

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan salah satu penyakit tidak menular yang mendesak sebab terjadi gangguan pada proses pemasokan darah ke otak, baik karena adanya sumbatan maupun pecahnya pembuluh darah di otak. Kondisi tersebut mengakibatkan otak kehilangan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan sehingga lebih cepat mengalami kerusakan. Hal – hal yang penting untuk dikontrol demi mencegah terjadinya stroke yaitu tekanan darah yang normal dan tidak tinggi, kolesterol, diabetes, kebiasaan merokok, dan perilaku hidup tidak sehat lainnya (Achmad et al., 2023). Faktor predisposisi genetik seperti penyakit jantung koroner dan fibrilasi atrium turut berperan dalam meningkatkan risiko terjadinya stroke melalui berbagai mekanisme patofisiologis (Liu et al., 2025).

Pada tahun 2018, dilaporkan oleh World Health Organization (WHO) bahwa stroke menduduki posisi ketiga penyakit mematikan. Lima tahun sebelumnya, tercatat sebanyak 5,5 juta orang meninggal akibat stroke, dan jumlah ini terus meningkat hingga diperkirakan mencapai 14 juta jiwa, mengalami kenaikan sekitar 12%. Di Indonesia sendiri, angka kematian akibat stroke juga mengalami peningkatan, dari sekitar 7% menjadi 10,9% dalam kurun waktu yang sama (Fitriani & Mulyono, 2022). Menurut laporan Global Burden of Disease (GBD) tahun 2021, stroke masih berada di peringkat ketiga sebagai penyebab kematian dan keempat sebagai penyebab kecacatan di dunia. Dalam rentang waktu 1990-2021, tercatat peningkatan signifikan jumlah kasus stroke baru sebesar 70,2%, disertai kenaikan beban penyakit yang diukur melalui disability-adjusted life years (DALY) sebesar 32,2% (Zhang et al., 2025). Berdasarkan hasil studi survey *The Emotional Impact of Stroke* tahun 2022 diketahui bahwa sekitar tiga perempat penderita stroke di seluruh dunia tidak dapat menerima kondisinya, merasa kurang percaya diri hingga mengalami depresi (Rofiq et.al., 2023).

Stroke termasuk penyakit heterogen dengan lebih dari 150 penyebab, di antaranya stroke iskemik, hemoragik, perdarahan subaraknoid, hingga trombotik vena serebral, yang secara patofisiologis memicu gangguan bioenergi, disfungsi sawar darah-otak, eksitotoksitas, dan inflamasi sistemik (Carrasco-Poyatos et al., 2022). Salah satu komplikasi stroke yang sering terjadi adalah autonomic dysfunction (AD), yang ditemukan pada 25%–76% pasien stroke akut. Meskipun kerusakan pada korteks insula sering dikaitkan dengan AD, berbagai area otak lain seperti telensefalon, diensefalon, dan batang otak juga berperan dalam mengatur fungsi otonom tubuh. Gangguan pada jaringan ini memengaruhi mekanisme homeostasis, termasuk pengaturan tekanan darah, denyut jantung, dan respons stres. Selain itu, keparahan manifestasi klinis AD pada stroke dapat diperberat oleh komorbiditas serta terapi farmakologis tertentu yang turut memengaruhi aktivitas sistem saraf otonom (Damkjær et al., 2023).

Awalnya, berdasarkan penyebab terjadinya stroke, terdapat 3 kategori yaitu trombotik, embolik, dan hemoragik yang sering didiagnosis berdasarkan riwayat perkembangan dan evolusi gejala. Dengan digunakannya teknologi seperti CT scan dan MRI, dapat didiagnosis perdarahan subaraknoid dan intraserebral secara akurat. Kini, stroke dikategorikan menjadi ischemic stroke (IS), stroke hemoragik, dan ischemic to hemorrhagic transformation (IHT) (Basyir et al., 2021). Penyakit ini tidak hanya

menyerang lansia, tetapi juga masyarakat usia 40 tahun ke atas disebabkan pola hidup tidak terkontrol terlebih lagi pada kebiasaan makan makanan tinggi kolesterol serta jarang berolahraga, tidur tidak cukup, dan stress (Chrisanto et al., 2022). Di antara jenis stroke yang ada, stroke iskemik merupakan tipe yang paling dominan, mencakup sekitar 70% kasus, dan memiliki angka mortalitas serta kecacatan tertinggi. Salah satu komplikasi neurofisiologis penting pasca-stroke adalah disfungsi sistem saraf otonom, yang dapat dievaluasi melalui heart rate variability (HRV) sebagai indikator keseimbangan simpatis dan parasimpatis (Zhang et al., 2025). Meskipun prevalensi IS lebih tinggi pada laki-laki, perempuan cenderung mengalami stroke dengan derajat keparahan lebih berat, lama rawat inap lebih panjang, serta risiko kecacatan dan mortalitas yang lebih tinggi (Carandina et al., 2021).

Stroke iskemik terjadi akibat sumbatan pada arteri serebral yang menghambat aliran darah dan oksigen ke otak, sehingga memicu kerusakan jaringan melalui mekanisme eksitotoksitas, stres oksidatif, peradangan, dan kematian sel saraf (Campbell et al., 2019; Powers et al., 2018). Kondisi ini sering kali melibatkan area pengatur sistem saraf otonom seperti hipotalamus, batang otak, dan korteks insular, sehingga menyebabkan disautonomia berupa aritmia, fluktuasi tekanan darah, serta penurunan HRV (Barkhudaryan et al., 2025). Stroke iskemik memicu peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis dan penurunan aktivitas parasimpatis, yang meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular. Sementara itu, stroke hemoragik, yang terjadi akibat pecahnya pembuluh darah otak, menimbulkan perdarahan, peningkatan tekanan intrakranial, dan gangguan perfusi otak (An et al., 2017). Studi menunjukkan bahwa lebih dari tiga perempat pasien stroke iskemik akut mengalami gangguan regulasi sistem saraf otonom yang memengaruhi organ-organ vital seperti jantung, pembuluh darah, dan kulit. Disfungsi ini ditandai dengan penurunan HRV akibat dominasi simpatis serta gangguan fungsi sudomotor simpatis, yang mencerminkan ketidakseimbangan simpatis-parasimpatis. Kondisi tersebut berpotensi menimbulkan komplikasi serius seperti hipotensi ortostatik dan aritmia, serta berkontribusi terhadap luaran klinis yang buruk dan peningkatan risiko kematian pada pasien stroke iskemik (Siepmann et al., 2021).

HRV merupakan parameter penting yang mencerminkan kemampuan sistem saraf otonom dalam mengatur respons jantung terhadap perubahan kondisi baik dari dalam tubuh maupun lingkungan eksternal, seperti stres dan aktivitas fisik. HRV dipengaruhi oleh interaksi antara sistem saraf simpatis (SNS) dan parasimpatis (PNS) dalam mengontrol denyut jantung, dimana mekanisme jangka pendek didominasi oleh kontrol barorefleks dan aritmia sinus pernapasan sedangkan mekanisme jangka panjang dipengaruhi oleh faktor hormonal, inflamasi, kondisi neuropsikologis, serta gaya hidup seperti aktivitas fisik dan konsumsi zat-zat seperti tembakau dan alkohol (Fournié, 2021). Sebagai metode non-invasif, HRV banyak dimanfaatkan untuk mengevaluasi fungsi sistem saraf otonom jantung serta berperan penting dalam prediksi dan pemantauan gangguan kardiovaskular. Pada pasien stroke, disfungsi otonom yang ditunjukkan oleh penurunan HRV dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti tingkat keparahan stroke berdasarkan National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), luas lesi iskemik, serta riwayat premorbid seperti hipertensi (Carandina et al., 2021).

