

TESIS

**PENGARUH *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* (rTMS)
TERHADAP KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF)
SERUM DAN FUNGSI KOGNITIF PENDERITA STROKE ISKEMIK**

*The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) On Serum
Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels And Cognitive Function In
Ischemic Stroke Patients*



ULIMA RAHMA ASRI

C155191008

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**PENGARUH *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* (rTMS)
TERHADAP KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF)
SERUM DAN FUNGSI KOGNITIF PENDERITA STROKE ISKEMIK**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Neurologi

Disusun dan diajukan oleh

ULIMA RAHMA ASRI

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

BIDANG ILMU NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

TESIS

PENGARUH REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (rTMS) TERHADAP KADAR BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) SERUM DAN FUNGSI KOGNITIF PENDERITA STROKE ISKEMIK

Disusun dan diajukan oleh:

ULIMA RAHMA ASRI

Nomor Pokok: C155191008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis Pada tanggal 2 November 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



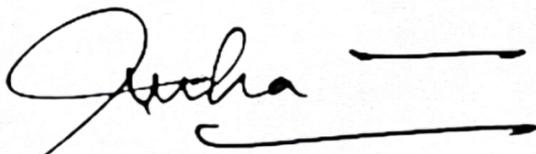
Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K)
NIP 196807232000032001



Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS
NIP 196405021991032001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



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



Prof. Dr. dr. Haerul Kasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ulima Rahma Asri
NIM : C155191008
Program Studi : Ilmu Neurologi
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul:

**PENGARUH *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* (rTMS)
TERHADAP KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF)
SERUM DAN FUNGSI KOGNITIF PENDERITA STROKE ISKEMIK**

dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 3 November 2023



Ulima Rahma Asri

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji kepada Allah SWT atas segala rahmat dan nikmat-Nya sehingga penyusunan, penelitian dan penulisan Tesis ini dapat terselesaikan. Shalawat dan Salam juga Penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad Salallahu Alaihi Wassalam, semoga kita mendapat syafaatnya.

Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung. Penulis mengucapkan terima kasih tak terhingga kepada suami penulis dr. Surya Setiawan, kepada anak tercinta Afiza Ghania Setiawan, kepada kedua orang tua Bambang Wahyudi dan Ferial Maricar serta seluruh keluarga atas segala doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para ketua departemen semasa penulis menuntut ilmu, Dr.dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.N(K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019-2023 dan Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.N(K) sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2023–2027 sekaligus sebagai pembimbing utama dan penasehat akademik penulis. kepada Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023 sekaligus sebagai Ketua Komisi Penasihat dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.N(K), DFM dan selaku anggota dewan penguji bersama Dr. dr. David G.Umbas, Sp.N(K) yang banyak memberi masukan yang sangat berharga dalam penulisan tesis ini.

Terima kasih kepada para teman sejawat angkatan Sinaps (dr.Ikhwan, dr. Ashaeryanto, dr. Inneke Magdalena, dr. Deni Hansen, dr. Rahmi A. Gafur, dr. Melfa Irfaliza, dr. Nurmayasari Abd.Rauf, dr. Endy Suseno, dan dr. A.Arsidin Mappamadeng) yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan; para teman sejawat PPDS Neurologi lain yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga

persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

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

Makassar, 3 November 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ulima Rahma Asri', written in a cursive style.

Ulima Rahma Asri

Transcranial Magnetic Stimulation Can Improve Cognitive Function and Brain-Derived Neurotrophic Peptide Levels in Post-Ischemic Stroke Patients

Ulima Rahma Asri¹, Jumraini Tammasse², Andi Kurnia Bintang², Rina Masadah³,
Muhammad Akbar², David Gunawan Umbas²

¹Neurology Study Program, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

²Department of Neurology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

ABSTRACT

Background: Stroke can cause a significant burden of morbidity, including complications of impaired cognitive function. The problem being investigated is hypothesized to be related to brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which can be increased by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Purpose(s):** To evaluate the effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on serum BDNF levels and cognitive function in ischemic stroke patients. **Methods:** A pre-test post-test control group, experimental study design, was applied to research conducted at Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar and network hospitals in June 2023 until the sample size was met. All ischemic stroke patients who experienced impaired memory function were divided into control (medicamentous, n=10) and treatment (medicamentous + rTMS, n=11). Both at baseline and 14 days following therapy, their BDNF levels and MoCA-INA scores were assessed. ELISA examination is used to measure BDNF levels. The dependent T-test was used to analyze changes in MoCA-INA and BDNF scores in each group. **Results:** In the treatment group, the median MoCA INA score (26.00 (18.00-28.00) vs. 16.00 (13.00-21.00; $p=0.001$)) and BDNF levels (1.66 (0.78-3.59) vs. 1.55 (0.01-2.76); $p=0.002$) increased in two weeks. In contrast, the MoCA-INA score and BDNF levels in the control group did not show a statistically significant difference over a two-week period. MoCA-INA scores and BDNF levels in the treatment group showed a significant and favorable correlation, but not in the control group. **Conclusion:** rTMS can improve patients' cognitive function after ischemic stroke by improving BDNF levels.

Keywords: Brain-derived neurotrophic factor, cognitive function, ischaemic stroke, repetitive transcranial magnetic stimulation

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	6
DAFTAR TABEL	8
DAFTAR GAMBAR	9
DAFTAR SINGKATAN	10
BAB I PENDAHULUAN	13
1.1. Latar Belakang	13
1.2. Rumusan Masalah	17
1.3. Hipotesis	17
1.4. Tujuan Penelitian	17
1.4.1. Tujuan Umum	17
1.4.2. Tujuan Khusus	17
1.5. Manfaat Penelitian	18
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	19
2.1. STROKE ISKEMIK & FUNGSI KOGNITIF	19
2.2. PATOFISIOLOGI GANGGUAN FUNGSI KOGNITIF PADA STROKE ISKEMIK	20
2.2.1. Stress oksidatif	22
2.2.2. Neuroinflamasi dan aktivasi mikroglia	22
2.2.3. Astrosit	25
2.2.4. Sel endotel dan nitric oxide	25
2.2.5. Perisit	26
2.2.6. Autofagi	27
2.3. MANIFESTASI GANGGUAN KOGNITIF	28
2.4. PENILAIAN FUNGSI KOGNITIF	30
2.5. REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (rTMS)	31
2.6. EFEK rTMS PADA GANGGUAN KOGNITIF	35
2.7. BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF)	36
2.8. EFEK rTMS TERHADAP KADAR BDNF PADA STROKE ISKEMIK	39
2.9. KERANGKA TEORI	41
2.10. KERANGKA KONSEP	42
BAB III METODE PENELITIAN	43
3.1. DESAIN PENELITIAN	43
3.2. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	43
3.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	43
3.3.1. Populasi Penelitian	43
3.3.2. Sampel Penelitian	43
3.4. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	43
3.4.1. Kriteria Inklusi	43
3.4.2. Kriteria Eksklusi	44
3.4.3. Kriteria Drop Out	44
3.5. PERKIRAAN BESAR SAMPEL	44
3.6. DEFINISI OPERASIONAL	45
3.7. ALUR PENELITIAN	50

3.8. CARA PENGUMPULAN DATA	51
3.8.1. Alat dan Bahan	51
3.8.2. Cara kerja	51
3.9. VARIABEL PENELITIAN	53
3.10. ANALISI DATA DAN UJI STATISTIK	53
3.11. IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK	53
BAB IV HASIL PENELITIAN	54
4.1. KARAKTERISTIK SAMPEL PENELITIAN	54
4.2. PERUBAHAN NILAI MoCA-INA DAN BDNF	56
4.3. KORELASI MoCA-INA DENGAN BDNF	58
BAB V PEMBAHASAN	61
BAB VI PENUTUP	68
6.1. KESIMPULAN	68
6.2. SARAN	68
DAFTAR PUSTAKA	69

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Karakteristik Demografi kedua kelompok.....	55
Tabel 4. 2 Nilai MoCA-INA dan BDNF pada Kelompok TMS dan Non TMS.....	57
Tabel 4. 3 Perubahan Nilai MoCA-INA dan BDNF pada Kelompok TMS dan Kelompok Non TMS	58
Tabel 4. 4 Korelasi Nilai MoCA-INA dengan BDNF pada Kelompok TMS dan Non TMS	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Mekanisme seluler kematian sel (Aninditha et al., 2022)	23
Gambar 2 Aktivitas mikroglia dalam inflamasi.....	24
Gambar 3 Mekanisme patogen yang menyebabkan defisit kognitif pada gangguan kognitif vascular	28
Gambar 4 A: Cap pasien, B: Coil, C: rTMS Neurosoft	32
Gambar 5 Lokasi peletakan coil rTMS	35
Gambar 6 Struktur protein dari BDNF 6	37
Gambar 7 Kerangka Teori.....	41
Gambar 8 Kerangka Konsep.....	42
Gambar 9 Alur Penelitian	50
Gambar 10 Alat dan bahan BDNF (data pribadi)	51
Gambar 11 Analisis Perubahan MoCA-INA dan BDNF	58
Gambar 12 Analisis korelasi Spearman antara MoCA-INA dan BDNF	59

DAFTAR SINGKATAN

Lambing / Singkatan	Arti dan Keterangan
DALYs	Disability-adjusted Life-years
IHME	<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
Riskesdas	Riset Kesehatan Dasar
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
RSUP	Rumah Sakit Umum Pendidikan
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
NGF	<i>nerve growth factor</i>
NT-3	<i>neurotrophin</i>
NT-4	neurotrophin-4
LTP	<i>long term potentiation</i>
rTMS	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
LTD	long-term depression
DLPFC	dorsolateral prefrontal cortex
MC	motor cortex
WHO	World Health Organization
IGF-1	<i>insulin-like growth factor</i>
CBF	Cerebral Blood Flow
Na	Natrium
Ca	Kalsium
VCI	<i>Vascular Cognitive Impairment</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
NFE2L2	<i>nuclear factor erythroid 2 like 2</i>
ADH7	<i>alcohol dehydrogenase 7</i>
GPX2	<i>glutathione peroxidase 2</i>
GPX3	<i>glutathione peroxidase 3</i>
NADPH	nikotinamida adenin dinukleotida fosfat
TLRs	toll-like receptors
IL-1	Interleukin-1
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1

