

Peranan Terapi *Noninvasive Brain Stimulation* rTMS (*Repetitive Transmagnetic Stimulation*) Pada Proses Pemulihan Pasien Stroke

Ayu Susilawati¹, Herpan Syafii Harahap¹, Amanda Tiksnadi².

¹ Departemen Neurologi, FK Universitas Mataram/ RSUD Patut Patuh Patju Lobar, Mataram, Indonesia

² Departemen Neurologi, FK Universitas Indonesia / RSUP Dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i1.4126>

Article Info

Received : March 25, 2024

Revised : May 2, 2024

Accepted : May 2, 2024

Abstrak:

Pendahuluan: Stroke merupakan penyakit neurologis yang sering dijumpai di masyarakat, penyebab disabilitas dan mortalitas kedua setelah penyakit jantung. Berbagai defisit neurologis dapat dijumpai pada kejadian pasca stroke seperti kelemahan motorik, gangguan fungsi kognitif, gangguan fungsi berbahasa dan gangguan fungsi menelan. Disabilitas yang terjadi disebabkan karena kerusakan sistem saraf pusat (SSP) terutama bagian korteks serebri yang sel neuronnya mengalami kematian/kerusakan. Hal ini akan mengakibatkan terjadinya ketidakseimbangan fungsi (atau elektrik) di area sekitar lesi maupun di area sekunder atau bahkan area homotopik kontralateral (berupa hipereksitasi atau hipoeksitasi).

Metode: menggunakan literatur review beberapa hasil penelitian penggunaan *repetitive transmagnetic stimulation* (rTMS) sebagai salah satu modalitas terapi stimulasi otak sebagai terapi komplementer pemulihan fungsi pasca stroke karena keunggulannya mampu merubah atau memperbaiki keseimbangan fungsi otak yang berlebihan atau kekurangan dengan pemberian stimulasi langsung pada sel saraf di otak secara non-invasif dan lebih terfokus (terbatas) terhadap target area lesi seperti di daerah korteks motorik primer dan asosiasi, korteks prefrontal, korteks dorsolateral prefrontal, girus frontal inferior, korteks mylohyoid dan bagian otak lainnya.

Diskusi: Beberapa studi metaanalisis stimulasi otak dengan rTMS pada pasien stroke menunjukkan perbaikan signifikan terhadap fungsi motorik, kognitif, berbahasa dan menelan. Seperti studi oleh Veldema dan Gharabaghi (2022) menunjukkan perbaikan fungsi motorik dengan stimulasi bilateral rTMS di area korteks motorik primer (M1), studi oleh Li dkk (2021) stimulasi LF-rTMS di area DLPFC kontralateral memperbaiki fungsi visuospasial, memori dan atensi dan stimulasi DLPFC kiri dapat memperbaiki fungsi penamaan dan pengolahan kata-kata dan studi oleh Yang dkk (2021) menemukan terapi rTMS di korteks esofagus dan mylohyoid meningkatkan fungsi menelan.

Simpulan: rTMS merupakan salah satu teknik terapi *non invasive* yang memberikan hasil signifikan terhadap pemulihan fungsi motorik, kognitif, bahasa dan menelan pasca stroke

Kata kunci: stroke; defisit neurologi; sistem saraf pusat; *repetitive transmagnetic stimulation*

Citation: Susilawati, A., Tiksnadi, A. (2023). Peranan Terapi *Noninvasive Brain Stimulation* rTMS (*Repetitive Transmagnetic Stimulation*) Pada Proses Pemulihan Pasien Stroke. *Jurnal Kedokteran Unram*. 13(1),6-13 DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i1.4126>

Pendahuluan

Stroke merupakan gangguan neurologis akibat trauma akut pada sistem neurovaskular saraf pusat akibat gangguan peredaran darah otak yang menimbulkan mortalitas dan disabilitas jangka panjang. Stroke merupakan penyebab kedua kematian di seluruh dunia dan terdapat 13 juta kasus baru setiap tahunnya (Wang dkk, 2022). Sekitar 795.000 orang mengalami stroke baru atau stroke berulang setiap tahunnya dan sekitar dua pertiga pasien mengalami komplikasi gangguan keseimbangan dan gangguan berjalan (Veldema dan Gharabaghi, 2022). Stroke menimbulkan gangguan aliran darah di area otak sehingga menimbulkan defisit neurologis berupa gangguan motorik, sensibilitas, kognitif, emosi dan berbahasa. Program rehabilitasi konvensional pasca stroke umumnya meliputi fisioterapi, terapi okupasi (OT), terapi wicara (ST). Tetapi upaya terkini untuk restorasi (atau pemulihan) sistem saraf pusat yang lebih komprehensif adalah upaya neuromodulasi direk sel-sel neuron di korteks serebri dengan menggunakan *transcranial magnetic stimulation* (TMS) (Starosta dkk, 2022; Kuriakose dan Xiao, 2020).



