

Terapi *Noninvasive Brain Stimulation* rTMS (*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) Pada Pasien Penyakit Parkinson

Ayu Susilawati¹, Herpan Syafii Harahap¹, Jumraini Tammasse²

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

² Departemen Neurologi, FK Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v14i3.6314>

Article Info

Received : February 19, 2025

Revised : June 30, 2025

Accepted : August 7, 2025

Abstrak:

Penyakit Parkinson (PD) adalah gangguan neurodegeneratif progresif yang ditandai dengan berkurangnya neuron dopaminergik pada sirkuit ganglia basalis dan adanya akumulasi sel Lewy bodies yang mengandung synuclein, menyebabkan gejala motorik dan non motorik yang menurunkan kualitas hidup penderitanya. *Repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS), sebuah metode stimulasi otak non invasif, dianggap dapat menjadi terapi tambahan untuk meningkatkan fungsi neurologis pada penyakit Parkinson. Artikel telaah ini membahas efek terapeutik rTMS pada PD, yang berfokus pada mekanisme kerja, dan luaran untuk gejala motorik, non motorik, dan kognitif. Metode pengumpulan data melalui website dengan mengetikkan kata TMS dan Parkinson. Informasi diambil dari beberapa studi, mencakup meta analisis dan telah sistematis yang dipublikasi dalam tiga tahun terakhir, meneliti aplikasi rTMS ke beberapa area target kortikal termasuk kortek motorik primer (M1), *the supplementary motor cortex* (SMA), dan *dorsolateral prefrontal cortex* (DLPFC). rTMS memberikan hasil yang menjanjikan dalam memperbaiki gejala motorik, dengan stimulasi frekuensi tinggi M1, M1 bilateral, DLPFC bilateral, atau M1+DLPFC, secara signifikan mengurangi skor UPDRS-III. Untuk gejala non motorik, rTMS frekuensi tinggi ke korteks parietal memperbaiki kualitas tidur dan depresi pada pasien, dan rTMS pada DLPFC secara signifikan menurunkan skor depresi. Namun, untuk efek pada fungsi kognitif, khususnya untuk domain selain fungsi eksekutif masih memberikan hasil yang kurang konsisten dan tidak signifikan secara statistik. rTMS 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. Studi menunjukkan rTMS memberikan perbaikan gejala motorik dan non motor pada penyakit Parkinson. Sehingga rTMS dapat menjadi pertimbangan terapi tambahan pada penyakit Parkinson.

Kata kunci: penyakit parkinson; motorik; kognitif; non motorik; *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS)

Citation: Susilawati, A., . (2025). Terapi Noninvasive Brain Stimulation rTMS (*Repetitive Transmagnetic Stimulation*) Pada Pasien Penyakit Parkinson. *Jurnal Kedokteran Unram*, 14 (3), 100-107. DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v14i3.6314>

Pendahuluan

Penyakit Parkinson (PD) merupakan penyakit neurodegeneratif yang progresif yang berkembang secara perlahan. Penyakit ini mengenai 6 juta penduduk

dunia, pada usia >50 th memiliki prevalensi lebih tinggi sekitar 4% dan insidennya meningkat sesuai pertambahan usia dan paparan polusi udara. (Braak dkk, 2023; Li dkk, 2022).

Email: ayusuilawati8@gmail.com (*Corresponding Author)

Copyright © (2024) The Author(s).

This article is distributed under a [Lisensi Creative Commons Atribusi 4.0 Internasional](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

Gejala penyakit ini berupa gejala motorik dan non motorik seperti tremor anggota gerak yang terjadi pada saat istirahat, rigiditas, bradikinesia, instabilitas postural, depresi, gangguan tidur di siang dan malam hari, gangguan fungsi dan proses emosional seperti depresi, apatis, disfungsi visual dan disfungsi otonom kardiovaskular. Hal ini akan mempengaruhi aktivitas dan menjadi beban sosial dan keluarga akibat komplikasi yang menyertainya seperti diskinesia dan fluktuasi motorik. (Dong dkk, 2023)

Tata laksana penyakit saat ini hanya bersifat simptomatik dan tidak ada terapi farmakologios yang dapat memodifikasi progresivitas penyakit ini. Berbagai pilihan terapi saat ini yang banyak digunakan adalah terapi dopaminergik, sedangkan terapi pembedahan *Deep-brain stimulation* bagi pasien dengan tremor refrakter obat dapat dilakukan pada kurang dari 5% pasien PD (Dong dkk, 2023).