HRV diukur melalui variasi interval antar detak jantung (RR interval) yang terekam pada elektrokardiogram (EKG), dan hasilnya dianalisis menggunakan perangkat lunak

husus. Parameter HRV dibagi menjadi domain waktu dan domain frekuensi. Pada domain waktu, SDNN merefleksikan aktivitas gabungan simpatis dan parasimpatis, sedangkan RMSSD menggambarkan dominasi aktivitas parasimpatis. Sementara itu, pada domain frekuensi, pita HF berkaitan erat dengan aktivitas vagal, sedangkan pita LF menggambarkan interaksi antara simpatis dan parasimpatis, bukan indikator simpatis murni. Untuk memastikan validitas analisis, irama ektopik dihapus dari rekaman karena hanya irama sinus yang dinilai representatif (Arakaki et al., 2023)

Nilai HRV dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti tingkat keparahan stroke berdasarkan Skala Stroke NIHSS, luas lesi iskemik, kondisi premorbid, serta gaya hidup, termasuk kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, kurang olahraga, dan stres kronis. Penurunan HRV telah terbukti berkaitan erat dengan gangguan kesehatan fisik dan mental seperti aterosklerosis, diabetes melitus, gangguan depresi mayor, hingga peningkatan risiko mortalitas dini. Disfungsi ANS jantung, yang ditandai dominasi simpatis dan penurunan tonus vagal, berperan penting dalam patofisiologi berbagai gangguan kardiovaskular dan berpotensi menjadi faktor prediktif kejadian serebrovaskular, termasuk stroke. Seiring perkembangan teknologi, alat pemantauan HRV seperti Polar H10 memungkinkan pengukuran harian yang akurat dan praktis di berbagai konteks, baik untuk keperluan medis, olahraga, maupun pemantauan kesehatan populasi umum (Hämmerle et al., 2024; Speer et al., 2020).

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) merupakan teknik neuromodulasi non-invasif yang memanfaatkan medan magnet untuk memodulasi aktivitas saraf di korteks otak. Mekanisme kerjanya didasarkan pada induksi elektromagnetik, di mana medan magnet dari kumparan rTMS mampu menembus tulang tengkorak dan menghasilkan arus listrik yang mengubah eksitabilitas neuron. Penggunaan frekuensi tinggi (>5 Hz) bersifat eksitatorik menyerupai *Long-Term Potentiation (LTP)*, sementara frekuensi rendah (≤ 1 Hz) bersifat inhibitori meniru *Long-Term Depression (LTD)* (Lefaucheur et al., 2020). Dalam rehabilitasi neurologis, rTMS banyak dimanfaatkan untuk merangsang neuroplastisitas di area lesi, memperbaiki fungsi kognitif, memori kerja, dan kontrol eksekutif, khususnya pada pasien stroke iskemik dan gangguan kognitif vascular. Salah satu area target utama adalah *Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC)*, yang berperan dalam fungsi eksekutif dan emosi. Selain memperbaiki fungsi kognitif, rTMS juga memengaruhi sistem saraf otonom melalui modulasi jalur kortiko-subkortikal yang berdampak pada HRV. Mekanisme ini melibatkan peningkatan konektivitas sinaptik, reorganisasi jaringan saraf, dan perbaikan perfusi otak di area stimulasi, meskipun efektivitas jangka panjangnya masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Lefaucheur et al., 2020).

Hal ini menjadi dasar kami melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas rTMS dalam memperbaiki HRV pada pasien stroke iskemik. HRV merupakan parameter penting untuk menilai regulasi sistem saraf otonom, di mana penurunan HRV diketahui berkaitan erat dengan prognosis klinis yang buruk pada pasien stroke. Seiring berkembangnya teknologi, rTMS telah menjadi salah satu intervensi neuromodulasi non-invasif yang menjanjikan untuk memodulasi sistem saraf otonom sekaligus meningkatkan fungsi neuroplastisitas. Melalui penelitian ini, diharapkan diperoleh bukti ilmiah mengenai manfaat rTMS dalam regulasi otonom dan pemulihan pascastroke iskemik, sekaligus mendukung pengembangan protokol rehabilitasi

berbasis neuromodulasi yang efektif. Selain itu, hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi dalam perencanaan terapi rehabilitatif yang komprehensif dan berdampak positif terhadap kualitas hidup pasien stroke iskemik..

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Bagaimana pengaruh pemberian rTMS terhadap nilai parameter HRV pada pasien stroke iskemik?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat pengaruh signifikan pemberian rTMS terhadap nilai parameter HRV pada pasien stroke iskemik.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh rTMS terhadap parameter HRV pada pasien stroke iskemik.

1.4.2 Tujuan Khusus

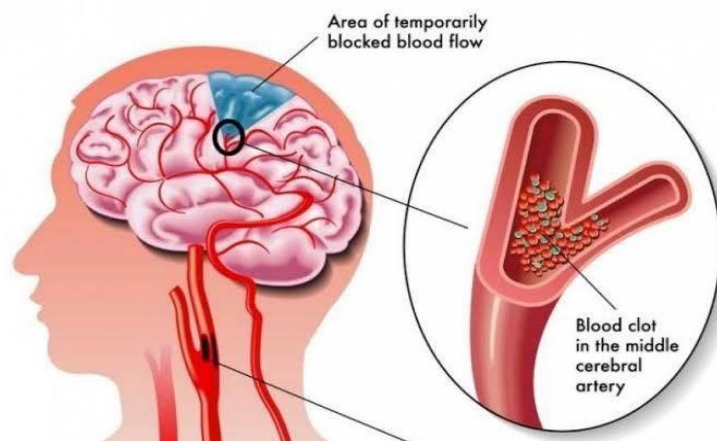
1. Mengukur nilai parameter HRV Time-Domain sebelum intervensi rTMS dan Sham.
2. Mengukur nilai parameter HRV Frequency-Domain sebelum intervensi rTMS dan Sham.
3. Mengukur nilai parameter HRV Autonomic nervous system (ANS) sebelum intervensi rTMS dan Sham.
4. Mengukur nilai parameter HRV Time-Domain setelah intervensi rTMS dan Sham.
5. Mengukur nilai parameter HRV Frequency-Domain setelah intervensi rTMS dan Sham.
6. Mengukur nilai parameter HRV Autonomic nervous system (ANS) setelah intervensi rTMS dan Sham.
7. Menilai perubahan parameter HRV Time-Domain sebelum dan setelah intervensi rTMS dan Sham
8. Menilai perubahan parameter HRV Frequency-Domain sebelum dan setelah intervensi rTMS dan Sham.
9. Menilai perubahan parameter HRV Autonomic nervous system (ANS) sebelum dan setelah intervensi rTMS dan Sham.
10. Membandingkan perubahan parameter HRV Time-Domain, Frequency-Domain, Autonomic nervous system (ANS) pada kelompok rTMS dan Sham.

1.5 Kajian dan Kerangka Teori

Stroke merupakan salah satu penyebab utama kecacatan dan kematian di seluruh dunia, dengan dampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien. Stroke didefinisikan sebagai gangguan aliran darah ke otak yang satu yang menyebabkan kematian jaringan otak. Stroke iskemik terjadi akibat gangguan aliran darah ke otak yang menyebabkan nekrosis jaringan, dan menjadi kontributor utama peningkatan angka mortalitas serta

disabilitas jangka panjang. Kondisi ini sering disertai disfungsi refleks fisiologis, termasuk refleks otonom, yang berperan menjaga stabilitas tekanan darah dan keseimbangan postural. Gangguan sistem saraf otonom pasca-stroke dapat memicu hipotensi ortostatik, sinkop, hingga peningkatan risiko jatuh, sehingga memperburuk prognosis, menurunkan kualitas hidup, dan menambah beban sosial ekonomi pasien (Wang et al., 2021).

Stroke iskemik merupakan subtype stroke paling umum yang menyumbang sekitar 87% dari seluruh kasus stroke, terjadi ketika pembuluh darah di otak tersumbat oleh trombus atau embolus sehingga menghambat aliran darah ke area tertentu di otak. Hal ini menyebabkan iskemia, yaitu kekurangan oksigen dan nutrisi pada jaringan otak, yang dapat menyebabkan kerusakan permanen jika aliran darah tidak segera ditangani. Selain gangguan motorik, pasien stroke iskemik sering mengalami gangguan kognitif dan disregulasi sistem saraf otonom, yang dapat dimonitoring melalui heart rate variability (HRV) sebagai indikator status otonom (Lee et al., 2023; Schmaußer et al., 2022). Risiko kekambuhan stroke iskemik tergolong tinggi, dengan angka kejadian ulang dalam 90 hari pertama mencapai 3,7%–20%, tergantung kondisi klinis dan terapi yang diterima. Sekitar 40% dari kasus stroke berulang bersifat fatal dalam 30 hari, hampir dua kali lipat dibandingkan kematian akibat stroke pertama (Li et al., 2021).



