.20 (±2.54)</b>	<b>0.002</b>
<b>Kontrol</b>	<b>8.80 (±3.98)</b>	<b>10.6 (±3.5)</b>	<b>1.80 (±1.01)</b>	

Nilai P dengan uji Mann-Whitney U  
 Sumber: Data primer

**Tabel 6.** Analisis Kemampuan gerakan motorik untuk mobilitas dasar pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah intervensi rTMS.

<b>Kelompok</b>	<b>Skor the STREAM-Mob Hari 1 (mean±SD)</b>	<b>Skor the STREAM-Mob Hari 10 (mean±SD)</b>	<b>Δ Skor (mean±SD)</b>	<b>P</b>
<b>Perlakuan</b>	<b>10.20 (±5.82)</b>	<b>16.8 (±3.5)</b>	<b>6.6 (±1.68)</b>	<b>0.0001</b>
<b>Kontrol</b>	<b>10.33 (±5.66)</b>	<b>12.13 (±5.24)</b>	<b>1.8 (±0.94)</b>	

Nilai P dengan uji Mann-Whitney U  
 Sumber: Data primer