

# Efektivitas *repetitive transcranial magnetic stimulation* terhadap perbaikan afasia *nonfluent* pasca stroke infark

## *Effectivity of repetitive transcranial magnetic stimulation on the improvement of post infarction stroke patients with nonfluent aphasia*

Rissa Nurlaila\*, Astuti\*\*, Indarwati Setyaningsih\*\*

\*KSM Saraf, RSUD Ciamis, Jawa Barat

\*\*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

---

### ABSTRACT

Keywords:  
*rTMS,*  
*aphasia,*  
*infarction stroke,*  
*TADIR*

*Aphasia is one of the most common consequences of stroke, approximately 21-38% of stroke patients have aphasia. The recovery of aphasia after stroke depends significantly on the level of neuroplasticity after brain damage. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive and safe method used to induce or improve the neuroplasticity of brain cells. The aim of this study was to investigate the effectivity of 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) conducted 10 times over the Broca's area for improving TADIR score in post-stroke patients with nonfluent aphasia. This study was quasi-experimental with 24 patients with nonfluent aphasia (onset less than 6 months) after first-ever infarction stroke. They were divided into two groups. The rTMS group consisted of 12 subjects receiving 5Hz rTMS therapy (10 sessions, 5 consecutive days in 2 weeks), standard therapy, and cognitive stimulation. The control group with 12 subjects received standard therapy and cognitive stimulation. The outcome was assessed by TADIR score for the fluency, naming, comprehension, and repetitive component. Mann-Whitney analysis was performed to compare TADIR baseline score changes immediately at 2 and 6 weeks after experimental treatment both in rTMS and control groups. The results of analysis, although both groups improved their fluency, naming, comprehension, and repetition abilities after treatment, there were significant differences between the rTMS and control groups in comprehension and naming ( $p < 0.05$ ) abilities at 2 weeks after experimental treatment. Based on this study 5 Hz rTMS therapy of 10 sessions in Broca's area are effective to nonfluent aphasia improvement particularly on short-term naming and comprehension components according to TADIR score.*

---

### ABSTRAK

Kata kunci:  
*rTMS,*  
*aphasia,*  
*stroke infark,*  
*TADIR*

*Stroke dapat menyebabkan afasia, diperkirakan sekitar 21%-38% pasien stroke akut mengalami afasia. Pemulihan afasia setelah stroke tergantung secara signifikan pada tingkat neuroplastisitas setelah terjadinya kerusakan otak. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) merupakan metode non-invasif yang aman digunakan untuk menginduksi atau meningkatkan perubahan neuroplastisitas sel otak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian rTMS frekuensi 5Hz sebanyak 10 sesi di area Broca terhadap perbaikan afasia nonfluent pasca stroke infark yang dinilai dengan peningkatan skor TADIR. Penelitian menggunakan rancangan kuasi eksperimental dengan subjek penelitian berjumlah 24 pasien dengan afasia pasca stroke infark pertama awitan kurang dari 6 bulan. Kelompok rTMS terdiri dari 12 subjek yang mendapat terapi repetitive TMS 5Hz (10 sesi, 5 hari berturut-turut selama 2 minggu), terapi standar, dan stimulasi kognitif. Kelompok kontrol dengan 12 subjek mendapat terapi standar dan stimulasi kognitif. Outcome penelitian dinilai dengan skor TADIR untuk komponen menyebut, menamai, pemahaman, dan meniru. Dilakukan analisis Mann-Whitney untuk membandingkan perubahan skor TADIR, setelah pemberian terapi pada minggu ke-2 dan ke-6 antara kelompok rTMS dan kontrol. Dari hasil analisis pada kedua kelompok didapatkan peningkatan kemampuan menyebut, menamai, pemahaman, dan meniru setelah pemberian terapi. Namun demikian, perbedaan yang signifikan hanya pada kemampuan pemahaman dan menamai ( $p < 0,05$ ) setelah 2 minggu pemberian terapi. Berdasarkan penelitian ini, terapi rTMS frekuensi 5Hz sebanyak 10 sesi di area broca efektif untuk perbaikan afasia nonfluent terutama pada komponen fungsi penamaan dan pemahaman jangka pendek yang dinilai dari skor TADIR.*

---

Correspondence:  
rissa.nurlaila@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Gangguan berbahasa atau yang biasa disebut dengan afasia merupakan salah satu gejala akibat stroke. Afasia secara substansial mempengaruhi kualitas hidup pasien dengan penurunan yang signifikan dari komponen mental dan fisik.<sup>1</sup> Diperkirakan sekitar 21%-38% pasien stroke akut dapat mengalami afasia.<sup>2</sup>