Gambar 1. Terapi stroke. Tata laksana stroke meliputi tata laksana faktor risiko (tekanan darah, diabetes, alkohol, obat, hiperlipidemia), reperfusi (trombolisis intraarterial dan intravena), rehabilitasi (terapi fisik, terapi okupasi, terapi wicara, neurorehabilitasi), terapi gangguan kognitif (terapi stem sel, stimulasi kortikal seperti rTMS, robotik, medikamentosa), neuroprotektif dan perbaikan fungsi (antiapoptosis, antiinflamasi, antioksidabilitas) (Kuriakose & Xiao, 2020).

Transmagnetic stimulation (TMS)

Metode penulisan literature review ini dengan mengumpulkan beberapa penelitian mengenai berbagai teknik stimulasi rTMS yang digunakan pada pasien stroke dan luaran hasil yang diperoleh.

Alat *Transmagnetic stimulation* (TMS) menggunakan koil yang diletakkan paralel di atas kulit kepala untuk menginduksi medan magnet sehingga menimbulkan aliran listrik sirkular menyebabkan

depolarisasi aksonal dan aktivasi jalur kortikal. Stimulus yang digunakan memakai impuls dengan ambang terendah (*threshold*). TMS bekerja dengan cara mengaktifasi sel-sel neuron pada stimulasi frekuensi tinggi dan sebaliknya bersifat inhibisi pada frekuensi rendah. *High frequency repetitive TMS* (HF-rTMS) memiliki frekuensi ≥ 5 Hz atau cTBS (*continuous theta burst stimulation*) memiliki efek eksitasi kortikal sedangkan *low-frequency rTMS* (≤ 1 Hz) atau iTBS (*intermittent theta burst stimulation*) memiliki efek inhibisi kortikal. Koil yang diletakkan di area korteks motorik primer (M1) memicu aliran posteroanterior menimbulkan stimulasi tidak langsung pada traktus piramidalis melalui eksitasi interneuron (Starosta dkk, 2022; Wang dkk, 2023). Efek samping yang sering ditemukan pada terapi TMS berupa: sakit kepala, *dizziness*, nyeri di area stimulasi dan tinnitus (Xie dkk, 2022).

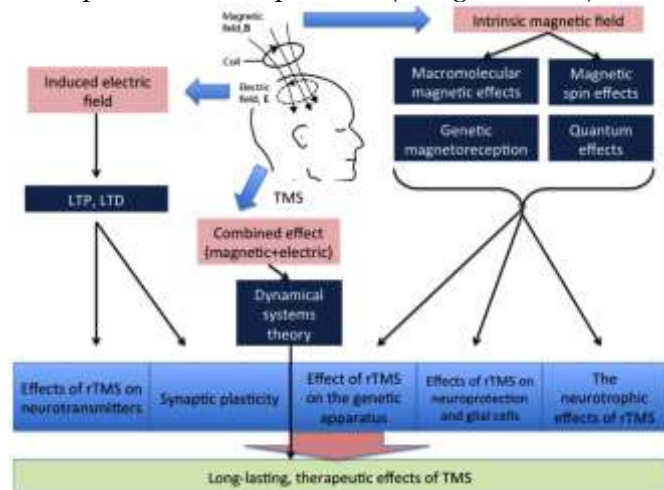
Mekanisme kerja TMS

Repetitive transmagnetic stimulation (rTMS) bekerja dengan menimbulkan efek perubahan fungsional pre dan post sinaps melalui *long-term potentiation* (LTP) pada stimulasi frekuensi tinggi (5–20 Hz), dan *long-term depression* (LTD) dengan terapi frekuensi rendah (1 Hz). Hal ini akan menyebabkan terjadinya depolarisasi neuron dan aktivasi reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) dan kanal kalsium yang menimbulkan influks kalsium ke dalam sel yang akan mengaktifasi enzim protein kinase ($Ca^{2+}/calmodulin$ -dependent protein dan fosfatase) yang berfungsi mengatur fungsi reseptor dan protein lainnya. TMS juga bekerja dengan memodulasi potensial membran dan eksitabilitas neuron inhibisi serta komponen substansia alba seperti astrosit yang sensitif terhadap aktivitas neuron dan akan memodulasi sirkuit neuron. Kalsium juga berperan pada interaksi neuron dan astrosit pada sinap (Starosta dkk, 2022). Stimulasi listrik berulang dengan rTMS akan menimbulkan efek kumulatif bagi sel neuron sehingga akan menghasilkan aksi potensial, memicu pelepasan neurotransmitter dan meregulasi plastisitas sinap untuk memperbaiki luaran klinis. rTMS juga dapat menimbulkan eksitasi pada korteks serebri di area stimulasi dan memicu area fungsional sekitarnya yang berhubungan, dapat menghambat plastisitas kortikal maladaptif dan memperbaiki aktivitas kortikal adaptif untuk memicu neurorestorasi neurologis pada pasien stroke (Yang dkk 2021).