ICAM-2	Intercellular Adhesion Molecule 2
VCAM-1	Vascular cell adhesion protein 1
MMPs	Matrix metalloproteinase
RAGE	<i>receptors of advanced glycation end products</i>
NF-κB	<i>nuclear factor kappa B</i>
IL-6	Interleukin-6
CSF	cairan serebrospinal
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
VCI	<i>Vascular Cognitive Impairment</i>
NO	nitric oxide
SSP	System Saraf Pusat
Aβ	amiloid beta
NMDA	N-metil-o-aspartate
LTP	<i>long term potential</i>
cGMP	cyclic guanosine monophosphate
PDGF-B	platelet-derived growth factor B
TGF-β	Tumor Growth Factor-β
AMPK	AMP-activated protein kinase
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
CDT	Carbohydrate-deficient transferrin
TMT A&B	Trail Making Test A&B
MMSE	Mini-Mental Status Exam
MoCA-INA	Montreal Cognitive Assessment Versi Indonesia
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation
GABA	Gamma-aminobutyric acid
MCI	Mild cognitive impairment
LTP	long term potentiation
s.s	signal sequence
NSC	<i>Neural Stem Cells</i>
NPC	<i>Neural Precursor Cells</i>
NF-κB	<i>nuclear factor-kappa B</i>

mRNA	messenger ribonucleic acid
TIA	Transient Ischemic Attack
ATP	adenosin trifosfat
MAP-2	mikrotubulus terkait-2
TrKB	kadar BDNF-tyrosine kinase

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Stroke adalah salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan diseluruh dunia, dengan sebagian besar penderita yang selamat melaporkan penurunan kualitas hidup, beban psiko-sosial ekonomi yang berat pada keluarga pasien dan masyarakat.(Sheng et al., 2023)

Kasus stroke di seluruh dunia mengalami peningkatan tajam antara tahun 1990 dan 2019. Insiden stroke meningkat sebesar 70%, sedangkan prevalensinya meningkat sebesar 85%. Peningkatan kematian akibat stroke juga meningkat sebesar 43% dan Disability-adjusted Life-years (DALYs) akibat penyebab ini meningkat sebesar 32%. (Widyasari et al., 2022)

Pada tahun 2019, stroke merupakan penyebab kematian nomor dua serta kecacatan nomor tiga di seluruh dunia. Berdasarkan data *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)* 2017 di Indonesia stroke adalah penyebab kematian terbanyak dengan selisih 29,2% dari tahun 2007. Berdasarkan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 prevalensi stroke meningkat menjadi 10,9%. kejadian stroke di Indonesia adalah 293,33 dan 2.097,22 per 100.000 orang dengan angka kematian pada tahun 2010 sebesar 193,3/100.000 orang.(Setyopranoto et al., 2019a)

Stroke iskemik dapat menyebabkan ketidakseimbangan suplai darah dan dengan demikian menyebabkan kerusakan otak yang parah, mengakibatkan berbagai disfungsi, seperti gangguan motorik, disfagia, gangguan kognisi, nyeri pasca stroke, depresi. (Sheng et al., 2023)

Fungsi kognitif adalah kemampuan intelektual yang meliputi pemahaman dan penggunaan bahasa, persepsi dan penggunaan kemampuan berhitung, attention (proses informasi), memori, dan fungsi eksekutif seperti merencanakan, problem solving, dan self-monitoring. Gangguan pada fungsi kognitif bila dibiarkan akan mengganggu aktivitas

sehari-hari. Sebagai contoh ialah gangguan memori yang sering terjadi pada pasien pasca stroke. (Laksono et al., 2019)

Dua pertiga dari penderita stroke yang selamat mengalami gangguan kognitif atau penurunan sesudah serangan stroke. Hampir sepertiga mengalami demensia dalam 3 bulan pasca stroke. Sekitar 25% penderita stroke yang bertahan hidup didiagnosis demensia setelah 12 bulan serangan stroke. Hasil penelitian yang dilakukan di Poliklinik Saraf RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada bulan November-Desember tahun 2015 menunjukkan bahwa pada distribusi frekuensi fungsi kognitif pada pasien pasca stroke, sebagian besar mengalami gangguan fungsi kognitif, yaitu sebanyak 38 orang (92,68%) dari 41 responden. Demikian pula penelitian yang dilakukan oleh Paparang et al di Poliklinik Saraf RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dilaporkan bahwa sebagian besar pasien rawat jalan pada periode November 2012 dengan riwayat stroke mengalami gangguan fungsi kognitif baik yang ringan (45,10%) maupun yang sedang (17,65%).(Laksono et al., 2019)

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) merupakan salah satu dari empat *neurotrophin* yang termasuk kedalam golongan *neurotrophic*. BDNF terlibat dalam perkembangan sinapsis, platisitas sinapsis, dan fungsi kognitif yang berkaitan erat dengan fungsi kognitif yang meliputi pembentukan memori, proses belajar, dan perilaku. Penurunan kadar serum BDNF berhubungan dengan tingkat keparahan gangguan kognitif, dan usia lanjut serta tingkat pendidikan yang rendah berhubungan dengan penurunan kadar serum BDNF.(Mojtabavi et al., 2022)

Selain BDNF, faktor lain yang termasuk dalam golongan *neurotrophic* ini yaitu *nerve growth factor* (NGF), *neurotrophin 3* (NT-3), dan *neurotrophin-4* (NT-4). BDNF tersebar luas di susunan saraf pusat (Diniz et al., 2010) yang memiliki beberapa fungsi, termasuk regulasi aksonal, pertumbuhan dendritik, berperan dalam pelepasan neurotransmitter, dan *long term potentiation* (LTP). Sesuai dengan fungsi tersebut, BDNF memiliki peran sebagai pengatur utama plastisitas sinaptik. (Karantali et al., 2021)

BDNF menjadi molekul kunci yang terlibat dalam perubahan yang berkaitan dengan pembelajaran dan memori. Ekspresi BDNF sangat diatur

serta dapat menyebabkan variabilitas yang besar dalam tingkat BDNF pada subyek sehat. Perubahan ekspresi BDNF dikaitkan dengan penuaan normal dan patologis dan juga penyakit psikiatri, khususnya dalam struktur yang penting untuk proses memori seperti area *hippocampus* dan *parahippocampal*. Beberapa intervensi seperti olahraga atau pemberian antidepresan meningkatkan ekspresi BDNF dalam kondisi normal dan patologis. Meskipun BDNF mungkin bukan biomarker yang valid untuk penyakit neurodegeneratif/neuropsikiatri karena disregulasi yang umum terjadi pada banyak kondisi patologis, BDNF dapat dianggap sebagai penanda yang secara khusus berhubungan dengan terjadinya dan/atau perkembangan gejala mnemonik yang umum untuk banyak kondisi patologis.(Miranda et al., 2019)

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) semakin banyak digunakan untuk meningkatkan kognisi setelah gangguan kognitif ringan dengan mempengaruhi neuroplastisitas dengan cara non-invasif. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan manfaat rTMS dalam meningkatkan kognisi dan memori pada pasien pasca stroke Mekanisme yang mungkin terjadi adalah bahwa rTMS dapat memodulasi rangsangan (exciting or inhibiting) daerah otak kortikal dan beberapa daerah yang jauh, dan membentuk kembali hubungan fungsional antara daerah tertentu untuk meningkatkan fungsi jaringan otak.(Li et al., 2023)

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) adalah metode non-invasif untuk menstimulasi otak, diketahui efektif dalam mengendalikan rangsangan korteks dan mengurangi ketidakseimbangan antar hemisfer pasca stroke. Efek jangka panjang rTMS melibatkan perubahan sinaptik dan dapat dijelaskan oleh proses plastisitas yang mirip dengan long-term potentiation dan depression (LTP/LTD). Asumsi ini berasal dari model in vitro repetitive magnetic stimulation menggunakan organotipik entorhino-hippocampal tikus. Ditemukan bahwa stimulasi 10 Hz tidak hanya menyebabkan peningkatan kekuatan sinaptik glutamatergik yang bertahan lama tetapi juga meningkatkan kadar GluA1 serta dendritic spines yang membesar. (Vlachos et al., 2012) Hal ini mendukung gagasan bahwa rTMS dapat mempengaruhi neuroplastisitas.

Penggunaan rTMS dapat meningkatkan memori melalui brain nucleotide neurotrophic factor (BDNF) dengan memodulasi plastisitas sinaps-sinaps neural. BDNF terlibat dalam pengontrolan koneksi neuron, pengembangan regulasi sinaps, dan memperkuat plastisitas sinaps. Bahkan, polimorfisme nukleotid Val66Met pada gen BDNF dipercaya berkorelasi dengan korteks prefrontal, volume hipokampus, dan fungsi memori. (Miranda et al., 2019)

Transcranial magnetic stimulation (TMS) adalah teknik neurologis yang dapat menginduksi arus di otak dalam dengan cara non-invasif, aman, tanpa rasa sakit. TMS memiliki aplikasi terapeutik yang potensial untuk pengobatan cedera sistem saraf perifer dan pusat. Studi sebelumnya telah menyarankan bahwa rTMS dapat mencegah kematian neuron tertunda yang disebabkan oleh iskemia sementara. Uji klinis menunjukkan bahwa pengobatan TMS bermanfaat untuk pemulihan fungsi motorik pada pasien dengan stroke iskemik. (Li et al., 2023)

Penelitian awal Rektorova et al. menunjukkan bahwa rTMS di regio DLPFC (dorsolateral prefrontal cortex) memberikan efek yang signifikan pada peningkatan nilai stroop test namun tidak di regio motor cortex (MC). Pasien mengalami peningkatan pada subtes symbol digital Skala Wechsler setelah sesi rTMS pada kedua regio stimulasi (DLPFC dan MC). Selain itu, satu sesi rTMS frekuensi tinggi pada DLPFC kiri aman dan dapat menginduksi efek positif terukur pada fungsi eksekutif. (Li et al., 2023)

Repetitive TMS frekuensi tinggi paling mungkin menyebabkan peningkatan fungsi kognitif dengan signifikan bila distimulasi di DLPFC kiri, dalam kisaran 10-15 sesi berturut-turut dan motor threshold individual antara 80 dan 110%. Beberapa penelitian gagal menunjukkan efek kognitif yang signifikan, namun dapat menunjukkan kecenderungan ke arah perbaikan kognitif selektif. Dibandingkan dengan penelitian yang menggunakan stimulasi rTMS 1 Hz, penelitian rTMS frekuensi tinggi tampaknya lebih unggul dalam outcome kognitif. (Li et al., 2023)

Penggunaan rTMS dapat meningkatkan memori melalui brain nucleotide neurotrophic factor (BDNF) dengan memodulasi plastisitas sinaps-sinaps neural. BDNF terlibat dalam pengontrolan koneksi neuron, pengembangan regulasi sinaps, dan memperkuat plastisitas sinaps.

Bahkan, polimorfisme nukleotid Val66Met pada gen BDNF dipercaya berkorelasi dengan korteks prefrontal, volume hipokampus, dan fungsi memori.(Li et al., 2023)

Berdasarkan uraian diatas maka peneliti ingin mengevaluasi pengaruh Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) pada kadar BDNF serum dan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : apakah terdapat pengaruh terapi rTMS terhadap kadar BDNF serum dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik ?