Proses pemulihan pada afasia cenderung memakan waktu yang lama.<sup>3</sup> Pada umumnya pasien yang mengalami afasia dalam periode stroke akut menunjukkan adanya pemulihan spontan terutama selama 2-3 bulan pertama setelah awitan stroke.<sup>4</sup> Beberapa penelitian tentang afasia menunjukkan hanya 38% penderita afasia yang mengalami resolusi pada 7 hari pertama pasca stroke.<sup>3</sup> Perbaikan komplet terjadi pada 24% penderita afasia dalam 18 bulan pertama setelah awitan stroke, dan 43% pasien masih menderita afasia.<sup>5</sup> Pemulihan bahasa pasca stroke tergantung secara signifikan pada tingkat neuroplastisitas yang diamati pada otak pasien setelah terjadinya kerusakan.<sup>6</sup>

Terapi wicara telah dilaporkan dapat meningkatkan berbagai aspek afasia dalam hal intensitas dan durasi latihan.<sup>7</sup> Beberapa penelitian tentang terapi obat melaporkan efek obat yang masih terbatas.<sup>8</sup> Dengan demikian, pengembangan pilihan pengobatan baru sangat penting untuk pasien pasca stroke dengan afasia. Stimulasi otak noninvasif dapat memiliki efek yang menguntungkan dalam pengobatan afasia pasca stroke.<sup>4</sup> *Transcranial magnetic stimulation* (TMS) merupakan suatu metode noninvasif dalam menginduksi depolarisasi neuron korteks di bawah tulang kranium.<sup>9</sup> Metode ini aman digunakan untuk menginduksi atau meningkatkan perubahan neuroplastisitas sel otak.<sup>10</sup> Pemberian TMS yang dilakukan berulang atau *repetitive TMS* (rTMS) melibatkan aplikasi dari serangkaian *pulse* pada frekuensi yang telah ditentukan dan dapat menghasilkan efek yang bertahan lebih lama.<sup>4</sup>

Beberapa bukti menunjukkan bahwa rTMS yang dilakukan pada frekuensi tinggi ( $\geq 5\text{Hz}$ ) cenderung meningkatkan rangsangan.<sup>11</sup> Prosedur rTMS dengan frekuensi rendah ( $< 5\text{Hz}$ ) pada umumnya menghasilkan inhibisi sinaptik, yang mirip dengan fenomena *long-term depression* (LTD), sedangkan pada rTMS frekuensi tinggi akan menghasilkan fasilitasi/eksitasi sinaps, mirip dengan fenomena *long-term potentiation* (LTP).<sup>9</sup> Dengan dasar LTD dan LTP inilah maka rTMS dapat digunakan untuk fasilitasi maupun inhibisi area spesifik pada kedua hemisfer.<sup>12</sup>

Alasan di atas menjadi dasar untuk dilakukan suatu penelitian mengenai efek rTMS untuk memperbaiki fungsi bahasa pada pasien afasia pasca stroke. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian rTMS frekuensi 5Hz sebanyak 10 sesi di area Broca terhadap perbaikan afasia *nonfluent* pasca stroke infark

yang dinilai dengan peningkatan skor Tes Afasia untuk Diagnosis Informasi Rehabilitasi (TADIR).

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode penelitian kuasi eksperimental. Penelitian ini telah mendapatkan ijin dari Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan seluruh subjek penelitian menandatangani *informed consent*. Subjek penelitian adalah pasien pasca stroke infark dengan bukti *head CT scan* (HCTS) yang melakukan kontrol di Poli Saraf dan Poli Memori RSUP Dr. Sardjito, mendapatkan terapi stroke sesuai standar pelayanan medis, dan mendapatkan stimulasi kognitif.

Kriteria inklusi adalah pasien dengan faktor risiko vaskular dan bukti infark pada HCTS, stroke infark pertama awitan kurang dari 6 bulan, usia 18-80 tahun, terdiagnosis afasia *nonfluent* dari hasil tes TADIR, bersedia ikut dalam penelitian ini, dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan *Activities of Daily Living* (ADL) dan *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) dependen, gangguan penglihatan dan pendengaran berat, pasien afasia yang memiliki kontraindikasi penggunaan rTMS, pasien dengan gangguan fungsi ginjal serta pasien yang mengalami stroke ulang dalam masa penelitian.