Gambar 1. Kerusakan Syaraf pada Pembuluh Darah di Otak

Gejala stroke iskemik bervariasi tergantung pada lokasi dan luasnya kerusakan, mulai dari kelemahan anggota tubuh, kesulitan berbicara, hingga gangguan kognitif. Faktor risiko utama meliputi hipertensi, diabetes, merokok, dan fibrilasi atrium, yang semuanya meningkatkan kemungkinan pembentukan gumpalan darah. Penanganan stroke iskemik biasanya melibatkan trombolitik untuk melarutkan gumpalan darah atau prosedur mekanis seperti trombektomi, namun rehabilitasi jangka panjang sering kali diperlukan untuk meminimalkan dampak kecacatan. Stroke iskemik dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai wilayah otak, seperti korteks prefrontal, lobus parietal, atau talamus, yang semuanya berperan dalam fungsi kognitif seperti memori, perhatian, dan eksekutif. Kerusakan ini dapat menyebabkan gangguan kognitif ringan hingga demensia vaskular, yang memengaruhi kemampuan pasien untuk menjalani kehidupan sehari-hari.

Selain itu, stroke iskemik dapat mengganggu sistem saraf otonom, yang mengatur fungsi tubuh seperti detak jantung dan tekanan darah (Schmaußer et al., 2022).

Beberapa struktur otak memiliki peran kunci dalam modulasi fungsi otonom, di antaranya adalah korteks insular, korteks prefrontal, hipotalamus, dan batang otak. Kerusakan atau disfungsi pada area-area tersebut dapat mengganggu integrasi pusat dari input sensorik dan output otonom. Jalur koneksi antara korteks prefrontal, amigdala, dan *nukleus tractus solitarius* (NTS) di batang otak diketahui memainkan peran penting dalam mengatur respons kardiovaskular melalui sistem otonom. Secara khusus, lesi yang mengenai hemisfer kanan, terutama pada bagian anterior dari korteks insular, telah dikaitkan dengan peningkatan aktivitas simpatis dan penurunan modulasi parasimpatis. (Oppenheimer et al., 1992; Sykora et al., 2009)

Pada fase akut stroke, terjadi aktivasi berlebihan dari sistem saraf simpatis, yang ditandai dengan peningkatan denyut jantung, tekanan darah, serta pelepasan katekolamin seperti adrenalin dan noradrenalin. Respons ini merupakan akibat dari stres neurologis akut dan stimulasi poros *hipotalamus–pituitari–adrenal* (HPA). Aktivasi simpatis yang berlebihan ini memperburuk gangguan pada sistem saraf otonom dan dapat memicu komplikasi kardiovaskular seperti aritmia dan infark miokard (Xiong et al., 2017).

Selain itu, stroke juga memunculkan respons inflamasi sistemik, ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Zat-zat ini diketahui dapat memengaruhi refleksi baroreseptor dan mengganggu pengaturan otonom. Di sisi lain, stres oksidatif akibat proses iskemia dan reperfusi turut merusak neuron dan sel glia yang berperan dalam pengaturan otonom, terutama di area pusat vegetatif medula oblongata. Kerusakan ini, disertai gangguan fungsi baroreseptor, semakin memperparah ketidakseimbangan sistem otonom (Chamorro et al., 2016).

Stroke juga memengaruhi sistem neurokardiak, yakni jalur komunikasi saraf antara otak dan jantung. Lesi pada area kortikal dan subkortikal yang terlibat dalam kontrol kardiovaskular menyebabkan gangguan keseimbangan antara aktivitas simpatis dan parasimpatis. Ketidakseimbangan ini berkorelasi dengan penurunan HRV, yang mencerminkan berkurangnya fleksibilitas dan adaptasi sistem kardiovaskular. Dominasi simpatis yang berkelanjutan meningkatkan risiko aritmia dan kematian kardiak pada pasien pasca-stroke (Hilz & Dütsch, 2006).

HRV merupakan fluktuasi waktu antar denyut jantung yang berurutan, dikenal sebagai interval RR atau NN, yang diukur dalam satuan milidetik. HRV mencerminkan respons adaptif Autonomic Nervous System (ANS) terhadap berbagai kondisi internal dan eksternal, seperti aktivitas fisik, respirasi, metabolisme, hormon, stres, proses pemulihan, tekanan darah, serta tonus vaskular dan motilitas organ. Semakin tinggi nilai HRV, semakin baik kemampuan adaptasi sistem otonom, sedangkan nilai HRV yang rendah menunjukkan keterbatasan kemampuan tersebut. Dua komponen utama ANS, yakni *Sympathetic Nervous System* (SNS) dan *Parasympathetic Nervous System* (PNS), secara sinergis mengatur HRV. Aktivasi SNS meningkatkan denyut jantung dan menurunkan HRV, sedangkan PNS, melalui saraf vagus yang melepaskan asetilkolin, berperan menurunkan denyut jantung dan meningkatkan HRV (Chattopadhyay & Das, 2021). HRV telah diakui sebagai biomarker yang sensitif dalam merefleksikan respons fisiologis dan psikologis terhadap berbagai aktivitas maupun stresor lingkungan.

Tingginya HRV berkorelasi positif dengan fungsi eksekutif kognitif, sedangkan rendahnya HRV dapat mengindikasikan peningkatan stres, kelelahan, dan overtraining fisik (Hinde et al., 2021).

Sistem saraf otonom memiliki fungsi vital dalam mempertahankan homeostasis tubuh, terutama dalam mengatur sistem kardiovaskular, pernapasan, dan aktivitas visceral lainnya. Regulasi ini dijalankan oleh pusat-pusat otonom di otak, seperti korteks insular, girus cingulate anterior, hipotalamus, batang otak, dan medula spinalis. HRV menjadi parameter non-invasif yang menggambarkan keseimbangan antara cabang simpatis dan parasimpatis dari sistem otonom melalui variasi interval RR yang dihasilkan oleh nodus sinoatrial (SA) (Saengsuwan et al., 2024). Secara metodologis, parameter analisis HRV dibagi ke dalam tiga kelompok, yaitu metode linear domain waktu meliputi *standard deviation of normal-to-normal intervals* (SDNN), *root mean square of successive differences* (RMSSD) dan *proportion of NN50* (pNN50), metode linear domain frekuensi mencakup *high frequency* (HF), *low frequency* (LF), *very low frequency* (VLF), *ultra low frequency* (ULF), dan *total power* (TP), serta metode non-linear seperti entropi dan dimensi fractal. Metode non-linear semakin populer karena dapat mendeteksi kompleksitas dinamika otonom, walaupun aplikasinya masih bersifat eksploratif (Aftyka et al., 2023).

Dalam beberapa tahun terakhir, pendekatan non-linear seperti entropi dan fraktal mulai banyak digunakan untuk mengungkap kompleksitas sinyal HRV, tetapi aplikasinya di klinik masih memerlukan validasi lanjutan. *Task Force of the European Society of Cardiology* (1996) merekomendasikan penggunaan gabungan metode linear domain waktu dan frekuensi dalam penilaian HRV, sedangkan metode non-linear saat ini masih bersifat eksploratif namun menjanjikan dalam pengembangan evaluasi otonomik di masa depan (Lees et al., 2018; Aftyka et al., 2023). Secara fisiologis, nilai HF menggambarkan aktivitas parasimpatis yang cenderung meningkat pada malam hari dan menurun di siang hari. Penurunan nilai HF sering kali berhubungan dengan kondisi stres, kecemasan, dan ketegangan emosional. Rasio LF/HF menjadi indikator keseimbangan otonom, di mana nilai rendah menunjukkan dominasi parasimpatis, sedangkan nilai tinggi mengindikasikan dominasi simpatis. Berdasarkan studi Nunan et al. (2010), nilai parameter HRV memiliki rentang normal tertentu dan dalam penelitian ini seluruh sampel berada dalam kategori normal (Suminar et al., 2021).