Kelainan patologis yang diduga berkaitan dengan penyakit Parkinson adalah berkurangnya neuron dopaminergik pada sirkuit ganglia basalis dan adanya akumulasi sel *Lewy bodies* yang mengandung *synuclein* (Braak dkk, 2023; Li dkk, 2022).

Menurunnya neuron dopaminergik secara progresif pada PD terutama di area substantia nigra pars compacta yang menimbulkan gangguan sirkuit basal ganglia mempengaruhi fungsi sirkuit motorik kortiko-basal ganglia-talamokortikal. Adanya inhibisi berlebihan proyeksi talamokortikal ke berbagai target kortikal termasuk kortek motorik primer (M1), *the supplementary motor cortex* (SMA), dan *dorsolateral prefrontal cortex* (DLPFC). Aktivitas neuron abnormal di area korteks ini telah dipelajari dengan studi pencitraan pada pasien parkinson (Li dkk 2022; Zhang dkk 2022; Abdelkader dkk, 2023).

Luaran aktivitas area motorik primer (M1) dipengaruhi oleh area motorik non primer seperti korteks premotor ventral dan dorsal, *supplementary motor area*, dan area non motorik (seperti korteks cinguli). Keterlibatan area motorik pada demensia terjadi akibat perubahan sekunder area motorik akibat perubahan struktur oleh penyakit atau akibat tidak langsung mekanisme *remodeling plastisitas* (Fisicaro dkk, 2020).

TMS (*transcranial magnetic stimulation*) merupakan salah satu pilihan terapi yang menjanjikan saat ini. Mengingat terapi farmakologis saat ini tidak dapat memodifikasi progresivitas penyakit dan memiliki efek samping seperti mual, dyskinesia, fluktuasi motorik, mengantuk berlebihan di siang hari, postural hipotensi dan halusinasi (Conte dkk, 2025). TMS melakukan teknis stimulasi langsung pada area otak yang berhubungan dengan gangguan Parkinson misalnya di area motorik pada Parkinson dengan gejala motorik dominan atau gejala non motor Parkinson di

area DLPFC (*dorsolateral prefrontal cortex*). Karena Studi TMS pada penyakit Parkinson menunjukkan terjadi ketidakseimbangan eksitabilitas area M1 ke arah penurunan inhibisi khususnya penurunan *short-interval intracortical inhibition* (SICI), yang terukur dengan transmisi *gamma aminobutyric acid A* (GABA-A) (Fisicaro dkk, 2020). Melalui intervensi langsung di daerah ini akan menimbulkan stimulasi neuron di area tersebut sehingga memicu plastisitas dan menimbulkan luaran klinis yang lebih baik. Studi oleh Zhang dkk (2022) menunjukan intervensi rTMS dengan parameter yang sesuai menimbulkan efek positif perbaikan gejala motorik dan efek seperti anti depresi pada *Parkinson disease* dan terapi ini dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada penyakit Parkinson dengan gejala motorik.

Dalam artikel ini akan dibahas efek dari rTMS pada PD beserta mekanisme kerja dan luaran yang didapat, baik untuk gejala motorik, non motorik dan kognitif.

Transcranial magnetic stimulation (TMS)

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), salah satu stimulasi otak non invasif memiliki efek neuromodulasi dengan menggunakan koil yang diletakkan paralel di atas kulit kepala untuk menginduksi medan magnet yang bisa melewati scalp dan tulang kepala sehingga menimbulkan aliran listrik sirkular dan terjadi perubahan eksitabilitas korteks sesuai frekuensi yang digunakan sehingga menyebabkan depolarisasi aksonal dan aktivasi jalur kortikal. Stimulus yang digunakan memakai impuls dengan ambang terendah (*threshold*). *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. Durasi stimulasi yang lebih panjang akan menginduksi efek lebih lama. Ada beberapa area stimulasi yang sering digunakan pada pasien Parkinson dengan gejala motorik seperti korteks motorik primer (M1), *dorsolateral prefrontal cortex* (DLPFC), *supplementary motor area* (SMA) dan serebelum. Koil yang diletakkan di area korteks motorik primer (M1) akan memicu aliran posterioanterior menimbulkan stimulasi tidak langsung pada traktus piramidalis melalui eksitasi interneuron. Terapi rTMS dapat juga dipertimbangkan sebagai terapi potensial PD dengan gejala non motor seperti depresi (Starosta dkk, 2022; Wang dkk, 2023; Zhang dkk, 2022). Efek samping yang sering ditemukan pada terapi TMS berupa: sakit kepala, *dizziness*, nyeri di area stimulasi dan tinitus (Xie dkk, 2022).