1.3. Hipotesis

- a. Terdapat pengaruh terapi rTMS terhadap kadar BDNF serum dan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.
- b. Semakin tinggi kadar Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) maka semakin kecil kemungkinan untuk mengalami gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar BDNF pada pasien stroke iskemik akut dengan gangguan fungsi kognitif berdasarkan *Montreal Cognitive Assesment* versi Indonesia (MoCA-Ina) terhadap pemberian terapi rTMS

1.4.2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur skor MoCA-Ina dan kadar BDNF pada pasien stroke iskemik akut sebelum dan setelah 2 minggu dengan pada kelompok rTMS (kelompok intervensi) dan kelompok non rTMS (kelompok kontrol)
- b. Membandingkan skor MoCa-Ina dan kadar BDNF sebelum dan setelah 2 minggu pada kelompok rTMS (kelompok intervensi) dan non rTMS (kelompok kontrol)

- c. Membandingkan perubahan (delta) MoCa-Ina dan kadar BDNF antara kelompok rTMS (kelompok intervensi) dan non rTMS (kelompok kontrol)
- d. Mengetahui korelasi antara skor MoCa-Ina dan kadar BDNF pada kelompok rTMS (kelompok intervensi) dan non rTMS (kelompok kontrol)

1.5. Manfaat Penelitian

a. Manfaat Teoritis

Penelitian ini akan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap perkembangan ilmu pengetahuan terutama dalam tatalaksana pasien stroke iskemik dengan *repetitive transcranial magnetic stimulation*.

b. Manfaat Praktis

- Untuk institusi pendidikan: Memberikan kontribusi dalam penerapan ilmu dan teknologi kesehatan dalam penatalaksanaan stroke iskemik.
- Untuk institusi rumah sakit: hasil penelitian dapat digunakan sebagai bahan masukan dalam rangka meningkatkan mutu pelayanan rumah sakit terutama mengenai penggunaan rTMS untuk perbaikan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.

c. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat menjadi sumber informasi dan rujukan untuk penelitian terkait yang selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. STROKE ISKEMIK & FUNGSI KOGNITIF

Menurut World Health Organization (WHO), stroke adalah tanda-tanda klinis yang berkembang secara cepat akibat gangguan fungsi otak fokal atau global karena adanya sumbatan atau pecahnya pembuluh darah di otak dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih tanpa penyebab lain selain gangguan vaskular. (Katan and Luft, 2018) Manifestasi klinis atau gangguan saraf yang timbul akibat stroke tergantung dengan daerah otak yang pembuluh darahnya terkena.

Stroke iskemik adalah tanda klinis disfungsi atau kerusakan jaringan otak yang disebabkan kurangnya aliran darah ke otak sehingga mengganggu kebutuhan darah dan oksigen di jaringan otak. (Caplan, 2016)

Stroke terdiri dari dua jenis utama yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik jauh lebih sering terjadi daripada stroke hemoragik. Otak memiliki suplai darah yang cukup konsisten antara individu. Iskemik stroke dapat disebabkan aterosklerosis pada pembuluh darah besar, aortocardioemboli, atau oklusi pembuluh darah kecil. Pada stroke hemoragik, paling sering disebabkan oleh hipertensi, kelainan pembuluh darah spesifik atau masalah medis lainnya. (Gomes et al., 2013)

Dipandang dari segi biologi molekuler, terdapat 2 mekanisme kematian sel otak yaitu: 1) proses nekrosis koagulasi ; suatu kematian sel akut akibat penghancuran sitoskeleton sel yang berakibat timbulnya reaksi inflamasi dan proses fagositosis debris nekrotik, 2) proses apoptosis atau kematian otak yang terprogram, skeleton sel neuron mengalami penciutan tanpa adanya reaksi inflamasi seluler. Mekanisme apoptosis ini mulai terjadi 1 jam setelah iskemik dan proses nekrosis koagulasi 6 jam setelah oklusi arteri. (Rasyid and Seortidewi, 2007) Iskemik berhubungan dengan penghancuran produksi ATP mitokondrial yang berakibat gangguan regulasi transport ion, depolarisasi neuron, perpindahan kalsium intraseluler, dan influks air secara pasif. Akhirnya menyebabkan lisis osmotik dan kematian sel nekrotik. (Iadecola and Anrather, 2011)

Penelitian yang dilakukan oleh (Laksono et al., 2019) mendapatkan bahwa jumlah pasien pasca stroke yang mengalami penurunan fungsi kognitif lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan. Hal ini terjadi akibat adanya perbedaan kinerja fungsi otak antara perempuan dan laki-laki. Gangguan kognitif lebih banyak ditemukan pada laki-laki. Juga disebabkan oleh karena otak perempuan lebih mudah beradaptasi dengan normal aging sehingga lebih lambat mengalami proses penurunan fungsi kognitif. Dengan menggunakan uji chi square dalam penelitian yang dilakukan oleh (Boletimi et al., 2021), didapatkan tidak adanya hubungan antara jenis kelamin dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien pasca stroke dengan nilai $p=0,673$ ($p<0,05$).

2.2. PATOFISIOLOGI GANGGUAN FUNGSI KOGNITIF PADA STROKE ISKEMIK

Penyakit serebrovaskular iskemik terutama disebabkan oleh trombosis, emboli dan hipoperfusi, yang semuanya dapat menyebabkan pengurangan atau gangguan dalam CBF yang mempengaruhi fungsi neurologis. Otak hanya menerima 20% dari output jantung, hal tersebut merupakan bagian awal terjadinya iskemik, periode iskemik yang singkat dapat memicu terjadinya suatu kejadian yang kompleks sehingga menyebabkan kerusakan otak permanen (Guo et al., 2018)

Stroke iskemik disebabkan oleh oklusi atau stenosis berat arteri serebral, karena embolus atau trombosis, sehingga mengurangi aliran darah serebral (CBF) dan gangguan suplai oksigen dan glukosa ke jaringan yang disuplai oleh arteri tersebut (Johnson et al, 2006). Ketika aliran darah lokal otak menurun di bawah 20 mL/100g per menit, iskemia terjadi kemudian. Sehingga ketika pengurangan lebih lanjut di bawah 12 mL/100 g per menit bertahan, maka akan terjadi kerusakan otak permanen yang disebut dengan infark. Jaringan yang mengalami iskemik tetapi mempertahankan integritas membran dan berpotensi untuk diselamatkan disebut sebagai penumbra iskemik yang berada disekitar area infark atau mengelilingi inti infark. Penumbra ini berpotensi diselamatkan melalui intervensi terapeutik.(DiPiro et al., 2020)

Bila aliran darah jaringan otak berhenti maka oksigen dan glukosa yang diperlukan untuk pembentukan ATP akan menurun, akan terjadi penurunan Na^+

K⁺ ATP-ase, sehingga membran potensial akan menurun. K⁺ berpindah ke ruang ekstraselular, sementara ion Na dan Ca berkumpul di dalam sel. Hal ini menyebabkan permukaan sel menjadi lebih negatif sehingga terjadi membran depolarisasi. Saat awal depolarisasi membran sel masih reversibel, tetapi bila menetap terjadi perubahan struktural ruang menyebabkan kematian jaringan otak. Keadaan ini terjadi segera apabila perfusi menurun dibawah ambang batas kematian jaringan, yaitu bila aliran darah berkurang hingga dibawah 10 ml /100 gram/menit. (Wijaya, 2013)

Secara fisiologi, ingatan atau memori adalah hasil dari perubahan kemampuan penjalaran sinaptik dari satu neuron ke neuron berikutnya, sebagai akibat dari aktivitas neural sebelumnya. Perubahan ini kemudian menghasilkan jaras-jaras baru atau jaras-jaras yang terfasilitasi untuk membentuk penjalaran sinyal-sinyal melalui lintasan neural otak. Jaras yang baru atau yang terfasilitasi disebut jejak-jejak ingatan (*memory traces*). Memori pada suatu individu dimungkinkan untuk dapat menyimpan informasi yang ia terima sepanjang waktu, sehingga tanpa memori, individu mustahil dapat merefleksikan pribadinya sendiri, karena pemahan diri sangat tergantung pada suatu kesadaran yang berkesinambungan dan terintegrasi antara semua bagian otak. Penderita stroke iskemik memiliki risiko yang tinggi untuk mengalami gangguan memori. Hal ini disebabkan rupturnya plak arteri yang dapat menimbulkan trombus, sehingga aliran darah menuju otak menurun. Penurunan aliran darah otak yang berlangsung lama mengakibatkan gangguan fungsi kognitif. (Setyopranoto et al., 2019a)

Mekanisme patologis, dalam hal defisit kognitif, dapat berkisar dari stres oksidatif hingga pembersihan vaskular dari produk toksik (seperti A β), dan dari neuroinflamasi hingga gangguan fungsi mikroglia, astrosit, dan sel endotel. Gangguan produksi elemen respon imun, seperti sitokin, dan faktor vaskular, seperti *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), juga dapat mempengaruhi fungsi kognitif. Pada tingkat molekuler, ada beberapa jalur investigasi tergantung pada dugaan penyebab *Vascular Cognitive Impairment* (VCI). (Setyopranoto et al., 2019a)

2.2.1. Stress oksidatif

Stres oksidatif adalah kondisi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan yang dapat berasal dari keadaan patologis terkait vaskular, termasuk hipertensi, diabetes, dan arteriosclerosis. Dalam VCI, stres oksidatif dianggap sebagai faktor utama yang berkontribusi terhadap pathogenesis defisit kognitif. Selain itu, telah berulang kali ditunjukkan bahwa oksidasi protein yang berlebihan juga merupakan fenomena umum pada penyakit neurodegeneratif dan berkorelasi dengan defisit kognitif. (Hort et al., 2019)

Mekanisme molekuler dari defisit kognitif yang diinduksi stres oksidatif telah diselidiki pada model hewan. Dalam model tikus oklusi (BCAO), ditunjukkan bahwa stres oksidatif ditandai dengan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang bertanggung jawab untuk patofisiologi kardiovaskular dan neurodegenerasi. Faktanya, ROS dan berkurangnya pertahanan antioksidan dapat secara langsung mempengaruhi aktivitas sinaptik dan neurotransmisi di neuron, yang menyebabkan disfungsi kognitif. Dalam model yang sama, juga ditunjukkan bahwa efek negatif ROS pada proses memori dapat dilawan oleh zat yang dapat meningkatkan ekspresi gen protein antioksidan, seperti *nuclear factor erythroid 2 like 2* (NFE2L2), *alcohol dehydrogenase 7* (ADH7) dan *glutathione peroxidase 2* (GPX2) dan 3 (GPX3). (Hort et al., 2019)