Efek rTMS pada pasien stroke

Stroke menyebabkan kematian sel neuron otak, sehingga dengan melakukan inhibisi pada area homolog kontralateral (hemisfer yang sehat)

dibandingkan melakukan eksitasi sel saraf yang sudah mengalami nekrosis lebih dapat memicu neurorestorasi dan neuroplastisitas sel neuron serta dapat mengurangi proses maladaptif yang terjadi (Tiksnadi, 2015). TMS memiliki efek langsung pada area stimulasi dengan meningkatkan aliran darah, memicu ekspresi faktor neurotrofik *brain-derived nerve-growth factor* dan *vascular endothelial nerve-growth factor* serta meningkatkan pelepasan neurotransmitter serotonin, dopamin, asetilkolin dan norepinefrin. Pada sel neuron terjadi kerusakan sel neuron akibat gangguan aliran darah di korteks area lesi dan sekitarnya. Sehingga stimulasi rTMS dapat digunakan untuk menstimulasi sel neuron otak yang mengalami gangguan akibat stroke baik di hemisfer sisi lesi dan kontralesi (Li dkk, 2022). Menurut teori, proses penyembuhan stroke berdasarkan 2 model neuroplastitas reorganisasi yang berbeda yaitu: kompetisi interhemisfer dan vicariation. Interhemisfer inhibisi menunjukan adanya keseimbangan antara seluruh hemisfer otak sebagai suatu kondisi sehat, dimana jika terjadi ketidakseimbangan berlebih selama terjadinya stroke akan menimbulkan eksitabilitas berlebihan pada hemisfer yang sehat sehingga dengan cara mengurangi aktivitas hemisfer yang sehat penting dilakukan untuk menyeimbangkan keadaan inhibisi berlebihan pada hemisfer sisi lesi yang terjadi. *Vicariation* dihipotesiskan bahwa aktivitas pada hemisfer sehat sebagai mekanisme kompensasi yang akan mengambil alih kerja area otak yang mengalami lesi, sehingga teknik stimulasi dengan frekuensi rendah rTMS pada area lesi diperlukan (Wang dkk, 2023).



Gambar 2. Mekanisme kerja TMS pada pemulihan pasien stroke (Chervyakof dkk, 2015). rTMS menimbulkan potensiasi dan depresi jangka panjang menimbulkan perubahan neurotransmitter, meningkatkan plastisitas sinaptik, komponen genetik, neuroproteksi dan sel glial serta efek neurotrofik.

Fungsi motorik

Selama pergerakan normal secara aktif dan pasif pada pemeriksaan PET(*positron emission*

tomography) scan terjadi peningkatan aliran darah serebral pada korteks motorik dan sensorik primer, serta korteks asosiasi motorik, studi lain juga menunjukan peranan batang otak, serebelum, ganglia basalis, thalamus dan beberapa area kortikal ikut berperan selama kontrol postural, dan juga peranan bagian otak lain seperti serebelum, ganglia basalis, thalamus, hipokampus, korteks parietal inferior dan frontal serta jalur spinal dalam proses mempertahankan keseimbangan sehingga ini dapat digunakan sebagai target stimulasi otak untuk meningkatkan performa motorik (Veldema dan Gharabaghi, 2022).

Pasien stroke hampir sebagian besar (65%) mengalami keluhan gangguan motorik seperti hemiparesis dan spastisitas, untuk memperbaiki fungsi motorik stimulasi TMS dapat dilakukan pada area (korteks motorik primer (M1) dengan menggunakan rTMS frekuensi rendah LF <1 Hz atau iTBS (*intermittent theta burst stimulation*) yang bersifat inhibisi di kontralesi dan frekuensi tinggi HF >5 Hz atau cTBS (*continuous theta burst stimulation*) yang bersifat eksitasi di ipsilesi untuk menghasilkan eksitabilitas kortikal lokal (Starosta dkk, 2022; Wang dkk, 20223).

Studi metanalisis oleh Veldema dan Gharabaghi pada tahun 2022 menemukan stimulasi bilateral HF-rTMS pada hemisfer sisi lesi dan LF-rTMS di kontralesi dapat menimbulkan efek yang signifikan terhadap perbaikan fungsi motorik dibandingkan HF rTMS hanya di sisi lesi dan stimulasi iTBS di hemisfer kontralesi ataupun bilateral dan LF-rTMS di kontralesi tetapi pada studi *follow-up* 6 bulan ditemukan semua stimulasi memiliki efek moderat pada perbaikan motorik pasien stroke (Veldema dan Gharabaghi, 2022).