Mekanisme kerja TMS

Repetitive transcranial magnetic 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 sehingga 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 glutamatergik, *gamma-aminobutyric acid* (GABA)-ergik dan kolinergik pada sirkuit kortikal sehingga memperbaiki gangguan kognitif dan pergerakan serta meregulasi plastisitas sinap untuk memperbaiki luaran klinis. rTMS juga dapat menimbulkan eksitasi pada korteks serebri di area stimulasi dan memicu area fungsional otak di sekitarnya yang berhubungan, sehingga dapat menghambat plastisitas kortikal maladaptif dan memperbaiki aktivitas kortikal adaptif untuk memicu neurorestorasi neurologis pada pasien stroke (Yang dkk 2021; Fisicaro dkk; 2020).

Efek rTMS pada Penyakit Parkinson

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 (Li dkk, 2022). Efek TMS pada gangguan gerak meningkatkan eksitabilitas kortikal pada tahap akhir luaran motorik dan modulasinya dengan merubah aktivitas ganglia basalis. Pada studi pencitraan penyakit Parkinson terjadi degenerasi relatif invasi dopaminergik direk di area M1 pada tahap awal penyakit dan penurunan lokal metabolismenya (Fisicaro dkk, 2020). Pada studi TMS terdapat ketidakseimbangan antara eksitabilitas M1 dan penurunan inhibisi, penurunan *short-interval intracortical inhibition* (SICI), yang diukur dari transmisi reseptor GABA-

A diperkirakan akibat gangguan aktivitas inhibisi intrakortikal (Fisicaro dkk, 2020). Korteks motorik primer dipertimbangkan sebagai lokasi neuromodulasi untuk menstimulasi penurunan penggerak talamokortikal. rTMS di korteks prefrontal menginduksi pelepasan dopamin endogen di nukleus kaudatus ipsilateral (Abdelkader dkk, 2023).

Fungsi motorik

Bukti menunjukkan daerah otak *supplementary motor area* (SMA) berperan penting pada patogenesis gangguan motorik *freezing of gait* (FOG) pada pasien Parkinson dan merupakan target area potensial stimulasi rTMS (Mi dkk, 2020). rTMS di area SMA dilakukan 10 sesi selama 2 minggu 1 sesi/hari selama 5 hari, tiap sesi 5-detik *burst* 10-Hz rTMS diulang tiap menit selama 20 kali (total, 1000 pulses, durasi 20 menit) dengan 4 minggu *follow-up* menunjukkan penurunan FOG score dan peningkatan skor MDS-UPDRS III dan variabel gait secara signifikan (MI dkk, 2020)

Selama pergerakan normal secara aktif dan pasif pada pemeriksaan PET(*positron emission tomography*) scan terjadi peningkatan aliran darah sereberal pada korteks motorik dan sensorik primer, serta korteks asosiasi motorik, studi lain juga menunjukkan 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 selama mempertahankan keseimbangan sehingga ini dapat digunakan sebagai target stimulasi otak juga untuk meningkatkan performa motorik pada Parkinson (Veldema dan Gharabaghi, 2022). Studi oleh Abdelkader dkk, 2023 menggunakan rTMS dengan intensitas stimulasi 120% RMT 5 Hz; 10 detik *on* dan 1 detik *off* dengan 2000 *pulses* persesi; durasi total 15 menit persesi selama 10 hari di korteks motorik primer tampak terjadi perubahan signifikan skor UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) 3 dan skor UPDRS secara keseluruhan (1,2,3 dibandingkan presesi) dengan kontrol. Hal ini disebabkan karena rTMS dapat merangsang pelepasan dopamin di korteks frontal dan striatum serta peningkatan level dopamin serum setelah 6 sesi tiap hari dengan *high-frequency* rTMS di korteks motorik bilateral area tangan dan kaki (Abdelkader dkk, 2023). Studi oleh Dong dkk, 2023 pada 36 studi dan 1122 subyek menunjukkan