Dalam kondisi fisiologis, dominasi parasimpatis umumnya terjadi saat istirahat dan aktivitas ringan, sementara dominasi simpatis meningkat saat aktivitas berat. Pada pasien pasca-stroke, nilai HRV cenderung menurun signifikan akibat disfungsi otonom. Penurunan ini berhubungan dengan dominasi simpatis dan penurunan aktivitas parasimpatis yang dapat berlangsung hingga fase kronis. Namun, hasil studi juga menunjukkan adanya dominasi parasimpatis, tergantung pada lokasi dan karakteristik lesi. Gangguan otonom bisa merupakan kondisi pre-eksisting atau akibat kerusakan sentral (Abiri et al., 2023). Pemantauan HRV selama aktivitas fisik memberikan informasi lebih baik dibanding pemantauan saat istirahat, namun keterbatasan fisik pada pasien stroke membatasi pelaksanaan pengukuran ini (Saengsuwan et al., 2024). Penggunaan alat bantu seperti meja miring robotik memberikan solusi bagi pasien dengan keterbatasan mobilitas (Belli et al., 2021).

Penurunan HRV sering terjadi pada pasien stroke iskemik akibat gangguan regulasi sistem saraf otonom, yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko aritmia, gagal jantung, dan kematian mendadak. Barkhudaryan et al. (2025) menemukan bahwa disautonomia pasca-stroke memiliki pengaruh besar terhadap prognosis pasien. Selain gangguan fisiologis, HRV rendah juga berkaitan erat dengan stres psikologis, kecemasan, dan depresi yang umum dialami oleh pasien stroke. Beberapa penelitian menunjukkan HRV dapat berfungsi sebagai biomarker prognostik penting, di mana pasien dengan HRV lebih tinggi cenderung memiliki pemulihan klinis yang lebih baik. Intervensi seperti repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) diteliti karena potensinya dalam memodulasi aktivitas saraf otonom melalui stimulasi korteks prefrontal dan area lain yang berhubungan dengan sistem otonom. Lee et al. (2023) melaporkan bahwa rTMS dapat meningkatkan beberapa parameter HRV seperti RMSSD, rasio LF/HF, LF dan HF, serta membantu mengembalikan keseimbangan otonom, yang berpotensi mendukung pemulihan dan kesehatan kardiovaskular, khususnya bila stimulasi dilakukan pada area korteks prefrontal dorsolateral (DLPFC) kiri.

Selain itu, penelitian oleh Li et al. (2021) menunjukkan bahwa penurunan nilai SDNN tetap signifikan terkait dengan angka kekambuhan stroke, meskipun telah dikontrol terhadap faktor risiko seperti usia, hipertensi, dan diabetes, sehingga memperkuat peran disfungsi sistem otonom dalam patofisiologi stroke berulang.

Disfungsi Heart Rate Variability (HRV) pada pasien pasca-stroke umumnya muncul sejak fase akut dan dapat bertahan dalam jangka waktu yang bervariasi, mulai dari beberapa minggu hingga berbulan-bulan, tergantung pada tingkat keparahan stroke, lokasi lesi, dan respons individu terhadap rehabilitasi. Studi-studi awal menunjukkan bahwa gangguan keseimbangan otonom terutama dominasi simpatis dan penurunan aktivitas parasimpatis dapat terdeteksi dalam 24 hingga 72 jam pertama pasca-onset stroke iskemik dan tetap bertahan hingga 3 bulan pada sebagian besar pasien, bahkan lebih lama jika tidak ada intervensi yang tepat (Laichinger et al., 2024). Nilai HRV, seperti rasio LF/HF yang tetap tinggi atau nilai HF yang tetap rendah, menjadi indikator ketidakseimbangan simpatovagal yang persisten. Kondisi ini berisiko memperburuk outcome fungsional dan meningkatkan mortalitas jangka panjang. Sebagian besar studi terkait HRV dan rTMS dilakukan pada subjek sehat, pasien dengan nyeri kronis, depresi, atau gangguan tidur. Meskipun begitu, temuan dari penelitian-penelitian tersebut, ditambah dengan meta-analisis terkini mengenai regulasi sistem saraf otonom (ANS), memberikan dasar ilmiah yang kuat bahwa HRV dapat dipulihkan melalui intervensi neuromodulasi seperti rTMS.

Gangguan HRV pada pasien stroke tidak hanya dipicu oleh kerusakan struktural di sistem saraf pusat, tetapi juga dapat disebabkan oleh kondisi hipoperfusi serebral, bahkan keduanya dapat terjadi secara berurutan. Lesi struktural di area-area otak yang mengatur sistem saraf otonom seperti insular cortex, batang otak, dan pusat otonom lainnya, berperan langsung dalam menurunkan HRV. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kerusakan pada hemisfer kanan, terutama insula, berkaitan dengan dominasi simpatis, sedangkan lesi di hemisfer kiri lebih cenderung memicu dominasi parasimpatis (Colivicchi et al., 2005). Di sisi lain, hipoperfusi otak akut akibat stroke iskemik menyebabkan penurunan aliran darah ke area regulasi otonom seperti insula, amigdala, dan hipotalamus. Hipoperfusi ini mengganggu integrasi simpatis dan parasimpatis, yang

dapat menurunkan HRV secara signifikan, baik sementara maupun progresif menuju kerusakan struktural permanen. Studi Lees et al. (2018) pada Stroke juga melaporkan bahwa pola ritme sirkadian HRV pada pasien stroke terganggu akut tetapi membaik setelah enam bulan, menekankan adanya efek awal hipoperfusi yang mereda seiring waktu. Dengan demikian, gangguan HRV pada stroke iskemik dapat bersifat reversibel jika ditangani segera, tetapi menjadi ireversibel apabila kerusakan struktural telah terjadi. Fenomena ini menekankan pentingnya diagnosis dan intervensi dini terhadap hipoperfusi sebagai upaya pencegahan disfungsi otonom jangka panjang.

Penelitian di Indonesia oleh Julario R (2021) mengevaluasi variabilitas denyut jantung (HRV) pada pasien hipertensi menggunakan pemantauan Holter EKG selama 24 jam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa parameter HRV, termasuk SDNN, rMSSD, VLF, LF, HF, dan rasio LF/HF, secara signifikan lebih rendah pada kelompok pasien hipertensi dibandingkan kelompok kontrol sehat, khususnya pada pasien dengan tekanan darah yang tidak terkontrol ($p < 0.05$). Temuan ini mengindikasikan bahwa gangguan perfusi sistemik akibat tekanan darah tinggi dapat menurunkan regulasi otonom tubuh, bahkan sebelum terjadi kerusakan struktural pada sistem saraf pusat. Hipertensi kronis, yang menyebabkan perfusi jaringan terganggu, secara fisiologis memengaruhi aktivitas parasimpatis dan simpatis, sehingga menurunkan kemampuan adaptasi jantung terhadap stresor internal maupun eksternal. Dengan demikian, penelitian ini memperkuat teori bahwa hipoperfusi sistemik baik karena faktor vaskular seperti hipertensi maupun kondisi akut seperti stroke dapat menyebabkan gangguan HRV yang bersifat fungsional pada tahap awal, namun berpotensi menjadi struktural dan permanen apabila tidak ditangani secara dini.