Studi metanalisis juga menunjukkan serebelum juga berperan terhadap proses belajar motorik (*motor learning*), tetapi cara kerjanya berbeda dimana serebelum lebih berhubungan dengan prediksi konsekuensi gerakan dibandingkan gerakan motorik langsung sesuai perintah. Stimulasi 15 sesi 1 Hz rTMS di daerah korteks motorik primer kontralesi memberikan hasil yang baik terhadap fungsi motorik pada pasien dengan lesi di hemisfer dominan, sedangkan sesi tunggal 10 Hz rTMS di korteks motorik primer ipsilesi memperbaiki secara signifikan fungsi motorik ekstremitas atas pada sisi lesi subkortikal (Veldema dan Gharabaghi, 2022).

Fungsi kognitif

Stroke menimbulkan gangguan transmisi sinyal dan struktur sinap, hal ini didukung oleh temuan yang menunjukan kerusakan sinap pada hipokampus dapat menimbulkan penurunan *spatial*

learning dan fungsi memori. Perbaikan fungsi sinap akan memperbaiki fungsi kognitif, salah satunya dengan cara menggunakan TMS. Gangguan fungsi kognitif dijumpai pada 75 % pasien stroke berupa gangguan memori dan fungsi eksekutif, dimana sebagian keluhan akan menetap dan menimbulkan gangguan pada aktivitas harian, pada kualitas hidup dan fungsi fisik pasien sehari-hari. Beberapa pasien pasca stroke dapat mengalami perbaikan fungsi kognitif dengan tingkat bervariasi, tetapi sekitar 24%–75% pasien akan memiliki gejala yang menetap atau memberat menjadi demensia (Starosta dkk, 2022, Wang dkk, 2022). Plastisitas sinap merupakan mekanisme biologis yang berperan pada fungsi memori dan belajar melalui *long-term potentiation* (LTP). Pada studi TMS dengan menggunakan *functional MRI* (fMRI) tampak peningkatan konektivitas fungsional antar area stimulasi dan sekitarnya yang berperan pada jalur *cognitive-processing*, juga peningkatan plastisitas sinap dan memicu eksitabilitas kortikal akibat *long-term potentiation* yang berhubungan dengan aktivitas inhibisi reseptor oleh γ -aminobutyric acid dan peningkatan regulasi aktivitas reseptor *N-methyl-D-aspartic acid*. DLPFC (*dorsolateral prefrontal cortex*) merupakan area otak yang diyakini sebagai pusat jalur yang mengatur regulasi fungsi eksekutif dalam hal *working memory* dan fleksibilitas fungsi kognitif (Li dkk, 2022).

Studi yang dilakukan oleh Li dkk, 2021 stimulasi LF-rTMS (1 Hz, 90% *Motor Threshold*/MT 1000 pulse/20 min, sekali sehari selama 5 hari, total 20 kali) di area DLPFC kontralateral memperbaiki domain fungsi kognitif seperti fungsi visuospasial, memori dan atensi (Li dkk, 2021). Hasil ini didukung oleh studi metanalisis yang dilakukan Wang dkk (2022) menunjukkan bahwa TMS dengan metode eksitasi di lesi hemisfer dan inhibisi di kontralesi di atas 4 minggu memperbaiki fungsi kognitif dan aktivitas harian pasien dibandingkan kelompok kontrol pada pasien stroke dengan gangguan fungsi kognitif. Mekanisme kerja TMS pada fungsi kognitif meliputi meningkatkan eksitabilitas kortikal, memperbaiki neuroplastisitas, mengatur aliran darah serebral. Lenz dkk (2016), menemukan stimulasi 10 Hz rTMS meningkatkan eksitabilitas dendrit neuron proksimal piramidal CA1 hipokampus sedangkan Li dkk tahun 2019 menemukan stimulasi rTMS 0,5 Hz dapat meningkatkan densitas ultrastruktur sinaptik pada daerah CA1 hipokampus (Lenz dkk, 2016; Li dkk 2019).

Pada studi lainnya oleh Li dkk tahun 2022 menemukan iTBS di area korteks DLPFC kiri dengan 100% *Resting motor threshold* (RMT) berupa 3 *pulse* kontinyu pada frekuensi 50 Hz yang diberikan berulang dengan frekuensi 5 Hz (2 detik *on*, 8 detik *off*) dengan total 192 detik 600 *pulses* pada pasien stroke efektif memperbaiki gangguan fungsi kognitif pada

domain pemahaman semantik, fungsi eksekutif dan fungsi memori karena stimulasi magnetik dapat meningkatkan neurogenesis dan proliferasi sel hipokampus di area girus dentatus yang berhubungan dengan proses belajar dan fungsi memori dalam meningkatkan fungsi kognitif (Li dkk, 2022).