stimulasi frekuensi tinggi TMS memperbaiki gejala motorik pada pasien PD di area M1 bilateral, DLPFC bilateral, dan M1+DLPFC menurunkan skor UPDRS-III secara signifikan dibanding sham dan stimulasi frekuensi tinggi di area M1 dan DLPFC memiliki efek lebih signifikan dibanding parameter lain dan nilai SCURA (*surface under the cumulative ranking curve*) tertinggi. Hal ini disebabkan karena area M1 merupakan area otak penting untuk memulai gerakan volunter dan berinteraksi dengan area basal ganglia melalui jalur langsung dan tidak langsung. Bersamaan dengan eksitabilitas di M1 dapat berefek juga terhadap inervasi dopaminergik di *midbrain*. Sedangkan studi metanalisis oleh Zhang dkk (2022) pada 14 studi dengan 381 pasien dengan stimulasi rTMS di area korteks motorik primer (M1) memberikan perbaikan fungsi motorik dengan ukuran efek pada skala skor motorik MDS-UPDRS-III dan UPDRS-III 0.51 ($P < 0.0001$), rerata perubahan skor skala motorik pada kelompok rTMS 4,61 menunjukkan perbedaan klinis moderat dan kedua skala ini tidak heterogen menunjukkan kedua skala ini tidak menimbulkan deviasi yang bermakna ($I^2 = 29\%$). Perbaikan signifikan juga nampak pada stimulasi baik unilateral maupun bilateral

Fungsi kognitif

Fungsi kognitif dilayani oleh sirkuit serebral dan serebelar khusus. TMS diaplikasikan di korteks serebri dan mempengaruhi sebagian besar lapisan luar otak, sedangkan sirkuit kognitif terletak di area midbrain dan struktur yang lebih dalam seperti sirkuit serebelar, girus cinguli dan hipokampus sehingga mungkin kurang sensitif dan responsif terhadap stimulasi NIBS. Area dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) terletak di bagian lateral otak, dekat dengan area sirkuit kognitif sehingga stimulasi NIBS di lokasi DLPFC dapat memperbaiki fungsi kognitif berupa *working memory*. Studi metanalisis oleh Begemann dkk (2020) menunjukkan efek perbaikan terhadap *working memory* tetapi tidak signifikan pada rerata usia lebih tua, tidak lebih superior terhadap fungsi eksekutif, *processing speed verbal fluency*, dibanding sham, dan tidak ada efek positif pada *verbal learning*. Hal ini karena sirkuit *working memory* tidak mudah dicapai oleh stimulus NIBS (Begemann dkk, 2020). Terapi rTMS memperbaiki fungsi kognitif secara umum dan fungsi eksekutif secara signifikan tetapi tidak fungsi domain kognitif lainnya, stimulasi di daerah DLPFC memberikan hasil lebih signifikan pada fungsi eksekutif dibanding stimulasi di

frontal terutama multiple sesi dibanding *single* sesi. Efek positif signifikan rTMS, menunjukkan efek rTMS pada pasien berhubungan dengan perbaikan *task-specific cognitive*. Stimulasi *high frequency* rTMS di area DLPFC multiple sesi memberikan performa fungsi eksekutif signifikan lebih baik pada pasien PD tidak pada domain yang lain (Jiang dkk, 2020). Korteks prefrontal memainkan peranan penting pada jalur proses kognitif, DLPFC berperan pada kontrol inhibisi, performance monitoring performa, *action selection*, *reward learning*, juga dapat memodulasi pelepasan dopamin di striatum. Koneksi intrakortikal antara DLPFC dan M1 dapat melepaskan stimulus inhibisi penting untuk performa luaran motorik. Gangguan konektivitas antara korteks prefrontal, PMC dan SMA berhubungan dengan bradikinesia dan beberapa studi menunjukkan aktivitas DLPFC menurun pada Parkinson (Dong dkk, 2023). Studi oleh Zhang dkk tahun 2022 pada 3 studi dengan 112 pasien dengan stimulasi rTMS memakai skala kognitif (MMSE, MoCA, DRS-2) dengan efek ukuran -0.11 (95% CI, -0.57 to 0.35; $p=0,64$) menunjukkan hasil yang tidak signifikan.