HRV merupakan indikator penting dalam menilai keseimbangan sistem otonom dan memprediksi berbagai gangguan, termasuk hipertensi, obesitas, dan penyakit kardiovaskular (Lees et al., 2018). Penurunan HRV berhubungan dengan risiko stroke, derajat keparahan stroke, serta angka mortalitas yang tinggi. Bahkan setelah dikontrol terhadap usia, tekanan darah, dan diabetes, nilai SDNN yang rendah tetap signifikan terhadap kekambuhan stroke (Li et al., 2021). Studi kasus-kontrol menunjukkan bahwa 22%–57% pasien stroke mengalami gangguan HRV, dan rasio LF/HF menurun secara signifikan pada pasien stroke akut dalam 7 hari pasca-onset (Abiri et al., 2023). Tantangan ortostatik menghasilkan peningkatan rasio LF/HF pada kelompok kontrol tetapi tidak pada pasien stroke, menandakan gangguan respons jangka panjang. Studi Nozoe et al. (2018) menunjukkan peningkatan rasio LF/HF pada pasien stroke berat saat mobilisasi, diartikan sebagai peningkatan simpatis akibat penurunan neurologis. Temuan ini diperkuat oleh Xiong et al. (2017) yang menyatakan disfungsi otonom sebagai prediktor luaran fungsional buruk. Nilai HRV yang terlalu tinggi seperti SDNN melebihi batas juga dapat berhubungan dengan mortalitas, menandakan perlunya interpretasi menyeluruh (Rollo et al., 2022; Belli et al., 2021).

Nilai HRV yang optimal menunjukkan regulasi simpatis dan parasimpatis yang seimbang, sedangkan penurunan HRV berkaitan dengan berbagai kondisi patologis, seperti stroke, aterosklerosis, diabetes, depresi mayor, serta peningkatan risiko mortalitas. Faktor gaya hidup seperti inaktivitas fisik, merokok, pola makan buruk, dan stres kronis juga berkontribusi terhadap penurunan HRV (Speer et al., 2020). HRV kini digunakan luas dalam konteks klinis, olahraga, hingga pemantauan populasi umum

untuk mendeteksi gangguan otonom maupun memantau kondisi kardiovaskular secara dini. Secara teknis, HRV diukur melalui elektrokardiogram (EKG) yang merekam interval R-R secara presisi, menghasilkan parameter dalam domain waktu, frekuensi, dan nonlinier. Parameter domain waktu meliputi SDNN, yang mencerminkan variabilitas total denyut jantung, serta RMSSD yang spesifik menunjukkan aktivitas parasimpatis. Parameter domain frekuensi mencakup nilai LF dan HF, masing-masing berhubungan dengan aktivitas otonom simpatik-parasimpatik dan dominansi parasimpatis. Rasio LF/HF kerap digunakan untuk menggambarkan keseimbangan sistem saraf otonom. Selain itu, parameter nonlinier seperti entropi memberikan gambaran tentang kompleksitas pola denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan oleh analisis linear (Pichot et al., 2016).

Elektrokardiogram (EKG) merupakan standar emas dalam pengukuran HRV karena kemampuannya merekam interval R-R secara akurat. EKG multi-lead, seperti Holter 12 sadapan, umum digunakan dalam penelitian dan klinis, namun kurang praktis untuk pemantauan jangka panjang karena membutuhkan elektroda perekat dan alat perekam yang terpasang pada tubuh (Walecka et al., 2024). Sebagai alternatif, dikembangkan EKG satu sadapan dan teknologi fotoplethismografi (PPG) berbasis wearable. Meski lebih portabel, metode ini masih menghadapi artefak gerakan yang memengaruhi akurasi (Hinde et al., 2021). Salah satu perangkat EKG wearable yang banyak digunakan adalah Polar H10, yang mampu merekam sinyal jantung real-time dengan akurasi tinggi melalui konektivitas Bluetooth dan ANT+, serta didukung memori internal untuk penyimpanan data hingga 30 jam tanpa koneksi langsung (Schaffarczyk et al., 2022). Perangkat ini valid dibanding Holter tiga sadapan, termasuk dalam aktivitas intensitas tinggi, dan dapat mengukur parameter SDNN, LnRMSSD, LnHF, serta rasio SD1/SD2 dengan hasil sebanding EKG 12 sadapan saat istirahat (Hinde et al., 2021). Fleksibilitas ini menjadikan Polar H10 solusi ideal untuk pemantauan HRV dalam konteks klinis, kebugaran, maupun populasi sehari-hari (Rodrigues et al., 2022).

Salah satu pendekatan neuromodulasi non-invasif yang menjanjikan dalam pemulihan pasca stroke iskemik adalah *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS). Metode ini menggunakan medan magnet untuk menghasilkan arus listrik di area otak tertentu, sehingga dapat memodulasi aktivitas saraf. rTMS diterapkan dalam frekuensi rendah (≤ 1 Hz) untuk menurunkan eksitabilitas saraf dan frekuensi tinggi (≥ 5 Hz) untuk meningkatkannya. Teknik ini telah efektif digunakan dalam terapi berbagai gangguan neurologis dan psikiatrik, seperti depresi, gangguan kecemasan, hingga gangguan kognitif pasca stroke (Schmaußer et al., 2022); Lee et al., 2023). Dalam konteks stroke, rTMS biasanya ditargetkan pada korteks prefrontal dorsolateral atau korteks motorik untuk memperbaiki fungsi motorik, kognitif, dan regulasi sistem saraf otonom. Mekanismenya melibatkan peningkatan plastisitas sinaptik dan konektivitas saraf, yang secara tidak langsung berdampak pada perbaikan variabilitas denyut jantung (HRV). Dengan kemampuan memodulasi keseimbangan antara sistem saraf simpatis dan parasimpatis, rTMS berpotensi mendukung pemulihan otonomik dan kesehatan kardiovaskular pasien pasca stroke iskemik.

Secara neuroanatomi, rTMS umumnya ditargetkan ke area korteks prefrontal dorsolateral (DLPFC) atau motor primer (M1), yang memiliki hubungan fungsional dengan pusat pengatur otonom di batang otak. Penelitian oleh Cabrerizo et al. (2014)

menunjukkan bahwa rTMS dengan frekuensi ≥ 10 Hz secara signifikan meningkatkan nilai LF dan HF sekaligus, mencerminkan aktivasi simultan terhadap kedua jalur otonom. Peningkatan konsisten pada nilai HF mencerminkan tonus vagal yang lebih baik, sementara penurunan rasio LF/HF menjadi indikator objektif perbaikan keseimbangan otonom. Hal ini relevan karena sebagian besar pasien stroke mengalami dominasi simpatis kronis yang berkontribusi terhadap rendahnya HRV dan risiko kejadian kardiovaskular lanjutan. Selain efek lokal pada korteks, rTMS diyakini memicu mekanisme neuroplastisitas, khususnya di area prefrontal yang memperkuat jalur pengendalian top-down menuju struktur subkortikal seperti hipotalamus dan batang otak. Efek sistemik ini menjadikan rTMS bukan hanya terapi simptomatik, melainkan berpotensi memulihkan fungsi otonom secara fungsional dan struktural. Metaanalisis oleh Ko et al. (2024) menyatakan bahwa baik protokol frekuensi tinggi maupun rendah efektif mengembalikan fungsi sistem saraf otonom melalui reorganisasi sinaptik dan peningkatan plasticitas fungsional. Hal ini mendukung peningkatan HRV, adaptasi fisiologis terhadap stresor, dan pemulihan sistemik pasien stroke dalam jangka panjang.

Hubungan antara rTMS dan HRV telah diteliti dalam beberapa studi, yang menunjukkan bahwa rTMS dapat meningkatkan parameter HRV, terutama yang terkait dengan aktivitas parasimpatis. Misalnya, stimulasi frekuensi rendah pada korteks prefrontal dapat menurunkan aktivitas simpatik, yang sering kali berlebihan pada pasien stroke, sehingga meningkatkan rasio LF/HF dan RMSSD. Hal ini menunjukkan bahwa rTMS dapat membantu mengembalikan keseimbangan otonom, yang penting untuk kesehatan jantung dan pemulihan pasca stroke. Penelitian oleh Schmaußer et al. (2022) menemukan bahwa stimulasi otak noninvasif, termasuk rTMS, memiliki efek positif pada HRV, meskipun mekanisme pastinya masih belum sepenuhnya dipahami. Salah satu hipotesis adalah bahwa rTMS memengaruhi konektivitas antara korteks prefrontal dan nukleus vagus, yang mengatur aktivitas parasimpatis. Peningkatan aktivitas parasimpatis dapat meningkatkan HRV, yang pada gilirannya dapat mengurangi risiko kardiovaskular dan mendukung pemulihan kognitif (Schmaußer et al., 2022).