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli 2016 sampai bulan Januari 2017 di Poli Saraf dan Poli Memori RSUP Dr. Sardjito. Teknik pengambilan sampel dengan menggunakan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yaitu 24 orang. Subjek dibagi dalam 2 kelompok secara *simple random sampling*, yaitu kelompok rTMS dan kelompok kontrol.

Subjek sebanyak 24 orang dibagi menjadi dua kelompok masing-masing mendapatkan terapi preventif stroke, terapi standar neuroprotektan pirasetam 4800 mg/hari, dan stimulasi kognitif. Kelompok rTMS diberikan terapi rTMS menggunakan *magnetic stimulator* dari Neurosoft™ dengan *figure-of-eight coil* di area *inferior frontal gyrus* (IFG) berdasarkan penelitian sebelumnya.<sup>13</sup> Stimulasi diberikan pada 2 cm anterior dan 1 cm lateral titik *hotspot* M1 ipsilateral, dengan frekuensi 5Hz pada 80% *motor threshold* (MT) setiap *train* selama 2 menit dengan 2000 *pulse* dalam setiap sesi terapi. Kelompok rTMS mendapatkan terapi sebanyak 2 serial dan setiap serial terdiri dari 5 kali rTMS berturut-turut selama 1 minggu pada hari kerja. Total rTMS dilakukan sebanyak sepuluh kali dalam 2 minggu. Stimulasi kognitif diberikan selama 30 menit.

Alat ukur yang digunakan untuk menilai fungsi bahasa adalah Tes Afasia Diagnostik Informasi dan

Rehabilitasi (TADIR). Tes ini sudah diuji validitas dan reliabilitasnya untuk digunakan di Indonesia.<sup>14</sup> Komponen TADIR yang dinilai di antaranya adalah komponen menyebut, menamai, pemahaman, dan meniru yang dilakukan di awal pemberian terapi, 2 minggu dan 6 minggu setelah pemberian terapi.

Analisis data pada penelitian ini dilakukan dalam dua tahap yaitu secara deskriptif, bivariat, dan multivariat. Deskriptif sebagai tahapan pertama digunakan untuk mengetahui karakteristik subjek seperti jenis kelamin, umur, tingkat pendidikan, awitan stroke, tipe afasia, letak lesi, faktor risiko stroke, dan skor *baseline* TADIR. Data disajikan dalam rerata dan proporsi antara kedua kelompok. Pada analisis statistik bivariat, uji statistik yang

digunakan pada variabel bebas adalah uji *Mann-Whitney* dan *Friedman*. Uji *Friedman* digunakan untuk analisis komparatif numerik berpasangan dengan pengukuran >2x dan uji *Mann-Whitney* untuk analisis numerik tidak berpasangan pada 2 kelompok dengan >1x pengukuran. Analisis multivariat dilakukan dengan regresi linier untuk mengetahui variabel yang berpengaruh terhadap perbaikan afasia.

## HASIL

Karakteristik data subjek penelitian dan rerata skor TADIR pada awal penelitian disajikan pada tabel 1. Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada semua variabel antara kelompok rTMS dan kelompok kontrol.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	rTMS		Kontrol		<i>p-value</i>
	N	%	N	%	
Jenis kelamin					
Laki-laki	9	56,25	7	43,75	0,333 <sup>a</sup>
Perempuan	3	37,5	5	62,5	
Pendidikan					
SD	4	44,44	5	55,56	0,203 <sup>b</sup>
SMP	0	0	3	100	
SMA	5	62,5	3	37,5	
Sarjana	3	75	1	25	
Tipe afasia					
Global	4	44	5	55,56	0,958 <sup>b</sup>
TKC	3	60	2	40	
Broca	1	50	1	50	
TKM	4	50	4	50	
Lesi					
Kortikal	9	47,37	10	52,63	0,5 <sup>a</sup>
Subkortikal	3	60	2	40	
Faktor risiko					
Hipertensi	11	50	11	50	0,761 <sup>a</sup>
Diabetes Mellitus	6	66,67	3	33,33	0,2 <sup>a</sup>
Dislipidemia	5	50	5	50	0,66 <sup>a</sup>
Riwayat Jantung	2	50	2	50	0,705 <sup>a</sup>
Merokok	7	50	7	50	0,66 <sup>a</sup>
Skor tes TADIR <i>baseline</i>	rerata±standar bias	median (min-maks)	rerata±standar bias	median (min-maks)	
Menyebut	1,08±1,62	0 (0-4)	0,83±1,11	0 (0-3)	0,887 <sup>c</sup>
Menamai	1,08±1,31	0,5 (0-3)	1,67±0,65	0,5 (0-3)	0,887 <sup>c</sup>
Pemahaman	1,17±1,27	1 (0-3)	1,33±0,65	1 (0-4)	0,887 <sup>c</sup>
Meniru	0,92±0,9	1 (0-2)	1,75±0,75	1 (0-2)	0,713 <sup>c</sup>
Umur (tahun)	55±9,41	53 (42-76)	56,92±9,39	61,5 (41-68)	0,622 <sup>d</sup>
Awitan stroke (bulan)	1,75±0,87	1,5 (1-3)	1,33±0,49	1 (1-2)	0,319 <sup>c</sup>
Profil lipid					
Kolesterol	183,58±44,71	169 (109-241)	199,67±59,78	189(122-305)	0,293 <sup>d</sup>
LDL	120,33±34,45	104,5 (86-182)	130,75±47,3	126 (74-198)	0,102 <sup>d</sup>
Trigliserida	92,67±19,48	86 (72-127)	96,42±19,4	87 (77-128)	0,89 <sup>d</sup>