Gejala non motor

Patofisiologi PD dimulai di batang otak dan menimbulkan degenerasi neuronal di bagian midbrain pada sistem dopaminergik, serotonergik dan kolinergik yang akan mempengaruhi formasio retikularis yang terlibat pada kontrol tidur dan bangun. Diperkirakan setelah usia 30 tahun terjadi penurunan perlahan aktivitas gelombang tidur lambat. Aktivitas gelombang tidur lambat diperkirakan sebagai tanda kepadatan sinap atau kekuatan sinap kortikal, dan gelombang tidur lambat pada orang tua berhubungan dengan proses neurodegeneratif. Pembersihan *glymphatic* yang buruk, stress retikulum endoplasmik, termasuk sistem penghantar dan deoksigenasi otak nokturnal semua merupakan tanda patofisiologi penyakit neurodegeneratif yang terjadi pada usia tua dan menjadi faktor yang berpengaruh pada masalah tidur pada pasien PD usia tua. Level dopamin meningkat setelah sleep deprivasi pada otak individu sehat sebagai mekanisme kompensasi. Disfungsi dopaminergik berhubungan dengan patologi penyakit. Pada penyakit Parkinson, kapasitas penyesuaian terhadap konsekuensi *sleep deprivation* terganggu, sehingga meningkatkan risiko beratnya depresi. Efek terapi rTMS di area korteks parietal mengakibatkan modulasi area subkortikal yang mengatur regulasi tidur dan aksis hipotalamus-

pituitari yang terlibat pada regulasi tidur. Stimulasi rTMS di area kortikal dapat memicu pelepasan dopamin dan melatonin pineal, meningkatkan level serotonin otak dan noradrenalin, GABA serum, yang merupakan neurotransmitter penting pada siklus tidur bangun untuk kualitas tidur yang lebih baik dan mengurangi mengantuk di siang hari. Studi oleh Shaheen dkk (2023) menunjukkan *high-frequency* (HF) rTMS di korteks parietal meningkatkan tidur dalam, efisiensi tidur dan menurunkan rerata durasi terbangun di malam hari. Stimulasi rTMS di korteks parietal bilateral (10 mm posterior M1) dengan 100% motor *threshold* 12 sesi/hari, tiap sesi 1000 *pulses* dengan frekuensi 10 Hz, terbagi menjadi 20 *train*, selama 10 detik dengan 50 detik intertrain interval. Hasil penelitian menunjukkan pasien memiliki kualitas tidur lebih baik, perbaikan skor depresi dan perbaikan beratnya gejala motorik segera dan 1 bulan setelah sesi dibandingkan awal.

Studi oleh Zhang dkk (2022) menunjukkan stimulasi TMS pada 202 pasien PD dengan depresi setelah diberikan stimulasi rTMS di DLPFC menunjukkan perubahan signifikan skala skor depresi 0,42 ($p=0,004$) (BDI, HDRS, dan MADRS) dan hasil tidak heterogen ($I^2=25\%$) meskipun ukuran efek kecil (0,42; 95% CI, 0,13 - 0,70; $p=0,004$).

Beberapa studi yang dilakukan di area yang berbeda seperti oleh MI tahun 2020 di area SMA menunjukkan peningkatan skor MDS-UPDRS III dan variabel gait secara signifikan dan studi oleh Abdelkader dkk (2023) dan Zhang (2020) menunjukkan stimulasi di area motorik perubahan signifikan skor UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) 3 dan skor UPDRS secara keseluruhan dibandingkan kontrol. Sedangkan studi oleh Dong dkk (2023) menunjukkan stimulasi di area M1 bilateral, DLPFC bilateral, dan M1+DLPFC menurunkan skor UPDRS-III secara signifikan dibanding sham. Hal ini disebabkan karena area motorik merupakan area otak penting untuk memulai gerakan volunter dan berinteraksi dengan area basal ganglia melalui jalur langsung dan tidak langsung (Zhang dkk, 2022). Studi oleh Begemann dkk (2020) dengan stimulasi di DLPFC menunjukkan efek perbaikan terhadap *working memory* dan studi pada Jiang dkk (2020) menunjukkan stimulasi di area ini juga menunjukkan

hasil yang signifikan pada fungsi eksekutif. Hal ini disebabkan korteks prefrontal.