Fungsi bahasa

Afasia merupakan salah satu gejala yang sering dialami pada sepertiga pasien stroke yang menunjukkan gangguan dalam berkomunikasi termasuk produksi bahasa, pemahaman, membaca dan menulis. Afasia terjadi pada pasien stroke akut sebesar 21–38% dan lebih dari 12% mengalami afasia berat setelah lebih dari 6 bulan dimana perbaikan afasia umumnya terjadi dalam 3-6 bulan, tetapi dapat menetap dan menjadi kronis. Hal ini akan menimbulkan gangguan fungsional dan menimbulkan kualitas hidup yang buruk bagi penderita stroke (Gholami dkk, 2021). Studi metaanalisis oleh Naeser dkk tahun 2020 menyebutkan fMRI pada pasien afasia non fluen pasca stroke menunjukkan aktivasi berlebihan (hipereksitabilitas/disinhibisi) area bahasa hemisfer kanan sebagai kompensasi yang diperkirakan terjadi akibat disinhibisi transkalosal yang menyebabkan pemulihan parsial atau inkomplit. Aktivasi hemisfer kiri yang berlebihan ini bersifat maladaptif dan merupakan strategi yang kurang efektif untuk pemulihan fungsi bahasa. Melakukan stimulasi inhibisi di area kortikal hemisfer kanan menggunakan 1 Hz rTMS 1200 *pulses* 90% MT 10 sesi selama 2 minggu di korteks frontal inferior kanan yang sehat dan area korteks motorik primer yang sehat (area Broca/area Broadman 44, 45) menurunkan hiperaktivasi area bahasa tersebut sehingga menyebabkan terjadinya modulasi bilateral jaringan saraf kedua hemisfer sehingga akan memperbaiki fungsi dan perilaku berbahasa terutama fungsi penamaan. Teknik inhibisi terapi rTMS di area *triangularis IGF* kanan, akan menimbulkan pergeseran aktivasi dari area frontal hemisfer kanan ke area lain di perilesi hemisfer kiri, area *perisylvii*, dan area asosiasi motorik (SMA) kiri, hal ini akan menimbulkan respon perbaikan terhadap penamaan. Studi lain juga menemukan stimulasi rTMS dengan metode yang sama di daerah korteks premotor ventral kanan berhubungan dengan gerakan otot-otot orofasial dan *pars operkularis* area Broca yang berhubungan dengan artikulasi, keduanya juga berperan pada penyembuhan fungsi bicara pasien afasia non fluen. Studi metanalisis ini juga menunjukkan terdapat hubungan lesi di korteks premotor dan prefrontal kiri terhadap gangguan penamaan sehingga stimulasi rTMS di area korteks DLPFC kiri pada pasien afasia non fluen dapat mempengaruhi perbaikan fungsi

bahasa dalam hal penamaan dan pengolahan kata-kata (Naeser dkk, 2020).

Lopez dkk (2019) menunjukkan stimulasi rTMS dengan frekuensi rendah 1Hz di hemisfer kanan depan (area Broca pars triangularis) meningkatkan produksi kata pada pasien stroke dengan afasia non fluen, sedangkan pada pasien afasia nonfluen kronis, stimulasi dengan LF-rTMS pada girus frontal inferior (*Inferior Frontal Gyrus /IGF*), akan memperbaiki skor *Boston naming test*, *praxis*, fungsi penamaan dan membaca (Lopez dkk, 2019). Hasil studi ini di dukung oleh hasil studi metanalisis yang dilakukan oleh Gholami dkk tahun 2021 menunjukkan terapi pasien stroke dengan afasia dengan menggunakan frekuensi 1 Hz rTMS 90% RMT, di area girus frontalis inferior kanan (IFG) yang dominan pada bagian triangularis hemisfer kontralesi memiliki efek klinis positif terhadap fungsi bahasa dan bahasa ekspresif seperti penamaan, pengulangan kata, menulis dan pemahaman dengan atau tanpa disertai terapi wicara dan bahasa melalui meknisme inhibisi interhemisfer (Gholami dkk, 2021).

Di Indonesia, studi kasus yang dilakukan oleh Tiksnadi, 2015 setelah terapi rTMS 10 kali sesi diberikan 5 hari per minggu selama 2 minggu di area *inferior frontal gyrus* (IFG), 2cm anterior dan 1cm lateral titik hotspot M1 hemisfer kontralesi dengan frekuensi 4Hz sebesar 90% RMT menunjukkan perbaikan semua modalitas bahasa seperti fluensi, komprehensi, penamaan dan membaca, dan komprehensi. Hal ini disebabkan karena penurunan proses maladaptif area IFG kanan oleh inhibisi rTMS dan aktivasi pusat bahasa primer di hemisfer kiri cukup efektif karena masih intak (Tiksnadi, 2015).