Efek rTMS terhadap HRV juga telah diteliti dalam konteks gangguan lain, seperti depresi dan skizofrenia, yang memberikan wawasan tambahan tentang potensinya pada pasien stroke. Penelitian oleh Sheen et al. (2022) menemukan bahwa rTMS frekuensi rendah pada pasien depresi meningkatkan biomarker kardiovaskular, termasuk HRV, yang berkorelasi dengan perbaikan gejala depresi. Hal ini relevan untuk pasien stroke, karena depresi pasca stroke sering kali memperburuk gangguan kognitif dan otonom. Selain itu, penelitian oleh Campana et al. (2021) menunjukkan bahwa rTMS frekuensi tinggi pada korteks prefrontal pada pasien skizofrenia dapat memengaruhi detak jantung dan tekanan darah, yang menunjukkan efek langsung pada sistem saraf otonom. Meskipun efek rTMS pada pasien stroke iskemik belum sepenuhnya dipahami, temuan-temuan ini menunjukkan bahwa rTMS memiliki potensi untuk memodulasi HRV dan fungsi kognitif melalui mekanisme saraf yang serupa (Sheen et al., 2022; Campana et al., 2021).

Penelitian menunjukkan bahwa rTMS dapat menghasilkan efek yang bervariasi tergantung pada frekuensi, durasi, dan lokasi stimulasi. Misalnya, Alario et al. (2023) menemukan bahwa rTMS dapat menyebabkan perlambatan detak jantung secara independen dari hasil pengobatan, yang menunjukkan bahwa efek fisiologis rTMS pada

sistem saraf otonom mungkin tidak selalu berkorelasi dengan perbaikan klinis. Namun, penelitian ini juga menegaskan bahwa rTMS memiliki dampak langsung pada parameter kardiovaskular, yang dapat menjadi dasar untuk meningkatkan HRV. Di sisi lain, penelitian oleh Ko et al. (2024) tentang stimulasi arus searah transkranial (tDCS), teknik serupa dengan rTMS, menunjukkan peningkatan HRV yang signifikan, yang menunjukkan bahwa pendekatan stimulasi otak noninvasif secara umum dapat bermanfaat bagi pasien dengan disregulasi otonom. Dalam konteks stroke iskemik, kombinasi rTMS dengan terapi lain, seperti latihan kognitif atau farmakoterapi, dapat meningkatkan efektivitasnya dalam memulihkan fungsi kognitif dan HRV (Alario et al., 2023; Ko et al., 2024).

Mekanisme neurofisiologis rTMS melibatkan induksi arus listrik di korteks otak, yang memengaruhi aktivitas neuronal dan plastisitas sinaptik. rTMS dapat mengubah potensial membran neuron, meningkatkan pelepasan neurotransmitter, dan memodulasi konektivitas antar wilayah otak. Dalam hal HRV, rTMS kemungkinan memengaruhi jalur saraf yang menghubungkan korteks prefrontal dengan struktur subkortikal, seperti medula oblongata, tempat nukleus vagus berada. Nukleus vagus adalah pusat utama aktivitas parasimpatik, yang mengatur detak jantung melalui saraf vagus. Stimulasi korteks prefrontal dapat meningkatkan aktivitas vagus, sehingga meningkatkan parameter HRV seperti HF dan RMSSD. Selain itu, rTMS dapat memengaruhi sistem limbik, termasuk amigdala dan hipokampus, yang terlibat dalam pengaturan emosi dan otonom. Hal ini dapat menjelaskan mengapa rTMS juga efektif dalam mengurangi gejala depresi, yang sering kali berdampak pada HRV dan fungsi kognitif (Michael & Kaur, 2021).

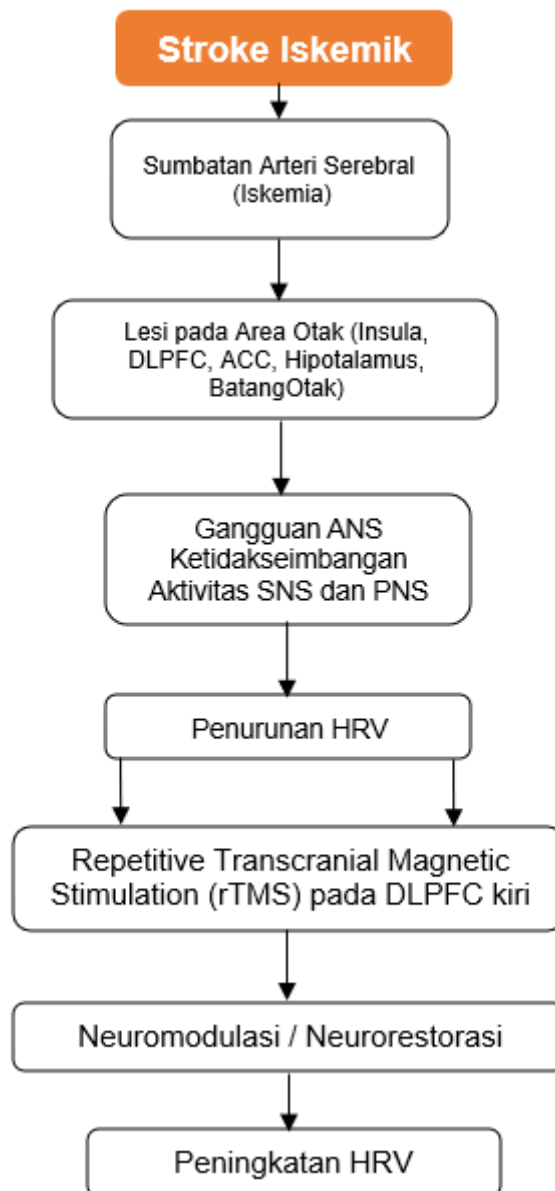
Meskipun rTMS menunjukkan hasil yang menjanjikan, terdapat beberapa tantangan dalam penerapannya pada pasien stroke iskemik. Pertama, variabilitas respons individu terhadap rTMS dapat dipengaruhi oleh faktor seperti usia, tingkat keparahan stroke, dan komorbiditas. Kedua, parameter rTMS, seperti frekuensi, intensitas, dan durasi, perlu dioptimalkan untuk setiap pasien, karena efeknya dapat bervariasi. Ketiga, penelitian tentang efek jangka panjang rTMS pada HRV dan fungsi kognitif masih terbatas, sehingga diperlukan studi lanjutan untuk menentukan durabilitas efek terapi. Selain itu, akses ke peralatan rTMS dan biaya terapi dapat menjadi hambatan di beberapa wilayah, termasuk di Indonesia. Namun, dengan kemajuan teknologi dan penurunan biaya, rTMS berpotensi menjadi bagian integral dari rehabilitasi stroke di masa depan (Lee et al., 2023).

Prospek masa depan penelitian rTMS mencakup pengembangan protokol yang lebih personal, berdasarkan biomarker seperti HRV dan pencitraan otak. Pendekatan berbasis biomarker dapat membantu menentukan pasien yang paling mungkin mendapat manfaat dari rTMS, sehingga meningkatkan efisiensi terapi. Selain itu, kombinasi rTMS dengan intervensi lain, seperti terapi kognitif-perilaku atau latihan fisik, dapat meningkatkan hasil klinis. Penelitian juga perlu mengeksplorasi efek rTMS pada populasi stroke yang lebih beragam, termasuk pasien dengan lesi di berbagai wilayah otak, untuk memahami generalisasi efek terapi. Dengan meningkatnya pemahaman tentang mekanisme neurofisiologis rTMS, terapi ini dapat dioptimalkan untuk memberikan manfaat maksimal bagi pasien stroke iskemik (Schmaußer et al., 2022).