Perbaikan gejala non motor PD tampak pada studi oleh Shaheen dkk (2023) dengan stimulasi di korteks parietal dapat kualitas tidur dan menurunkan rerata durasi terbangun di malam hari serta perbaikan gejala depresi pasien. Hal ini disebabkan karena stimulasi area korteks parietal memodulasi area subkortikal yang mengatur regulasi tidur dan aksis hipotalamus-pituitari yang terlibat pada regulasi tidur. Hasil studi oleh Zhang dkk (2022) menunjukkan stimulasi di DLPFC menimbulkan perubahan signifikan skala skor depresi. Hal ini mungkin disebabkan adanya penguatan konektivitas area DLPFC dan insula anterior yang ditemukan menurun pada pasien depresi (Fu dkk, 2021).

Tabel 1. Hasil Penelitian

No	Studi	Hasil
1.	Studi oleh MI dkk, 2020 Bukti menunjukkan daerah otak supplementary motor area (SMA) berperan penting pada patogenesis gangguan motorik freezing of gait (FOG) pada pasien Parkinson dan merupakan target area potensial stimulasi rTMS (Mi dkk, 2020). rTMS di area SMA dilakukan 10 sesi selama 2 minggu 1 sesi/hari selama 5 hari, tiap sesi 5-detik burst 10-Hz rTMS diulang tiap menit selama 20 kali (total, 1000 pulses, durasi 20 menit) dengan 4 minggu follow-up	penurunan FOGQ score dan peningkatan skor MDS-UPDRS III dan variabel gait secara signifikan
2.	Studi oleh Abdelkader dkk,	perubahan signifikan skor

	2023 menggunakan rTMS dengan intensitas stimulasi 120% RMT 5 Hz; 10 detik on dan 1 detik off dengan 2000 pulses persesi; durasi total 15 menit persesi selama 10 hari di korteks motorik primer	UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) 3 dan skor UPDRS secara keseluruhan (1,2,3 dibandingkan presesi) dengan kontrol.	
3	Studi oleh Dong dkk, 2023 pada 36 studi dan 1122 subyek menunjukkan stimulasi frekuensi tinggi TMS (>1 Hz) area M1 bilateral, DLPFC bilateral, dan M1+DLPFC	menurunkan skor UPDRS-III secara signifikan dibanding sham dan stimulasi frekuensi tinggi di area M1 dan DLPFC memiliki efek lebih signifikan dibanding parameter lain dan nilai SCURA (<i>surface under the cumulative ranking curve</i>) tertinggi.	
4	Studi oleh Zhang dkk 2022 pada 3 studi dengan 112 pasien dengan stimulasi rTMS memakai skala kognitif (MMSE, MoCA, DRS-2)	menunjukkan hasil yang tidak signifikan pada perbaikan fungsi kognitif	
5	Studi oleh Shaheen dkk 2023 menunjukkan <i>high-frequency</i> (HF) rTMS di korteks parietal meningkatkan tidur dalam, efisiensi tidur dan menurunkan	pasien memiliki kualitas tidur lebih baik, perbaikan skor depresi dan perbaikan beratnya gejala motorik segera dan 1 bulan setelah sesi	

	rerata durasi terbangun di malam hari. Stimulasi rTMS di korteks parietal bilateral (10 mm posterior M1) dengan 100% motor threshold 12 sesi/hari, tiap sesi 1000 pulses dengan frekuensi 10 Hz, terbagi menjadi 20 train, selama 10 detik dengan 50 detik intertrain interval	dibandingkan awal.	
6	Studi oleh Zhang dkk, 2022 menunjukkan stimulasi TMS pada 202 pasien PD dengan depresi setelah diberikan stimulasi rTMS di DLPFC menunjukkan perubahan signifikan skala skor depresi 0,42 ($p=0,004$) (BDI, HDRS, dan MADRS) dan hasil tidak heterogen ($I^2=25\%$) meskipun ukuran efek kecil (0,42; 95% CI, 0,13 – 0,70; $p=0,004$)	menunjukkan perubahan signifikan skala skor depresi (BDI, HDRS, dan MADRS) meskipun ukuran efek kecil	

Simpulan

Penyakit Parkinson (PD) merupakan penyakit neurodegeneratif yang progresif yang berkembang secara perlahan akibat berkurangnya neuron dopaminergik pada sirkuit ganglia basalis dan adanya akumulasi sel Lewy bodies yang mengandung synuclein. Gejala penyakit ini berupa gejala motorik dan non motorik seperti tremor anggota gerak yang terjadi pada saat istirahat,

rigiditas, bradikinesia, instabilitas postural, depresi, gangguan tidur di siang dan malam hari, gangguan fungsi dan proses emosional seperti depresi, apatis, disfungsi visual dan disfungsi otonom kardiovaskular.