Fungsi menelan

Pada studi metanalisis ditemukan pada pemeriksaan menggunakan *Functional magnetic resonance imaging* menunjukkan fungsi menelan berhubungan dengan korteks sensorimotor primer, korteks prefrontal, girus cinguli, insula, lobus oksipital dan temporal. Gangguan yang terjadi pada stroke mengenai traktus kortikobulbar, struktur retikular atau nuklei nervus kranialis di medulla oblongata menimbulkan gangguan fungsi otot-otot menelan. Penghubung antara korteks menelan dan batang otak adalah jalur kortikomedular sehingga dengan cara meningkatkan eksitabilitas jalur ini akan memperbaiki fungsi menelan. Sistem menelan memperoleh inervasi hemisfer serebral secara bilateral dan asimetris untuk menjaga fungsi menelan tetap normal dan dengan inhibisi homeostasis melalui interaksi korpus kalosum. Salah satu cara untuk memperbaiki fungsi menelan adalah dengan cara mengaktifasi reorganisasi kortek faringeal kontralateral sesuai teori peranan reorganisasi

hemisfer intak pada proses pemulihan fungsi menelan pasca stroke (Xie dkk 2022; Yang dkk, 2021; Wang dkk, 2023).

Pasien stroke sekitar 19-81% mengalami disfagia yang berupa gangguan proses makan dengan berbagai derajat gangguan, keterlambatan menelan, tersedak, batuk, hipersalivasi, terdapat sisa makanan dalam mulut, aspirasi dan gangguan pelafalan kata dan hal ini akan meningkatkan risiko pasien mengalami pneumonia aspirasi, dehidrasi dan malnutrisi sehingga membutuhkan hari rawat yang lebih panjang, prognosis yang buruk dan mortalitas yang tinggi (Xie dkk, 2022; Wang dkk, 2023). Terapi disfagia saat ini meliputi modifikasi konsistensi diet, *training* postur saat makan, latihan menelan untuk memperkuat otot-otot menelan dan koordinasi, stimulasi sensoris, terapi obat, stimulasi neuromuskular dan intervensi stimulasi noninvasif otak untuk memodulasi aktivitas otak. Adapun teknik stimulasi rTMS pada gangguan fungsi menelan berdasarkan teori model kompetisi interhemisfer dengan memakai LF (1Hz rTMS) untuk inhibisi hemisfer kontralesi dan secara model *vicariation* dengan HF (5Hz rTMS) di kontralesi atau stimulasi bilateral (*bimodal balance – recovery model*) dapat merupakan opsi tepat untuk memperbaiki fungsi menelan pada pasien stroke (Wang dkk, 2023).

Studi metanalisis yang dilakukan oleh Xie dkk 2022 menunjukkan LF-rTMS yang dilakukan di area hemisfer kontralesi menghasilkan efek moderat dibandingkan stimulasi pada ipsilesi yang menghasilkan efek rendah, sedangkan stimulasi yang dilakukan pada kedua hemisfer memiliki efek lebih baik dalam meningkatkan fungsi menelan dan mengurangi aspirasi dibandingkan kedua teknik lainnya. Hal ini disebabkan karena stimulasi bilateral dapat memicu plastisitas di kedua hemisfer sehingga dapat meningkatkan fungsi menelan dan mengurangi aspirasi dan dapat meningkatkan secara signifikan aktivitas harian pasien. Stimulasi bilateral rTMS di daerah korteks motorik faringeal dilakukan dengan menggunakan frekuensi 3 Hz, 130%MT di korteks motorik esophageal selama 10 menit, 5 kali dan dengan menggunakan frekuensi 10 Hz, 90% MT selama 10 menit, 10 kali di korteks motorik mylohyoid bilateral (Xie dkk, 2022).

Prinsip penggunaan stimulasi unilateral menganut teori inhibisi interhemisfer dimana akibat kerusakan hemisfer akan menimbulkan penurunan eksitasi di area lesi dan hemisfer sehat sehingga terjadi inhibisi berlebihan di hemisfer yang sakit yang dapat menimbulkan berbagai gangguan fungsi termasuk menelan. LF-rTMS di kontralesi menimbulkan LTD atau HF-rTMS di sisi lesi menimbulkan efek LTP sehingga terjadi keseimbangan yang dapat

menimbulkan pemulihan fungsi menelan pada pasien stroke (Xie dkk, 2022; Yang dkk, 2021)