1.6 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

1.6.1 Kerangka Teori

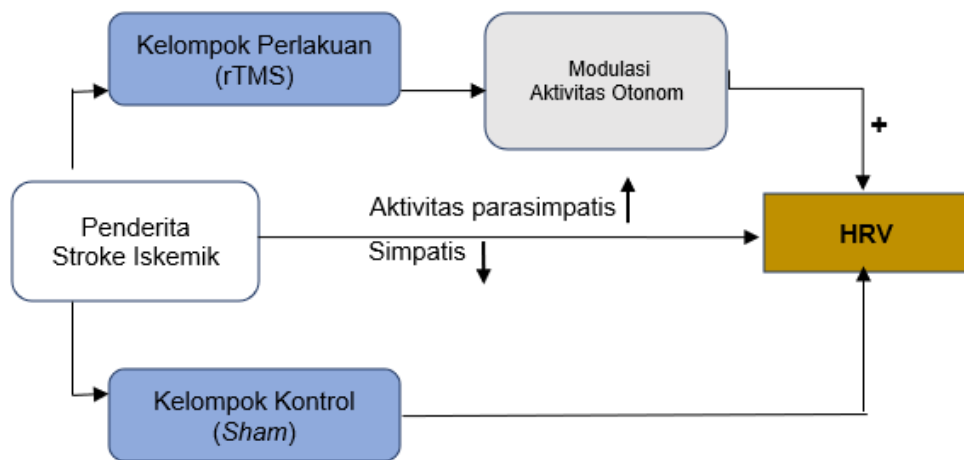
Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka teori penelitian ini.



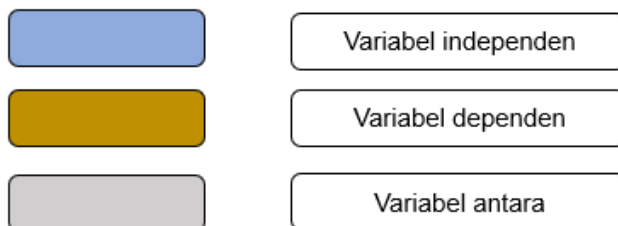
Gambar 2. Kerangka teori

1.6.2 Kerangka Konsep

Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka konsep penelitian ini.



Keterangan Variabel :



Gambar 3. Kerangka konsep

1.7 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1.7.1 Manfaat di bidang ilmu pengetahuan

Penelitian ini berkontribusi dalam ilmu neurologi khususnya bidang neurorestorasi pasca stroke, serta menambah referensi mengenai efek rTMS terhadap regulasi sistem otonom.

1.7.2 Manfaat dalam aplikasi klinis

Penelitian ini sebagai rekomendasi terapi tambahan dalam rehabilitasi pasien stroke iskemik, khususnya untuk perbaikan fungsi otonom.

1.7.3 Manfaat bagi pengembangan penelitian

Penelitian ini dapat dijadikan sumber referensi bagi peneliti lain yang ingin melakukan penelitian serupa terkait neurorestorasi stroke dengan evaluasi HRV.

BAB 2

METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain Randomized Controlled Trial (RCT) menggunakan rancangan pretest-posttest control group untuk mengevaluasi pengaruh pemberian Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) terhadap Heart Rate Variability (HRV) pada pasien stroke iskemik.

2.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit jejaring pada bulan Juni 2025 sampai jumlah sampel terpenuhi.

2.3 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah pasien yang didiagnosis stroke iskemik berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, yang berobat jalan selama kurun waktu penelitian.

2.4 Sampel Penelitian

Sampel diambil dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria yang telah ditentukan. Sampel diperoleh berdasarkan urutan masuknya ke rumah sakit (*consecutive sampling*) selama kurun waktu yang ditentukan.

2.5 Kriteria Penelitian

2.5.1 Kriteria inklusi

1. Pasien stroke iskemik serangan pertama dengan onset maksimal ≤ 6 bulan.
2. Berusia 40-65 tahun.
3. Ketajaman pendengaran dan penglihatan cukup baik sehingga dapat mengikuti instruksi dan pemeriksaan klinis secara optimal.
4. Tidak sedang mengonsumsi obat-obatan yang dapat memengaruhi sistem saraf otonom atau HRV, seperti antiaritmia, beta-blocker atau antidepresan.
5. Bersedia mengikuti seluruh rangkaian prosedur penelitian dan menandatangani informed consent

2.5.2 Kriteria eksklusi

1. Pasien dengan riwayat stroke berulang (rekuren) atau stroke hemoragik sebelumnya.
2. Pasien dengan riwayat epilepsy atau kejang aktif dalam 1 tahun terakhir.
3. Pasien dengan riwayat cedera kepala.
4. Pasien dengan gangguan psikiatri mayor, seperti depresi berat, skizofrenia, atau gangguan bipolar.
5. Pasien dengan parkinson disesase atau parkinson plus.
6. Pasien pengguna alat pacu jantung (pace maker) dan implant koklea.

2.5.3 Kriteria Drop Out

Kriteria drop out penelitian ini :

1. Pasien yang menarik diri dari penelitian.
2. Pasien yang tidak mengikuti instruksi penelitian atau protokol penelitian < 8 kali rTMS.
3. Adanya efek samping atau reaksi negatif selama rTMS

2.6 Besar Sampel

Pada penelitian ini menggunakan rumus paired numerical ::

$$n = \left\{ \frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X1 - X2} \right\}^2$$
$$n = \left\{ \frac{(1.64 + 1.28)6}{5} \right\}^2$$
$$n = 12.25 \approx \mathbf{15}$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel

Z α = Kesalahan tipe I 5%

Z β = Kesalahan tipe II 10%

(X1-X2) = Selisih minimal yang dianggap bermakna = 5

S = Simpang baku : 6 (kepuustakaan)

Jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 15 kelompok perlakuan dan 15 kelompok kontrol

2.7 Prosedur Penelitian

2.7.1 Cara Kerja

1. Anamnesis identitas dan pemeriksaan status medis pasien stroke iskemik.
2. Pasien yang memenuhi syarat dan bersedia terlibat dalam penelitian diminta menandatangani surat persetujuan untuk mengikuti prosedur penelitian.
3. Randomisasi ke dalam dua kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.
4. Pemeriksaan baseline HRV menggunakan Polar H10 selama ± 5 menit dalam kondisi duduk rileks.
5. Pada kelompok perlakuan dilakukan rTMS dengan prosedur sebagai berikut :
 - a. Subjek penelitian duduk rileks, ditempatkan coil tepat di area DLPFC kiri sesuai marker.
 - b. Dilakukan rTMS dengan frekuensi 5 Hz sebanyak 10 sesi berturut-turut. Setelah seluruh sesi intervensi selesai, dilakukan penilaian kembali HRV setelah 24 jam intervensi.
 - c. Data yang diperoleh dicatat, kemudian dianalisis.
6. Pada kelompok kontrol, dilakukan prosedur yang sama tetapi posisi *coil* dibalik (*sham* rTMS).

7. Subjek penelitian tidak mengetahui apakah diberikan terapi rTMS atau *sham* rTMS

2.7.2 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah :

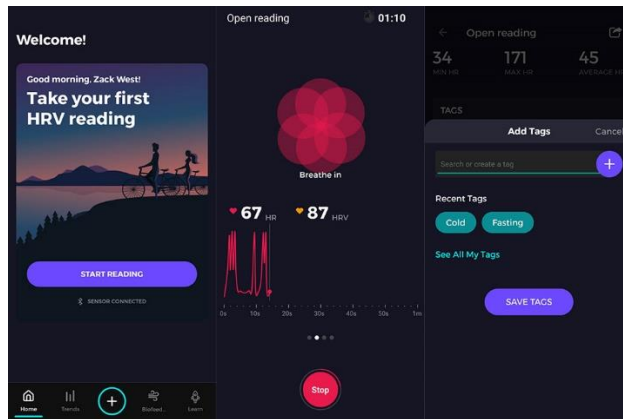
1. Alat pemeriksaan neurologi (hammer reflex dan pen light)
2. Polar H10 *heart rate sensor* yang dipasangkan di dada pasien untuk merekam data HRV sebelum dan sesudah intervensi (gambar 4)
3. Alat TMS merek Neurosoft untuk memodulasi sistem saraf otonom (gambar 5)
4. Smartphone merek Samsung galaxy A35 5G yang terinstal aplikasi Elite HRV versi 5.5.9 (gambar 6)
5. Laptop merek Asus Vivobook seri M513U yang terinstal aplikasi Kubios HRV Scientific (gambar 7)
6. Formulir penelitian
7. Alat tulis



Gambar 4. Polar H10



Gambar 5. Alat TMS merk Neurosoft



Gambar 6. Aplikasi Elite HRV



Gambar 7. Aplikasi Kubios HRV Scientific

2.8 Variabel Penelitian

2.8.1 Variabel Bebas (Independen)

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah: Intervensi rTMS pada (kelompok rTMS vs kontrol) pasien stroke iskemik.