Produksi ROS yang berlebihan selama VCI disebabkan oleh enzim nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) oksidase. NADPH oksidase adalah enzim multiunit yang ditemukan pada neutrofil dan juga terdapat pada sel pembuluh darah, khususnya pembuluh darah otak. ROS yang berasal dari enzim NADPH oksidase adalah efektor patogen kunci dari disregulasi serebrovaskular. Hal ini dapat menyebabkan gangguan kognitif melalui disfungsi seluler dan kematian sel. (Hort et al., 2019)

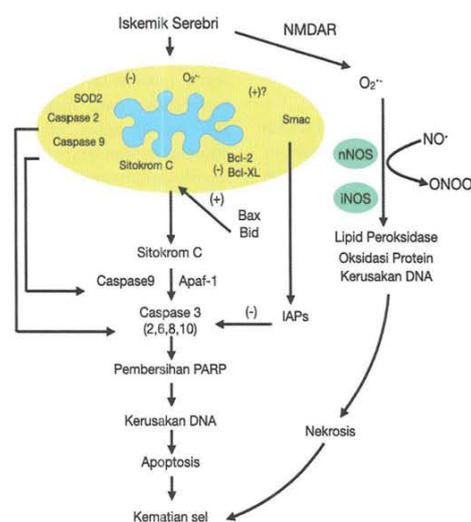
2.2.2. Neuroinflamasi dan aktivasi mikroglia

Inflamasi merupakan proses yang penting dalam penyakit serebrovaskular, khususnya stroke iskemik. Belakangan ini, inflamasi menjadi target terapi untuk beberapa penyakit, seperti stroke iskemik dan trauma. Saat terjadi iskemia, beberapa agen menginisiasi proses inflamasi yang berperan dalam remodelling jaringan setelah kerusakan otak. Proses ini melibatkan beberapa tipe sel yang

berbeda, seperti sitokin inflamasi dan reseptor set seperti toll-like receptors (TLRs). (Hort et al., 2019)

Mikroglia merupakan makrofag di otak yang mudah teraktivasi saat terjadi gangguan pada otak. Efek neuroprotektif dari mikroglia dihasilkan dengan cara menghasilkan faktor neurotropik seperti *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) dan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Dengan mensupresi mikroglia, kerusakan post-iskemik dapat dikurangi. Hal inilah yang membuat mikroglia menjadi target terapi yang tengah dikembangkan untuk stroke iskemik. (Hort et al., 2019)

Produksi IL-1 diketahui meningkat setelah terjadi iskemia otak permanen maupun transien pada mikroglia, astrosit, dan neuron. Peningkatan influks kalsium terjadi ka rena efek dari IL-1, sehingga menyebabkan kematian sel neuron. IL-1 diketahui menaikkan efek inflamasi dengan menarik neutrophil dan terjadi adhesi dengannya. IL-1 juga dapat meningkatkan infiltrasi leukosit dengan meningkatkan ekspresi molekul adhesi, seperti E-selectin, ICAM-1, ICAM-2, dan VCAM-1 pada sel endotel yang menyebabkan kerusakan sawar darah otak. Itu sebabnya pemberian rekombinan antagonis reseptor IL-1 dapat menurunkan nekrosis jaringan dan volume infark.(Hort et al., 2019)



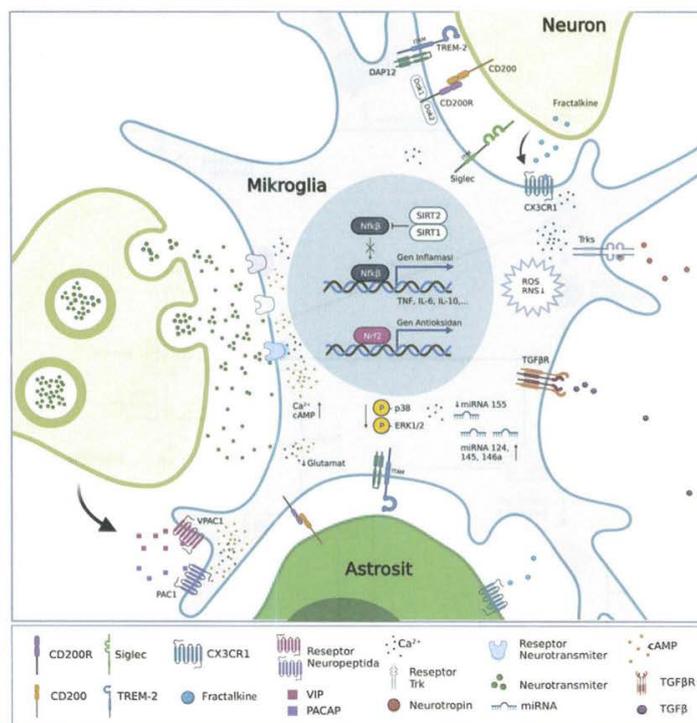
Gambar 1 Mekanisme seluler kematian sel (Aninditha et al., 2022)

Stres oksidatif juga merupakan penyebab proses inflamasi pada unit neurovaskular. Dengan demikian, neuroinflamasi mungkin juga terlibat dalam

patofisiologi VCI. Studi pada model tikus BCAA telah menunjukkan bahwa kondisi hipoksia / iskemia memicu mikroglia untuk melepaskan metalloproteinase (MMPs), yang dapat merusak sawar darah otak dan mengganggu serat mielin. Selain itu, neuroinflamasi dapat menginduksi disfungsi kognitif melalui pelepasan sitokin proinflamasi dan ROS oleh mikroglia yang diaktifkan. (Hort et al., 2019)

mikroglia terkait inflamasi dikaitkan dengan gangguan kognitif. Mekanisme ini tampaknya terkait dengan aktivasi *receptors of advanced glycation end products* (RAGE) yang ada pada mikroglia dan neuron. Aktivasi RAGE mengaktifkan *nuclear factor kappa B* (NF-κB), yang merupakan faktor transkripsi yang mengontrol beberapa gen proinflamasi. (Hort et al., 2019)

Pelepasan sitokin, seperti interleukin (IL)-6 dan *tumor necrosis factor* (TNF)-α, oleh mikroglia memainkan peran penting dalam patogenesis demensia. IL-6 meningkat dalam serum dan cairan serebrospinal (CSF) pada post stroke. Selain itu, ditunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-6 berkontribusi terhadap timbulnya demensia pada pasien dengan faktor risiko vaskular. Oleh karena itu, pasien dengan VD juga menunjukkan tingkat serum IL-6 yang tinggi, yang menunjuk ke komponen inflamasi dalam pengembangan VCI. (Hort et al., 2019)



Gambar 2 Aktivitas mikroglia dalam inflamasi (Aninditha et al., 2022)

2.2.3. Astrosit

Dalam beberapa tahun terakhir, peran astrosit sebagai pengatur aktivitas saraf telah dipelajari secara menyeluruh. Namun demikian, bukti terbaru menunjukkan bahwa astrosit mungkin merupakan elemen kunci untuk defisit kognitif yang disebabkan oleh disfungsi neurovaskular. Saat ini, astrosit diakui sebagai elemen kunci untuk suplai metabolisme ke neuron oleh pembuluh darah. Astrosit sebenarnya merupakan elemen dari unit neurovaskular, yang mengatur aliran darah serebral, permeabilitas BBB, respons neuroimun, dan remodeling neurovaskular. Astrosit dapat mengatur aliran darah otak melalui prosesnya dengan berinteraksi langsung dengan sel-sel endotel yang mengelilingi pembuluh darah otak. Proses khusus ini disebut *astrocytic endfeet*. (Iadecola and Anrather, 2011)

Astrocytic endfoot adalah unit khusus yang berfungsi untuk mempertahankan homeostasis ionik dan osmotik otak. Pada model transgenik dari angiopati amiloid serebral dan model hyperhomocysteinemia pada VCI, telah ditunjukkan bahwa perubahan vascular menyebabkan gangguan pada *astrocytic endfoot*. Selain itu, ditunjukkan bahwa gangguan endfoot diikuti oleh aktivasi mikroglia dan pelepasan sitokin proinflamasi. Selama proses inflamasi, astrosit dan ujungnya dapat mengalami degenerasi karena pelepasan MMPs yang menurunkan kompleks distrofin-distroglukan yang menambatkan kaki ujung ke membran basal pembuluh darah. Degenerasi ujung kaki, pada gilirannya, menyebabkan gangguan kopling neurovaskular dan gangguan homeostasis kalium, meningkatkan rangsangan saraf dan akhirnya menyebabkan defisit kognitif. Juga harus disebutkan bahwa astrosit, melalui CN astrositik/faktor inti sel T teraktivasi (NFAT) juga dapat melepaskan sitokin inflamasi, yang mempengaruhi kognisi. (Iadecola and Anrather, 2011)

2.2.4. Sel endotel dan nitric oxide

Sel endotel adalah bagian dari unit neurovaskular dan menutupi permukaan internal pembuluh darah otak. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa sel endotel memainkan peran penting dalam VCI. Sel-sel endotel yang rusak oleh stres oksidatif berkontribusi pada gangguan serebrovaskular dan pelepasan neurovaskular. Di luar itu, hubungan dengan disfungsi kognitif

tampaknya disebabkan oleh efek pada produksi nitric oxide (NO) oleh sel-sel ini. (Hort et al., 2019)

NO adalah gas reaktif yang disekresikan dalam sel endotel oleh isoform endotel enzim NO sintase dan dilepaskan secara tonik untuk mengontrol tonus vaskular sistemik dan aktivitas neuron di SSP. Dalam model hipoperfusi serebral kronis VCI dan pada tikus hipertensi, telah diamati bahwa bioavailabilitas NO yang diturunkan dari endotel berkurang, dan bahwa pengurangan ini mungkin menjadi penyebab defisit kognitif. Dukungan lebih lanjut untuk hipotesis ini berasal dari penelitian pada model hewan AD, di mana pengurangan NO meningkatkan efek negatif amiloid beta ($A\beta$) pada kognisi, sedangkan pemberian NO memiliki efek perlindungan pada deposisi $A\beta$. (Hort et al., 2019)

Efek NO pada proses kognitif telah dipelajari, dan telah terlihat bahwa mereka dimediasi oleh beberapa mekanisme. NOS berada secara postsinaptik dengan N-metil-D-aspartate (NMDA) reseptor. Setelah Ca^{2+} masuk ke neuron postsinaptik, NO bertindak sebagai pembawa pesan retrograde, memberikan mekanisme umpan balik positif untuk mempertahankan pelepasan glutamat presinaptik yang mengikat berbagai jenis reseptor NMDA postsinaptik, memperkuat proses terkait memori hipokampus, seperti *long term potential* (LTP). NO juga mengatur jalur lain melalui modifikasi pasca-translasi (S-nitrosylation dan 3-nitrotyrosination) protein yang terlibat dalam transmisi sinaptik dan pertukaran intraseluler. (Hort et al., 2019)