Studi metanalisis lainnya yang dilakukan oleh Yang dkk tahun 2021 menemukan bahwa terapi rTMS di area korteks esofagus dan mylohyoid memberikan efek lebih baik dibanding terapi latihan konvensional dan tidak ditemukan perbedaan efek signifikan antara pemakaian stimulasi frekuensi rendah dan tinggi, terapi kombinasi rTMS dan terapi latihan konvensional memberikan hasil yang lebih baik sesuai dengan teori *bimodal balance recovery model* dimana proses penyembuhan fungsi menelan terjadi secara terintegrasi dari kedua korteks hemisfer (Yang dkk 2021). Hasil yang sama oleh studi Wang dkk tahun 2023 melakukan stimulasi rTMS di area 3cm anterior dan 5 cm lateral dari apeks kranium selama 5 hari perminggu selama 2 minggu memakai frekuensi 5 Hz, 100% RMT, 2 detik stimulasi-10 detik istirahat dengan 950 *pulse* di korteks motorik mylohyoid kontralesi selama 19 menit dan stimulasi lain dengan stimulasi LF memakai 1 Hz, 100% RMT, 15 detik stimulasi-2 detik istirahat dengan 1005 *pulses* pada area yang sama selama 19 menit menunjukkan hasil bahwa pada kelompok pasien dtroke dengan disfagia yang memiliki integritas traktus kortikobulbar yang baik menunjukkan hasil perbaikan fungsi menelan yang lebih baik dengan HF atau LF dibandingkan kontrol dilihat dari skor *Standardized Swallowing Assessment* (SSA), tetapi tidak ada perbedaan bermakna antara pemakaian rTMS dengan HF atau LF, juga terjadi penurunan yang bermakna skala *Penetration Aspiration Scale* (PAS), serta peningkatan bermakna skala *Dysphagia Outcome and Severity Scale* (DOSS) setelah 2 minggu terapi, tetapi pada kelompok pasien disfagia yang memiliki integritas traktus kortikobulbar yang buruk penggunaan stimulasi HF-rTMS menunjukkan perbaikan signifikan dilihat dari skor SSA dan DOSS serta penurunan signifikan skor PAS pada pasien (Wang dkk, 2023). Sedangkan studi kasus di Indonesia oleh Tammesse dkk, 2021 menunjukkan LF-rTMS 3 Hz 10 sesi selama 10 hari pada korteks esophageal bilateral memperbaiki fungsi menelan secara signifikan.

Tabel 1. Beberapa Penelitian TMS pada Pasien Stroke

Studi	Lokasi dan teknik stimulasi	Hasil
Veldema dan Gharabaghi (2022)	Stimulasi bilateral HF-rTMS pada ipsilesi dan LF-rTMS di kontralesi	Perbaikan signifikan fungsi motorik
Li dkk (2021)	Stimulasi LF-	Perbaikan

		rTMS (1 Hz, 90% <i>Motor Threshold/MT</i>) 1000 <i>pulse</i> /20 min, sekali sehari selama 5 hari, total 20 kali) di area DLPFC kontralateral	gangguan fungsi kognitif pada domain pemahaman semantik, fungsi eksekutif dan fungsi memori
Naeser (2020)	dkk	Stimulasi inhibisi di area kortikal M1 kanan menggunakan 1 Hz rTMS (1200 <i>pulses</i>) 90% MT 10 sesi selama 2 minggu di korteks frontal inferior kanan yang sehat dan area korteks motorik primer yang sehat	Perbaikan fungsi berbahasa terutama penamaan
Lopez (2019)	dkk	Stimulasi rTMS dengan frekuensi rendah 1Hz di hemisfer kanan depan (area Broca pars triangularis) dan pada girus frontal inferior	Meningkatkan produksi kata dan perbaikan fungsi penamaan dan membaca
Gholami (2021)	dkk	1 Hz rTMS 90% RMT, di area girus frontalis inferior kanan (IFG) bagian triangularis hemisfer kontralesi	Perbaikan semua modalitas bahasa selama seperti fluensi, komprehensi, penamaan dan membaca, dan komprehensi
Xie dkk (2022)		Stimulasi bilateral rTMS di daerah korteks motorik faringeal dengan frekuensi 3 Hz, 130%MT di korteks motorik	Stimulasi yang dilakukan pada kedua hemisfer memiliki efek lebih baik dalam meningkatkan fungsi menelan dan mengurangi aspirasi

		esophageal 10 menit, 5 kali dan frekuensi 10 Hz, 90% MT selama 10 menit, 10 kali di korteks mylohyoid	
Yang dkk (2021)		Terapi rTMS LF atau HF di korteks esofagus dan mylohyoid dan latihan konvensional	Perbaikan fungsi menelan lebih baik dibanding hanya terapi konvensional
Wang (2023)	dkk	rTMS di area 3cm anterior dan 5 cm lateral dari apeks kranium selama 5 hari /minggu selama 2 minggu memakai frekuensi 5 Hz, 100% RMT, 2 detik stimulasi-10 detik istirahat dengan 950 <i>pulse</i> di korteks motorik mylohyoid kontralesi selama 19 menit dan stimulasi LF memakai 1 Hz, 100% RMT, 15 detik stimulasi-2 detik istirahat dengan 1005 <i>pulses</i> pada area yang sama selama 19 menit	Perbaikan signifikan fungsi menelan
Tammesse (2021)	dkk	LF-rTMS 3 Hz 10 sesi selama 10 hari pada korteks esophageal bilateral	Perbaikan fungsi menelan

Disabilitas pada stroke terjadi akibat kerusakan otak karena neuroplastisitas terjadi perubahan aktivitas di perilesi, area sekunder, bahkan kontralateral hemisfer. Akibat stroke area otak ada yang mengalami hipofungsi dan ada yang mengalami hiperfungsi. TMS sebagai alat *non invasive* yang mampu merubah aktivitas otak ini dan menciptakan keseimbangan antara berbagai area ini, dan terbukti mempunyai efek memuaskan terhadap perbaikan luaran defisit neurologis pasca stroke, dan sebagai terapi komplementer yang menjanjikan di masa depan.