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 (Li dkk, 2022). Efek TMS pada gangguan gerak meningkatkan eksitabilitas kortikal pada tahap akhir luaran motorik dan modulasinya dengan merubah aktivitas ganglia basalis. rTMS didapatkan memberikan hasil yang menjanjikan dalam memperbaiki gejala motorik, fungsi kognitif terutama *working memory* dan fungsi eksekutif serta memperbaiki gejala non motor Parkinson seperti gangguan tidur dan gejala depresi sehingga terapi rTMS dapat menjadi pertimbangan pilihan terapi maupun terapi tambahan non farmakologis pada penyakit Parkinson.

Acknowledgements

-

Daftar Pustaka

1. Dong, K., Zhu, X., Xia, W., Gan, C., Yulu Luo, Y., Jiang, M, dkk. (2023). Comparative Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation on Different Targets in Parkinson's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. *Front. Aging Neurosci.* 14:1073310.
2. Li, R., He, Y., Qin, W., Zhang, Z., Su, J., Guan, Q. (2022). Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2022, Vol. 36(7) 395-404
3. Zhang, W., Deng, B., Xie, F., Zhou, H., Guo, J., Sim, A. dkk. (2022). Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *EClinicalMedicine*, 2022;52: 101589 <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2822%2900319-4>
4. Mi, T., Garg, S., Ba, F., Liu, A., Liang, P., Gao, L., dkk. (2020). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Parkinson's Freezing of Gait via Normalizing Brain Connectivity. *npj Parkinson's Disease* (2020) 6:16; <https://doi.org/10.1038/s41531-020-0118-0>
5. Fisicaro, F., Lanza, G., Cantone, M., Ferri, R., Pennisi, G., Nicoletti, A., dkk. (2020). Clinical and Electrophysiological Hints to TMS in de novo Patients with Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy. *J. Pers. Med.* 2020, 10, 274
6. Abdelkadera, M.M., Solimana, W.T., Ismaila, M.M., Solimana, B.B.S., Elhussieny, A. (2023). Evaluation of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Role in Improving Motor and Non-motor Manifestations of Parkinson's Disease in Minia University Hospital. *SVU-IJMS*, 6(2):568-578
7. Begemann, M.J., Brand, B.A., Ćurčić-Blake, B., Aleman, A., Sommer, I.E. (2020). Efficacy of Non-invasive Brain Stimulation on Cognitive Functioning in Brain Disorders: A Meta-analysis. *Psychological Medicine*, 50, 2465-2486. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33070785/>
8. Jiang, Y., Guo, Z., McClure, M.A., He, L., Mu, Q. (2020). Effect of rTMS on Parkinson's Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-analysis. Jiang et al. *BMC Neurology* (2020) 20:377 <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01953-4>
9. Shaheen, H.A., Gomaa, M., Maarouf, M.M., Daker, L.I. (2023). Exploring the Effect of Transcranial Magnetic Stimulation on Quality of Sleep in Parkinson's Disease. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* (2023) 59:173. <https://ejnnpn.springeropen.com/articles/10.1186/s41983-023-00771-y>
10. Dong, K., Zhu, X., Xiao, W., Gan, C., Luo, Y., Jiang, M., Liu, H., Chen, X. (2023). Comparative Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation on Different Targets in Parkinson's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. *Front. Aging Neurosci.* 14:1073310. doi: 10.3389/fnagi.2022.1073310
11. Fu, Y., Long, Z., Luo, Q., Xu, Z., Xiang, Y. (2021). Functional and Structural Connectivity Between the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex and Insula Could Predict the Antidepressant

Effects of Repetitive Transcranial Magnetic
Stimulation. Front. Neurosci.15:645936