Namun pada saat yang sama, perlu diketahui bahwa produksi NO yang berlebihan dapat memiliki efek negatif melalui stimulasi berlebihan pada reseptor NMDA (eksitotoksitas), yang dalam kondisi normal dilawan oleh NO yang sama melalui induksi cyclic guanosine monophosphate (cGMP) Sinyal yang dimediasi. Untuk alasan ini, pengurangan pelepasan NO oleh sel endotel sebenarnya dapat memainkan peran yang sangat signifikan dalam menjelaskan hubungan antara lesi vaskular dan gangguan kognitif. (Hort et al., 2019)

2.2.5. Perisit

Perisit adalah sel mural dari unit neurovaskular yang mengelilingi sel endotel. Fungsi utama perisit adalah untuk mengatur permeabilitas BBB dan fagositosis seluler. Perisit memiliki interaksi yang kuat dengan sel endotel,

membentuk dan bersentuhan langsung dengan sel-sel yang dikenal sebagai “peg-and-socket”. Interaksi ini penting untuk kedua jenis sel. Perisit sangat penting untuk diferensiasi dan kelangsungan hidup sel endotel. Pada saat yang sama, proliferasi dan migrasi perisit bergantung pada pelepasan platelet-derived growth factor B (PDGF-B) oleh sel endotel. PDGF-B berikatan dengan reseptor yang terletak di membran perisit dan mengaktifkan jalur transduksi sinyal yang mencakup TGF- β dan notch. Oleh karena itu, hilangnya perisit dapat memiliki konsekuensi yang merusak pada sel endotel dan permeabilitas BBB. (Hort et al., 2019)

Mekanisme hilangnya perisit pada gangguan neurodegeneratif belum dapat dijelaskan. Data awal penelitian menunjukkan bahwa faktor vaskular, seperti hipertensi dan hiperglikemia, dapat menyebabkan hilangnya perisit. Bersamaan dengan itu, hilangnya perisit juga menyebabkan kematian sel endotel dan dapat memperburuk disfungsi vascular yang menyebabkan regresi pembuluh darah mikro otak dan menimbulkan kondisi hipoksia kronis. (Hort et al., 2019)

kekurangan perisit yang diinduksi oleh manipulasi gen PDGF-B, telah ditunjukkan bahwa degenerasi perisit menyebabkan gangguan dan akumulasi BBB di otak, produk turunan darah yang berpotensi toksik bagi neuron dan unit neurovascular seperti plasmin, trombin, dan fibrin. Perisit juga terlibat dalam pembersihan A β melalui reseptor LRP-1, yang mengikat dan menginternalisasi spesies A β yang berbeda. Hilangnya perisit otak dengan demikian dapat menyebabkan berkurangnya pembersihan A β melalui jalur degradative LRP-1, yang mendorong akumulasi A β dan kematian neuron. Juga ditunjukkan bahwa kerusakan vaskular yang disebabkan oleh hilangnya perisit cukup untuk menginduksi neurodegenerasi, bahkan tanpa adanya akumulasi A β . (Hort et al., 2019)

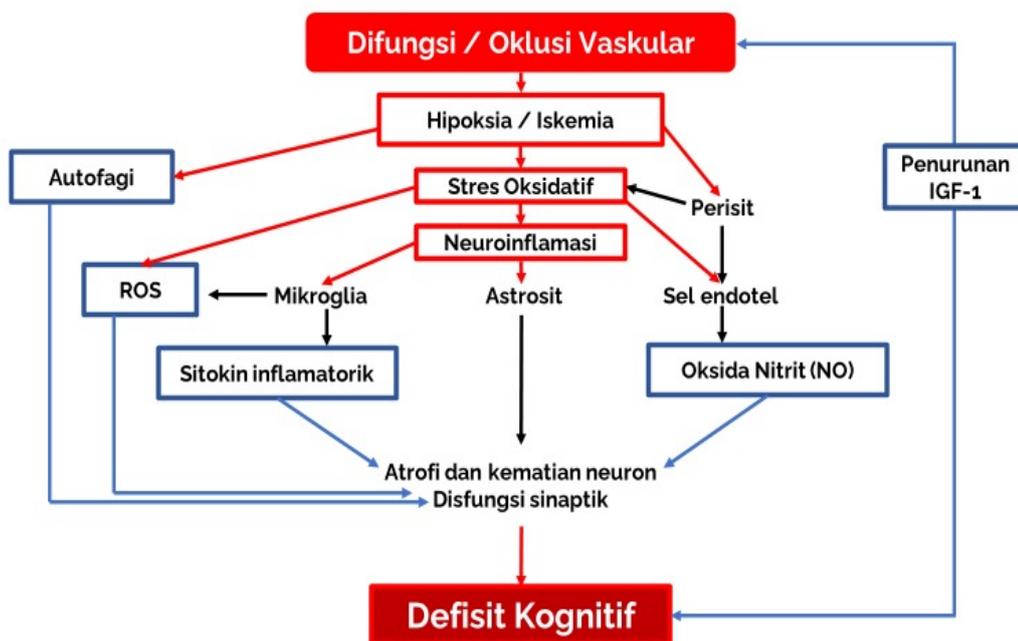
2.2.6. Autofagi

Dalam sel eukariotik, autofagi adalah proses mendasar yang mendegradasi dan memperbaiki komponen seluler. Dalam sistem saraf, autofagi memungkinkan kelangsungan hidup dan perbaikan sel saraf dengan membersihkan protein yang terkumpul secara tidak normal dan organel seluler yang rusak, termasuk mitokondria. Autophagy dengan demikian penting dalam

kondisi kerusakan neuronal yang berasal dari vaskular, dan telah ditunjukkan bahwa hal itu dapat diinduksi oleh stres oksidatif. (Hort et al., 2019)

Dalam kondisi hipoperfusi otak yang kronis, aktivasi autofagi yang berlebihan dapat menyebabkan kematian sel (*autophagic cell death*) melalui mekanisme molekuler yang melibatkan beberapa jalur seperti AMP-activated protein kinase (AMPK) atau protein yang disebut target mamalia rapamycin (mTOR). (Hort et al., 2019)

Ada berbagai mekanisme molekuler yang meliputi penghambatan mTOR penekanan protein terkait autofagi, stimulasi jalur faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan pengurangan sitokin proinflamasi. penekanan autophagy yang berlebihan dapat memiliki efek neuroprotektif dan dapat bermanfaat untuk mencegah VCI. (Hort et al., 2019)



Gambar 3 Mekanisme patogen yang menyebabkan defisit kognitif pada gangguan kognitif vaskular (Hort et al., 2019)

2.3. MANIFESTASI GANGGUAN KOGNITIF

Manifestasi gangguan fungsi kognitif dapat meliputi gangguan pada aspek bahasa, memori, emosi, visuospasial dan kognisi.

1. Gangguan bahasa : Menurut Critchley (1959) yang dikutip dari Sidarta (1989) gangguan bahasa yang terjadi pada demensia terutama tampak pada kemiskinan kosa kata. Pasien tak dapat menyebutkan nama benda atau gambar yang ditunjukkan padanya (*confrontation naming*), tetapi lebih sulit lagi menyebutkan nama benda dalam satu kategori (*category naming*), misalnya disuruh menyebutkan nama buah atau hewan dalam satu kategori. Sering adanya diskrepansi antara penamaan konfrontasi dan penamaan kategori dipakai untuk mencurigai adanya demensia dini. Misalnya orang dengan cepat dapat menyebutkan nama benda dalam satu kategori, ini didasarkan karena adanya abstraksinya mulai menurun. (Panentu and Irfan, 2013)
2. Gangguan memori : Sering merupakan gejala yang pertama timbul pada demensia dini. Tahap awal terganggu adalah memori baru, yakni cepat lupa apa yang baru saja dikerjakan, lambat laun memori lama juga dapat terganggu. Fungsi memori dibagi dalam tiga tingkatan bergantung lamanya rentang waktu antara stimulus dan recall, yaitu : (Panentu and Irfan, 2013)
 - a. Memori segera (*immediate memory*), rentang waktu antara stimulus dan recall hanya beberapa detik. Di sini hanya dibutuhkan pemusatan perhatian untuk mengingat (*attention*).
 - b. Memori baru (*recent memory*), rentang waktu lebih lama yaitu beberapa menit, jam, bulan bahkan tahun.
 - c. Memori lama (*remote memory*), rentang waktunya bertahun-tahun bahkan seusia hidup. (Panentu and Irfan, 2013)
3. Gangguan emosi : Gangguan ini sering timbul pada penderita stroke. Sekitar 15% pasien mengalami kesulitan kontrol terhadap ekspresi dari emosi. Tanda lain adalah menangis dengan tiba-tiba atau tidak dapat mengendalikan tawa. Efek langsung yang paling umum dari penyakit pada otak pada personality adalah emosi yang tumpul, disinhibition, kecemasan yang berkurang atau euforia ringan, dan menurunnya sensitifitas sosial. Dapat juga terjadi kecemasan yang berlebihan, depresi dan hipersensitif. (Panentu and Irfan, 2013)
4. Gangguan visuospasial : Sering timbul dini pada demensia. Pasien banyak lupa waktu, tidak tahu kapan siang dan malam, lupa wajah teman dan sering tidak tahu tempat sehingga sering tersesat (disorientasi waktu, tempat dan orang). Secara obyektif gangguan visuospasial ini dapat ditentukan dengan meminta pasien

mengkopi gambar atau menyusun balok-balok sesuai bentuk tertentu. (Panentu and Irfan, 2013)

5. Gangguan kognisi (cognition) : Fungsi ini yang paling sering terganggu pada pasien demensia, terutama daya abstraksinya. Ia selalu berpikir konkret, sehingga sukar sekali memberi makna peribahasa. Juga daya persamaan (similarities) mengalami penurunan. (Panentu and Irfan, 2013)

2.4. PENILAIAN FUNGSI KOGNITIF

Evaluasi fungsi kognitif sangat diperlukan untuk menentukan tingkat kemampuan fungsional yang berguna untuk penanganan dan prognosis kedepannya. Evaluasi fungsi kognitif yang paling sering digunakan adalah CDT, TMT A&B, MMSE, dan MoCA-INA. (Aggarwal and Kean, 2010)

Pengaruh stroke terhadap gangguan kognitif biasanya banyak terdapat pada kerusakan pembuluh darah kecil (small vessel disease) di otak dan khususnya di daerah limbik, paralimbik, diensefalon, basal otak bagian depan, lobus frontal dan substansia alba. Kerusakan tersebut dapat mengakibatkan terjadinya gangguan penurunan fungsi kognitif berupa gangguan memori sesaat, gangguan atensi, gangguan visuospasial, gangguan bahasa dan gangguan fungsi eksekutif yang semuanya dapat diukur dengan pemeriksaan kognitif dengan menggunakan instrument Montreal Cognitif Assesment versi Indonesia (MoCA-INA). (Panentu and Irfan, 2013)