Acknowledgements

Book Antiqua 11pt Bold, Space 1, Justify

Place acknowledgments, including information on grants received, before the references, in a separate section, and not as a footnote on the title page.

Book Antiqua 10pt, Space 1, Justify

Daftar Pustaka

- Chervyakov, A.V., Chernyavsky, A.Y., Sinitsyn, D.O., Piradov, M.A. 2015. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 303. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2015.00303/full>
- Gholami, M., Pourbaghi, N., Taghvatalab, S. 2021. A meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on aphasia rehabilitation in stroke patients. *Neurology Asia*, 26(3), 491 - 500. [https://www.neurology-asia.org/articles/neuroasia-2021-26\(3\)-491](https://www.neurology-asia.org/articles/neuroasia-2021-26(3)-491)
- Kuriakose, D. & Xiao, Z. 2020. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives *Int. J. Mol. Sci.* 21(20), 07609. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/20/7609>
- Lenz, M., Galanis, C., Dahlhaus, F.M., Opitz, A., Wierenga, C.J. 2016. Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses. *Nature Communications*, 7, 10020. <https://www.nature.com/naturecommunications>
- Li, H. Ma, J. Zhang, J., Shi, W.Y., Mei, HN., Xing, Y. 2021. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Thyroid Hormones Level and Cognition in the Recovery Stage of Stroke Patients

Simpulan

- with Cognitive Dysfunction. *Med Sci Monit*, 27, e931914. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686649/>
6. Li, Y., Lli L., Pan, W. 2019. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Hippocampal Structural Synaptic Plasticity in Rats. *Physiol. Res*, 68, 99-105. https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/68/68_99
 7. Li, W., Wen, Q., Han, Y.X., Hu, AL., Wu, Q., dkk. 2022. Improvement of poststroke cognitive impairment by intermittent theta bursts: A double-blind randomized controlled trial. *Wiley online library journal*, 1-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9226849/pdf/BRB3-12-e2569>
 8. Lopez-Romero, L.A., Riano-Carreno, D.M., Pachon-Poveda, M.Y., Mendoza-Sanchez, J.A., Leon-Vargas, Y.K., dkk. 2019. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in patients with non-fluent aphasia, following an ischaemic stroke. A controlled, randomised and double-blind clinical trial. *Rev. Neurol*, 68, 241-249. <https://europepmc.org/article/med/30855708>
 9. Naeser, M.A., Martin, P.I., Treglia, E., Ho, M., Kaplan, E. 2020. Research with rTMS in the treatment of aphasia. *Restor Neurol Neurosci*. 28(4), 511-529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3682778/pdf/nihms-462034>
 10. Starosta, M., Cicho, N., Saluk-Bijak, J. 2022. Benefits from Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Post-Stroke Rehabilitation. *J. Clin. Med*, 11, 2149. <https://doi.org/10.3390/jcm11082149>
 11. Tammase, J., Bintang, A.K., Basri, M.I., Ahwal, A., Rauf, M.H. 2023. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as Non-Invasive Therapeutic for PostStroke Dysphagia: A Case Report. *Nusantara Medical Science J*. 8(1), 47-53. <https://journal.unhas.ac.id/index.php/jmednus/article/view/27392/10330>
 12. Tiksnadi, A. 2015. Laporan kasus: Perbaikan Afasia pada Stroke Subkortikal rTMS. *Neurona*, 3(1).
 13. Veldema, J., Gharabaghi, A. 2022. Non-invasive brain stimulation for improving gait, balance, and lower limbs motor function in stroke. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 19, 84. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9351139/pdf/12984_2022_Article_1062
 14. Wang, Y., Xu, N., Wang, R., Zai, W. 2022. Systematic Review and Network Meta-analysis of Effects of Noninvasive Brain Stimulation on Post-Stroke Cognitive Impairment. *Front.Neurosci*, 16, 1082383. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686649>
 15. Wang, L., Wang, F., Lin, Y., Guo, X., Wang, J., dkk. 2023. Treatment of Post-Stroke Dysphagia with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Based on the Bimodal Balance Recovery Model: A Pilot Study. *Integr. Neurosci*, 22(3), 53. <https://www.imrpess.com/journal/JIN/22/3/10.31083/jjin2203053/htm>
 16. Xie, Y.L, Wang, S., Jia, J.M., Xie, Y.H., Chen, X., dkk. 2021. Transcranial Magnetic Stimulation for Improving Dysphagia After Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 85421. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.769848/full>
 17. Yang, W., Cao, X., Zhang, X., Wang, X., Li, X., dkk. 2021. The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Dysphagia After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neuroscienc*, 15, 769848. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.769848/full>