2.8.2 Variabel Tergantung (Dependen)

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah: Parameter Heart Rate Variability (HRV).

2.8.3 Variabel Antara

Variabel antara dalam penelitian ini adalah: Modulasi Aktivitas Otonom.

2.9 Definisi Operasional

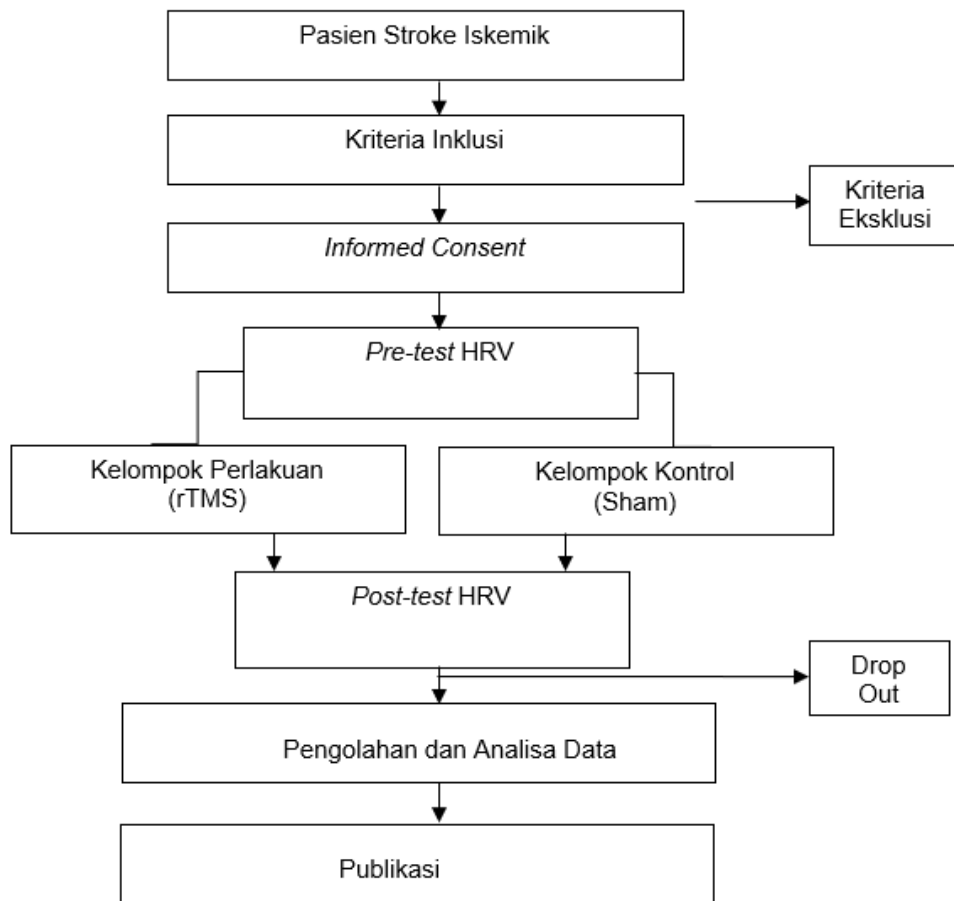
1. Penderita stroke iskemik adalah pasien yang telah didiagnosis mengalami stroke iskemik berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik neurologis, dan pemeriksaan penunjang seperti CT-Scan atau MRI.
2. *Heart Rate Variability* (HRV) adalah variasi interval antar denyut jantung yang merefleksikan fungsi regulasi sistem saraf otonom. Parameter yang diukur meliputi SDNN, RMSSD, LnHF, LnLF, dan SD1/SD2 dalam domain waktu dan frekuensi.

Skala Pengukuran: Rasio

Alat ukur : Polar H-10, aplikasi Elite HRV, Aplikasi kubios

3. *Time-Domain* adalah parameter HRV yang menghitung variabilitas detak jantung berdasarkan interval waktu antar detak jantung
 - HR (*Heart Rate*)
 - SDNN (*Standard Deviation of NN intervals*) : > 50–100 ms
 - rMSSD (*Root Mean Square of Successive Differences*) : > 20–30 ms
 Skala Pengukuran: Rasio
 alat ukur : Polar H-10, aplikasi Elite HRV, Aplikasi kubios
4. *Frequency-domain* adalah analisis HRV yang menguraikan sinyal detak jantung menjadi komponen frekuensi untuk menilai bagaimana sistem saraf otonom (simpatis dan parasimpatis) mengatur detak jantung dalam berbagai rentang waktu.
 - HF (*High Frequency*): 0.15 to 0.4 hz
 - LF (*Low Frequency*): 0.04–0.15 Hz
 - VLF (*Very Low Frequency*): 0.5–2.0
 Skala Pengukuran: Rasio
 alat ukur : Polar H-10, aplikasi Elite HRV, Aplikasi kubios
5. *Autonomic nervous system (ANS)* adalah HRV digunakan untuk menilai keseimbangan atau dominansi antara SNS dan PNS melalui indeks otonom.
 - PNS indeks – indeks sistem parasimpatis (-1SD - 1SD)
 - SNS indeks – indeks sistem simpatis (-1SD - 1SD)
 Skala Pengukuran: Rasio
 alat ukur : Polar H-10, aplikasi Elite HRV, Aplikasi kubios
6. *Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)* adalah prosedur stimulasi magnetik non-invasif yang diberikan secara berulang pada area *dorsolateral prefrontal cortex* (DLPFC) sisi kiri dengan frekuensi tinggi (5 Hz). Intervensi dilakukan selama 10 hari berturut-turut.
7. Kelompok perlakuan adalah pasien yang menerima perlakuan atau intervensi rTMS sesuai prosedur penelitian yang berlangsung.
8. Kelompok kontrol (sham) adalah pasien yang menerima intervensi rTMS dengan menggunakan *coil* dalam posisi terbalik sehingga tidak memberikan stimulasi terapeutik.
9. Usia adalah umur sesuai dengan yang tercatat pada kartu tanda penduduk (KTP). Subjek berada dalam rentang usia 40 s/d 65 tahun. Skala: Rasio

2.10 Alur Penelitian



Gambar 9. Alur penelitian

2.11 Analisis Data Dan Uji Statistik

Semua uji menggunakan ambang batas signifikansi $p < 0,05$. Data yang diperoleh dari hasil penelitian akan dianalisis menggunakan aplikasi Graphpad Prism 10. Analisis data dimulai dengan melakukan uji normalitas menggunakan uji Shapiro Wilk. Perbedaan nilai pre-test dan post-test pada masing – masing kelompok dianalisis menggunakan uji Paired t-test (terdistribusi normal) atau uji Wilcoxon (tidak terdistribusi normal). Selanjutnya, untuk mengetahui perubahan nilai (delta) antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol digunakan uji Independent t-test (terdistribusi normal) atau Mann-Whitney (tidak terdistribusi normal). Hasil analisis dinyatakan signifikan secara statistik jika $p < 0,05$.

2.12 Izin Penelitian Dan Kekayaan Etik

Penelitian ini telah disetujui komisi etik penelitian biomedis pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dengan nomor 523/UN4.6.4.5.31/PP36/2025. Setiap subjek yang ikut serta dalam penelitian ini:

1. Diberikan penjelasan tentang latar belakang, maksud, dan tujuan penelitian.

2. Diberikan kebebasan untuk memilih, apakah bersedia mengikuti penelitian atau tidak.
3. Kepada pasien atau keluarga pasien yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta mengisi dan menandatangani surat persetujuan.

Penelitian ini tetap mengutamakan pelayanan dan selalu mengindahkan etik yang berlaku kepada setiap subjek penelitian.