Montreal Cognitive Assessment Versi Indonesia (MoCA-INA) merupakan alat pemeriksaan yang bertujuan untuk menilai fungsi kognitif terutama pada daya ingat jarak pendek. MoCA-INA digunakan untuk mengetahui adanya mild cognitive impairment. MoCA-INA terdiri dari 30 poin untuk menilai beberapa domain kognitif yaitu : (Panentu and Irfan, 2013)

1. Fungsi eksekutif : dinilai dengan trail-making B (1 poin), phonemic fluency test (1 poin), dan two item verbal abstraction (1 poin)
2. Visuospasial : dinilai dengan clock drawing test (3 poin) dan menggambarkan kubus 3 dimensi (1 poin)
3. Bahasa : menyebutkan 3 nama binatang (3 poin), mengulang 2 kalimat (2 poin), dan kelancaran bahasa (1 poin)

4. Delayed recall : menyebutkan 5 kata (5 poin), menyebutkan kembali setelah 5 menit (5 poin)
5. Atensi : menilai kewaspadaan (1 poin), mengurangi berurutan (3 poin), digit forward (1 poin), dan backward (1 poin)
6. Abstraksi : menilai kesamaan suatu benda (2 poin)
7. Orientasi : menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat, dan kota (masing-masing 1 poin). (Panentu and Irfan, 2013)

MoCA-INA direkomendasikan oleh Alzheimer Society untuk menilai keluhan kognitif secara objektif dalam pengaturan klinis. Skor MoCA-INA yang rendah menunjukkan tingkat severitas yang tinggi pada fungsi kognitif pasien dengan stroke iskemik akut Batas awal yang disarankan untuk mendiagnosis gangguan kognitif adalah skor kurang dari 26. (Dautzenberg et al., 2020a)

2.5. REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (rTMS)

Repetitive traanscranial stimulation (rTMS) menggunakan medan magnet untuk menstimulasi neuron di dalam otak. Diketahui bahwa aliran listrik dan magnet saling berhubungan. Pada tahun 1831. Faraday menunjukkan bahwa medan magnet dapat menghasilkan arus listrik dalam sebuah konduktor yang berdekatan. Arus berjalan melalui suatu koil kawat dan akan menghasilkan medan magnet, tegak lurus dengan bidang koil. Dalam kasus lainnya, arus listrik saat ini dapat ditimbulkan dalam media konduksi, misalnya otak, ketika terpapar medan magnet.(Lefaucheur et al., 2014)

Patient cap



A



B

ANNULATED FIGURE-OF-EIGHT COIL	DOUBLE CONE COIL	FIGURE-OF-EIGHT COIL	RING COIL
For focused stimulation of the brain. The anatomical shape of the coil, congruent to the shape of the head, provides a higher focal area avoids displacement of the stimulation point. Coil winding diameter – 100 mm.	For deep stimulation of the brain. Ideal for stimulation of DLPFC, cerebellum and motor cortex areas controlling the muscles of lower limbs, lower torso and pelvic floor. Coil winding diameter – 125 mm.	Suitable for focused and precise stimulation of cortex, peripheral nerves and muscles. Coil winding diameter – 100 mm.	For stimulation which doesn't require high accuracy or focused stimulus but a large depth of penetration is expected. Perfect for peripheral stimulation, including pelvic floor stimulation in urology and coloproctology. Coil winding diameter – 150 mm.

C

	NEURO-MS/D		NEURO-MSX	
	THERAPEUTIC	ADVANCED THERAPEUTIC	THERAPEUTIC	ADVANCED THERAPEUTIC
Number of supported coils	10	10	18	18
Stimulation frequency at maximal intensity, Hz	5	20	15	35
Coil cooling	+	+	+	+
Maximal stimulation frequency, Hz	30	100	100	100 (2 kHz for burst mode)
Theta burst stimulation (TBS)	-	+	+	+
Stimulation modes	repetitive, train	repetitive, train, burst	repetitive, train, burst, ramp, sweep frequency	repetitive, train, burst, ramp, sweep frequency

Gambar 4 A: Cap pasien, B: Coil, C: rTMS Neurosoft

Transcranial Magnetic Stimulation secara noninvasif mampu menginduksi dan memodulasi eksitabilitas kortikal jangka panjang dan menilai berbagai macam fungsi kognitif (atensi/konsentrasi, fungsi eksekutif/working memory verbal fluency/retrieval, pemecahan masalah/reasoning). Penelitian menggunakan rTMS menentukan peranan korteks prefrontal dalam mengkodekan dan memulihkan materi verbal dan nonverbal pada orang sehat. Dalam konteks kognitif, rTMS frekuensi tinggi meningkatkan γ -aminobutyric acid (GABA) yang memediasi proses inhibisi kortikal. (Lu et al., 2015)

Target kortikal yang paling umum digunakan untuk aplikasi terapi rTMS pada demensia tipe MCI atau AD adalah DLPFC dalam *single-site protocol*. Alasan untuk merangsang DLPFC berasal dari pentingnya fungsi kognitif seperti atensi, fungsi eksekutif, dan memori kerja. Demensia ditandai dengan masalah dalam memori kerja, pemecahan masalah adaptif, dan pengambilan keputusan. Dengan demikian, modulasi fungsi DLPFC menggunakan rTMS pada demensia vascular dianggap memiliki beberapa dampak menguntungkan pada profil kognitif. (Lara and Wallis, 2015: 20)

Berdasarkan penelitian, protokol stimulasi DLPFC monohemispheric, sebagian besar rTMS frekuensi tinggi pada DLPFC kiri, telah melaporkan manfaat

klinis berkelanjutan mengenai berbagai gejala AD (*auditory comprehension, behaviour, recognition memory*) daripada peningkatan kinerja kognitif global. Protokol rTMS yang lebih baru ditujukan untuk merangsang wilayah DLPFC secara bilateral. (Lara and Wallis, 2015: 20)

Penggunaan rTMS pada kelainan neurologis ataupun psikiatri didasarkan pada kemampuan rTMS untuk memberikan efek stimulasi pada otak. Mekanisme kerja TMS pada saraf otak dengan cara menimbulkan cetusan potensial aksi, melalui beberapa proses. Pada saat medan magnet dari TMS diberikan di permukaan otak melalui cranium, akan terjadi respon stimulasi magnet yang merubah arus listrik lemah dari otak, potensial aksi ini selanjutnya akan meneruskan aliran listrik dari otak dan diteruskan ke satu neuron dan interkoneksi neuron lain sampai pada efektor yang dituju. Sesampainya stimulasi magnet pada permukaan otak, stimulasi diteruskan pada lapisan korteks otak menuju talamus, sesampainya di talamus akan diteruskan lagi ke hipokampus untuk mengalami proses long term potentiation atau long term depression. Pola penggunaan rTMS yang berbeda akan memberikan efek yang berbeda juga. Perubahan awal yang terjadi seperti sprouting atau alteration dari dendrit. rTMS dapat memberikan efek long term potentiation atau long term depression, rTMS frekuensi tinggi (5 Hz atau lebih) meningkatkan eksitabilitas sedangkan rTMS frekuensi rendah 1 Hz mengurangnya. (Klein et al., 2015)

Repetitive TMS frekuensi tinggi paling mungkin menyebabkan peningkatan fungsi kognitif dengan signifikan bila distimulasi di DLPFC kiri, dalam kisaran 10-15 sesi berturut-turut dan motor threshold individual antara 80 dan 110%. Beberapa penelitian gagal menunjukkan efek kognitif yang signifikan, namun dapat menunjukkan kecenderungan ke arah perbaikan kognitif selektif. Dibandingkan dengan penelitian yang menggunakan stimulasi rTMS 1 Hz, penelitian rTMS frekuensi tinggi tampaknya lebih unggul dalam outcome kognitif. (Klein et al., 2015)

Dalam studi percontohan terkontrol secara acak pada pasien dengan penyakit vaskular iskemik subkortikal dan diagnosis klinis VCI ringan, rTMS frekuensi tinggi di atas korteks prefrontal dorsolateral kiri (DLPFC) menginduksi peningkatan kinerja eksekutif yang tahan lama, kemungkinan karena aktivasi tidak langsung dari neuron monoaminergik otak tengah (dopamin) dan/atau batang otak

(noradrenalin dan serotonin) dan target kortikal dan subkortikalnya. (Klein et al., 2015)

Neurotropin memiliki peran penting dalam respon terhadap kerusakan pembuluh darah dan dalam pemulihan stroke dan mereka pelepasan dan modulasi juga mungkin berada di belakang mekanisme aksi stimulasi otak noninvasif pada demensia. Beberapa model murine VaD telah digunakan untuk menguji rTMS yang menunjukkan bahwa rTMS frekuensi rendah berdampak positif pada defisit kognitif dengan meningkatkan pelepasan faktor neurotropik turunan otak hippocampal (BDNF) dan ekspresi reseptor glutamat NMDA

Teknologi TMS mempengaruhi plastisitas sinaps melalui beberapa jalur termasuk menginduksi pelepasan neurotransmitter msalnya dopamin, menstimulasi pertumbuhan sel-sel glia dan mencegah kematian sel saraf. Penggunaan rTMS jangka panjang memicu perubahan morfologi sel saraf berupa pertumbuhan dendrit beserta tonjolannya, menginduksi LTP dan mengubah perangkat gen sel-saraf.(limori et al., 2019)

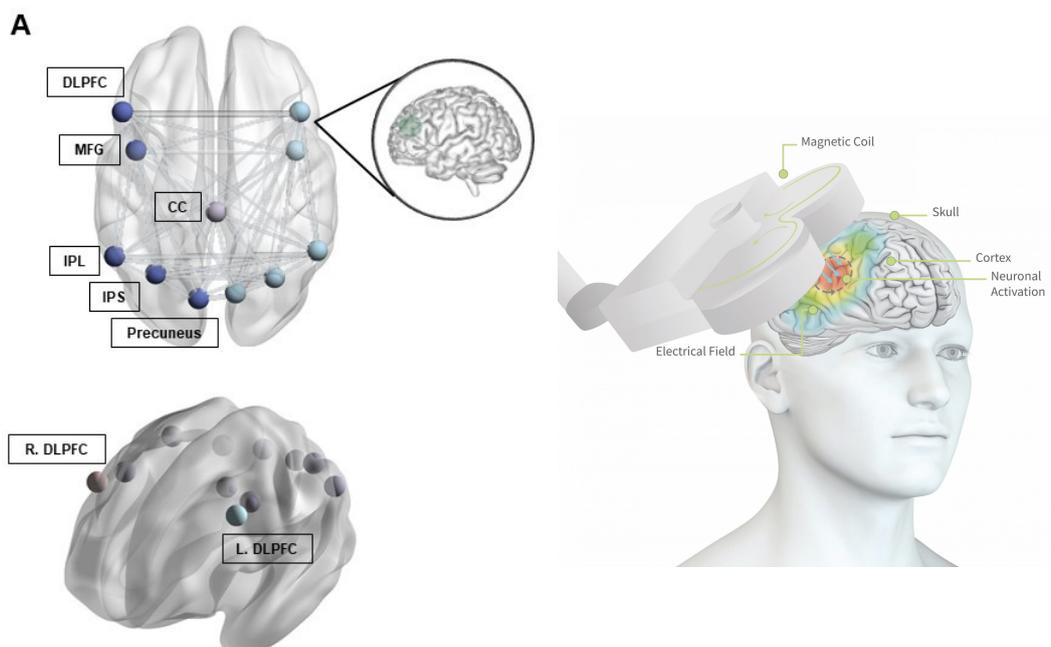
Peningkatan memori setelah pemberian 10 sesi rTMS frekuensi tinggi. Peningkatan memori secara umum pada 9 dari 10 subjek yang diberikan rTMS dengan frekuensi 15 Hz selama 15 sesi/3minggu. Terdapat peningkatan atensi, penamaan, memori pada 15 subjek setelah pemberian rTMS 10 Hz selama 10-20 sesi/2-4 minggu. Efek rTMS bertahan setidaknya selama 6 bulan pada beberapa subjek. Untuk hasil terbaik pada pasien, pemberian rTMS sebaiknya diberikan minimal 10 sesi/2minggu dan follow up terapi minimal 1 kali/bulan atau 1 kali per 2-3 bulan untuk efek maintenance atau untuk mencegah relaps. (limori et al., 2019)

rTMS dikenal bertoleransi baik dan berhubungan dengan efek samping minimal, dan hanya beberapa persen pasien yang tidak melanjutkan terapi karena efek samping tersebut. Efek tersering yang dilaporkan oleh sebagian besar pasien yang melakukan terapi rTMS, ialah nyeri kepala. Sekitar 1 dari 3 pasien merasakan sensasi nyeri atau rasa tidak nyaman pada daerah stimulasi. Namun efek samping ini tidak membahayakan dan dapat diatasi dengan obat analgetik. (limori et al., 2019)

2.6. EFEK rTMS PADA GANGGUAN KOGNITIF

Rehabilitasi gangguan kognitif terdiri dari pelatihan ulang ingatan, alat bantu memori eksternal, dan strategi pembelajaran khusus. Namun, rehabilitasi adalah proses yang memakan waktu, sehingga membutuhkan kepatuhan pasien. Dalam beberapa tahun terakhir teknologi stimulasi otak noninvasif baru, stimulasi magnetik transkranial berulang (rTMS), menawarkan pendekatan baru dalam rehabilitasi kognisi dan ingatan. (Kim et al., 2019)

rTMS adalah proses memberi stimulasi berulang pada area tertentu dipermukaan otak, mengaktifkan neuron pada sumbu horizontal. Pengobatan rTMS dapat memperbaiki pembelajaran dan ingatan melalui faktor neurotrofik neurektin (BDNF) dengan memodulasi plastisitas sinapsis saraf. Frekuensi rendah rTMS (1Hz) dapat mengatur plastisitas sinapsis neuron hippocampal melalui jalur BDNF-TrkB. Sebagai faktor neurotrofik yang penting. BDNF terlibat dalam mengendalikan koneksi neuron, mengatur pengembangan sinaps, dan memperkuat plastisitas sinaps. Selain itu, polimorfisme single-nucleotide Val66Met SNP pada gen BDNF diyakini berkorelasi dengan korteks prefrontal, volume hippocampal, dan fungsi memori. (Kim et al., 2019)

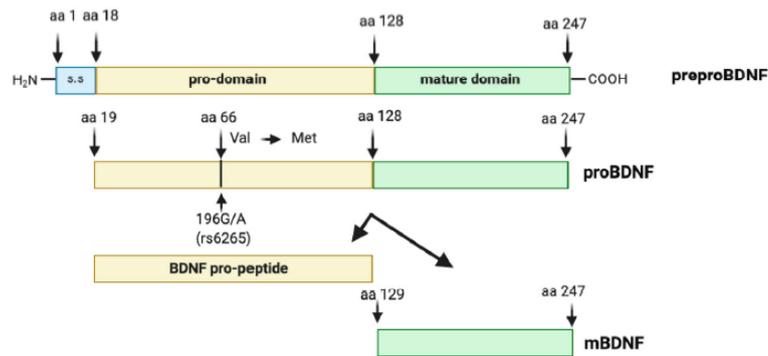


Gambar 5 Lokasi peletakan coil rTMS (Kim et al., 2019)

2.7. BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF)

Brain derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan satu dari empat bagian neurotrophin yang termasuk kedalam golongan *neurotropic factor* selain dari *nerve growth factor* (NGF), *neurotrophin 3* (NT-3) dan *neurotrophin-4* (NT-4). *Brain derived neurotrophic factor* merupakan neurotrophin yang tersebar luas di susunan saraf pusat (Diniz et al., 2010). Kinerja neurotrophin ini bergantung pada ikatannya terhadap sistem reseptor transmembran, yakni famili reseptor *tropomyosin related tyrosine kinase* (Trk) dan reseptor neurotrophin p75 (Mitre). Protein dan mRNA BDNF banyak diekspresikan di hippocampus, cortex cerebri, amygdala, serta cerebellum. Akan tetapi, BDNF juga diekspresikan di jaringan lain seperti di jantung, ginjal, paru-paru, serta testis, meskipun tidak sebanyak di otak (Adachi). *Brain derived neurotrophic factor* memiliki beberapa fungsi, termasuk regulasi aksonal, pertumbuhan dendritik, berperan dalam pelepasan neurotransmitter, dan long term potentiation (LTP). Sesuai dengan fungsi tersebut, BDNF memiliki peran sebagai pengatur utama plastisitas sinaptik. (Marosi and Mattson, 2014)

Gen BDNF terdiri dari delapan exon 5' (exon I-VIII) dan satu exon 3' (exon IX) yang mengkode protein BDNF baik pada manusia dan hewan pengerat (Adachi). Protein BDNF merupakan protein yang terdiri dari 247 asam amino, disintesis di retikulum endoplasma sebagai preproBDNF (32-35 kDa). preproBDNF terdiri dari tiga sekuens: signal sequence (s.s), pro-domain, serta domain dewasa. Selama translokasi ke apparatus Golgi, signal sequence kemudian dipotong sehingga terbentuk isoform proBDNF (28-32kDa) dan kemudian dipotong menjadi isoform matur (mBDNF; 13 kDa). (Colucci-D'Amato et al., 2020a)



Gambar 6 Struktur protein dari BDNF 6 (Colucci-D'Amato et al., 2020b)

BDNF merupakan suatu protein yang mempunyai peran sentral plastisitas cortical yang mempengaruhi perbaikan perilaku pasca stroke. Kadar BDNF dipengaruhi oleh umur. (Porter and O'Connor, 2022) BDNF mempunyai pengaruh terhadap pertumbuhan, perkembangan, dan kelangsungan hidup sel saraf. Peningkatan fungsi kognitif dimediasi oleh BDNF. BDNF berperan dalam plastisitas saraf serta penting dalam eksitabilitas saraf dan khususnya dalam proses belajar dan daya ingat. (Wahyuni et al., 2019)

BDNF memegang peran utama pada komponen modulasi plastisitas neuronal pada saat perkembangan saraf dan pada fase dewasa maupun penuaan. Selain itu, BDNF juga berperan pada pembentukan dan stabilisasi sinaps, percabangan dendritik, serta modulasi neurotransmitter eksitatorik serta inhibitorik. (Lima Giacobbo et al., 2019)

Pada otak, BDNF aktif dalam hipokampus, korteks, dan otak depan yang memiliki fungsi dalam proses berpikir dan ingatan jangka panjang. Selain di otak, BDNF juga terekspresi pada retina, motor neuron, ginjal, air liur, dan prostat. BDNF berperan pada neuron sistem saraf pusat untuk mendukung keberadaan neuron, membantu pertumbuhan dan diferensiasi neuron baru, meningkatkan sinaptogenesis, berperan dalam neurogenesis, serta mampu melindungi *Neural Stem Cells* (NSC) dan *Neural Precursor Cells* (NPC). (Pansri et al., 2021)

BDNF mampu meningkatkan sinaptogenesis, yang merupakan proses perakitan sinapsis baru dan pembongkaran sinapsis lama oleh β -adducin. Adducins adalah protein membran-skeletal yang menutupi ujung filamen aktin dan meningkatkan penyatuan filamen aktin dengan spektrin maupun protein sitoskeleton lainnya. Hal ini menciptakan jaringan sitoskeleton yang stabil dan

kokoh. Aktin memiliki berbagai peran dalam fungsi sinaptik (Bednarek and Caroni, 2011). Pada neuron pra-sinaptik, aktin terlibat dalam pembentukan vesikula sinaptik dan pemulihan vesikel setelah pelepasan neurotransmitter. (Matsuoka* et al., 2000)

Input sensorik dari rangsangan lingkungan diinisiasi oleh korteks sebelum sampai ke hipokampus melalui jalur aferen. Ekspresi BDNF diperkuat secara bermakna oleh pengayaan lingkungan untuk meningkatkan proses kognitif. Pengaruh lingkungan dapat meningkatkan sinaptogenesis, dendritogenesis, dan neurogenesis yang menyebabkan peningkatan kinerja pada berbagai tugas pembelajaran dan memori. BDNF memediasi lebih banyak jalur yang terlibat dalam proses pengayaan-pengayaan ini dibandingkan molekul lain dan sangat diatur oleh aktivitas kalsium, sehingga sangat sensitif terhadap aktivitas neuron. (Miranda et al., 2019)

BDNF berperan penting dalam neurogenesis, dapat melindungi dan menghambat kerusakan jalur pada NSC dan NPC yang berfungsi dalam respons neurogenik untuk meningkatkan kemampuan hidup sel (Numakawa, Odaka, dan Adachi, 2017). Penelitian in vivo terbaru menunjukkan fungsi BDNF yang mampu meningkatkan ketahanan neuron sensorik saraf tepi selama perkembangan otak. (Bathina and Das, 2015)

Beberapa penelitian telah menunjukkan peran BDNF terhadap neuroinflamasi, penuaan, gangguan psikiatri, serta kelainan neurodegeneratif. Peran BDNF terhadap neuroinflamasi berkaitan erat terhadap kemampuannya untuk menginduksi dan terinduksi oleh faktor inflamasi *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), salah satu faktor transkripsi yang menginduksi beberapa gen pro- serta anti-apoptotik yang nantinya berguna terhadap proliferasi neuronal, pertahanan, serta respon inflamasi. Selain perannya terhadap inflamasi neuronal, BDNF juga memiliki fungsi yang signifikan pada pasien lansia yang aktif, baik secara kognitif, fisik, maupun sosial. Studi pada model hewan melaporkan peningkatan kadar BDNF otak ketika hewan yang berusia tua diberikan protokol seperti aktivitas fisik. (Lima Giacobbo et al., 2019)

Pada kasus-kasus neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson, kadar mRNA dan protein BDNF di struktur kognitif seperti hippocampus dan korteks frontalis pada Alzheimer serta substantia nigra pada Parkinson ditemukan menurun. Penurunan kadar BDNF serum dan plasma pada kasus gangguan

psikiatri seperti gangguan anxietas, bipolar, depresi, serta skizofrenia juga terlihat di beberapa penelitian. (Lima Giacobbo et al., 2019)

2.8. EFEK rTMS TERHADAP KADAR BDNF PADA STROKE ISKEMIK

Aspek penting lain dari terapi TMS adalah berpengaruh pada mekanisme saraf. May et al,(2007) morphometrical menunjukkan bahwa 1 Hz rTMS diterapkan ke girus temporal superior kiri (Broadman daerah 41 dan 42) selama 5 hari pada intensitas 110% dari ambang motorthreshold TMS meningkat secara signifikan volume substansia grisea dibandingkan dengan sham TMS. Para penulis ini mengatakan bahwa perubahan makroskopik kemungkinan besar tergantung pada sinaptogenesis, angiogenesis, gliogenesis, neurogenesis, peningkatan ukuran sel, dan peningkatan aliran darah otak.(May et al., 2007)

Beberapa penelitian menggunakan model Transient Ischemic Attack (TIA) dan iskemia menemukan bahwa rTMS melindungi neuron terhadap kematian dan mengubah aliran darah dan metabolisme di otak.(Funamizu et al., 2005) rTMS juga membantu dalam pemulihan fungsi saraf otak termasuk pada reperfusi tikus yang mengalami iskemik. Efek dari rTMS pada konten adenosin trifosfat (ATP) dalam corpus striatum dan ekspresi protein mikrotubulus terkait-2 (MAP-2) menggunakan model reperfusi cedera iskemik. rTMS meningkatkan secara signifikan konten ATP di striatum pada area hemisfer iskemik. Stimulasi yang berbeda disebabkan efek yang berbeda, namun kedua intensitas tinggi dan rendah (masing-masing 200 dan 120%) stimulasi frekuensi tinggi (20Hz) secara signifikan meningkatkan konten ATP. Selain itu, ada peningkatan yang signifikan dalam MAP-2 ekspresi di daerah iskemik dan identifikasi konten ATP, jumlah terbesar dari MAP-2 zona positif diamati setelah stimulasi frekuensi tinggi. (Ahmed and Wieraszko, 2008)

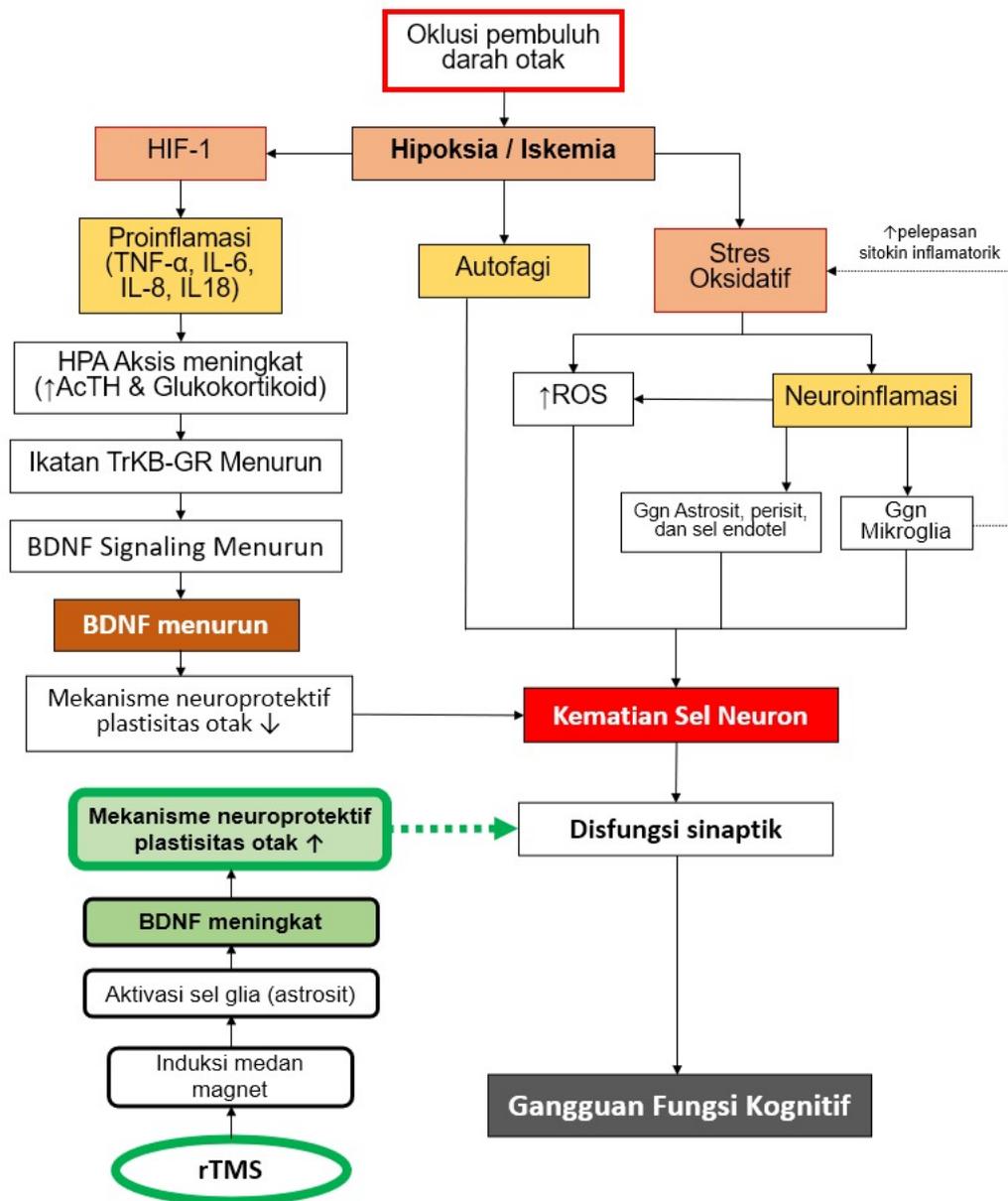
Efek neuroprotektif dari rTMS frekuensi tinggi pada model tikus dari *transcient ischemic attack* menggunakan pencitraan PET. Meskipun zona infark secara signifikan lebih kecil di area stimulasi rTMS pada tikus, metabolisme glukosa lebih tinggi. Selain itu jumlah caspace 3 sel positif secara signifikan lebih rendah pada kelompok rTMS dibandingkan dengan kelompok kontrol yang menunjukkan bahwa rTMS menghambat apoptosis di zona iskemik. menunjukkan efek anti-apoptosis TMS disekitar zona infark pada tikus; data eksperimen ini

membantu dalam desain protokol klinis penggunaan stimulasi magnetik selama fase stroke akut. (Ahmed and Wieraszko, 2008)

Menurut (May et al., 2007) bahwa stimulasi magnetik tidak harus selalu menghasilkan hasil yang positif dan efek ini tergantung stimulasi. Dalam kultur sel hippocampus, stimulasi intensitas rendah (1,14T, 1 Hz) menghasilkan sprouting dendritik (pertumbuhan akson) meningkatkan hubungan kontak sinaptik. Sebaliknya, stimulasi frekuensi tinggi (1,55T;1Hz) memiliki pengaruh negatif menyebabkan penurunan jumlah sinaps. Para penulis studi ini mengatakan bahwa hasil ini berkaitan dengan sistem sinyal kadar BDNF-tyrosine kinase (TrKB).

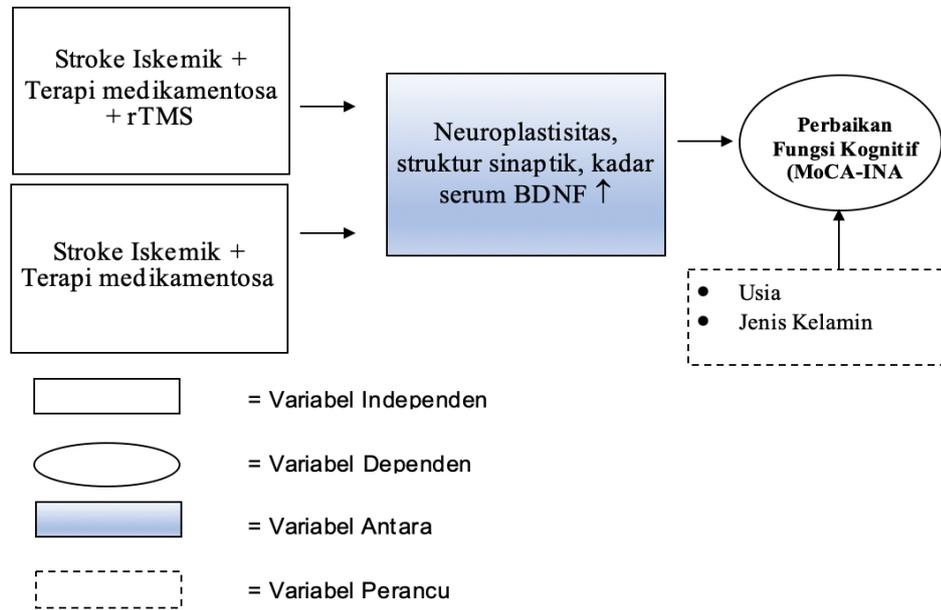
Umumnya penelitian rTMS telah difokuskan pada perubahan fungsi BDNF. BDNF dikenal memiliki berbagai fungsi yang meliputi indikator tambahan neuronal pada kerusakan SSP, neurogenesis, migrasi dan diferensiasi neuron, pertumbuhan dendrit dan akson, dan pembentukan sinaps. Studi terbaru menunjukkan bahwa stimulasi eksternal TMS, dapat mempengaruhi konten BDNF dalam serum dan cairan serebrospinal (CSF), namun data yang diperoleh dari penilaian tingkat BDNF serum setelah sesi TMS masih kontroversial. Sejumlah penelitian telah menentukan bahwa rTMS meningkatkan kadar serum BDNF. (May et al., 2007)

2.9. KERANGKA TEORI



Gambar 7 Kerangka Teori

2.10. KERANGKA KONSEP



Gambar 8 Kerangka Konsep