Keterangan: LDL: *low density lipoprotein*, rTMS: *repetitive transcranial magnetic stimulation*, SD: sekolah dasar, SMA: sekolah menengah atas, SMP: sekolah menengah pertama, TADIR: Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi, TKC: transkortikal campuran, TKM: transkortikal motorik, <sup>a</sup>Uji Fisher's exact, <sup>b</sup>uji Chi-square, <sup>c</sup>Uji Mann-Whitney, <sup>d</sup>Uji T tidak berpasangan.

Outcome penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas pemberian rTMS 5Hz sebanyak 10 kali terhadap perbaikan afasia *nonfluent* pasca stroke infark yang dinilai dengan peningkatan skor TADIR. Hasil analisis perbandingan perubahan skor TADIR *baseline*, minggu ke-2 dan ke-6 antara kelompok rTMS dan kontrol dapat dilihat pada tabel 2.

Dilakukan analisis uji *Mann-Whitney* perbandingan perubahan skor TADIR minggu ke-2 antara kelompok rTMS dan kelompok kontrol pada komponen menyebut,

komponen menamai, komponen pemahaman dan komponen meniru dapat dilihat pada tabel 3.

Dilakukan analisis uji *Mann-Whitney* perbandingan perubahan skor TADIR minggu ke-2 sampai minggu ke-6 antara kelompok rTMS dan kelompok kontrol pada komponen menyebut, komponen menamai, komponen pemahaman dan komponen meniru dapat dilihat pada tabel 4.

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi *outcome* atau variabel perancu terhadap perubahan skor TADIR

Tabel 2. Perbandingan perubahan skor TADIR baseline, minggu ke-2 dan ke-6 antara kelompok rTMS dan kontrol

Skor tes TADIR	rTMS		Kontrol		p-value
	rerata±SB	median (min-maks)	rerata±SB	median (min-maks)	
<b>Menyebut</b>					
<i>Baseline</i>	1,08±1,62	0 (0-4)	0,83±1,11	0 (0-3)	0,887
Minggu kedua	2,5±3,06	1 (0-9)	1,83±2,44	0 (0-6)	0,671
Minggu keenam	3,17±4,06	1 (0-11)	2,67±4,19	0 (0-13)	0,713
Uji Friedman	0,009		0,015		
<b>Menamai</b>					
<i>Baseline</i>	1,08±1,31	0,5 (0-3)	1±1,13	0,5 (0-3)	0,887
Minggu kedua	3,33±2,53	2,5 (0-8)	1,92±1,98	2 (0-5)	0,178
Minggu keenam	3,58±2,68	2,5 (0-8)	2,67±2,61	2 (0-7)	0,291
Uji Friedman	<0,001		0,001		
<b>Pemahaman</b>					
<i>Baseline</i>	1,17±1,27	1 (0-3)	1,17±1,33	1 (0-4)	0,887
Minggu kedua	3,42±1,88	3,5 (0-6)	2,33±1,44	2 (0-4)	0,143
Minggu keenam	3,33±2,23	3,5 (0-7)	2,67±1,78	3 (0-6)	0,478
Uji Friedman	<0,001		<0,001		
<b>Meniru</b>					
<i>Baseline</i>	0,92±0,9	1 (0-2)	0,75 (0,75)	1 (0-2)	0,713
Minggu kedua	1,83±1,11	1,5 (0-3)	1,25±1,14	1 (0-3)	0,242
Minggu keenam	2±1,04	2 (1-4)	1,58±1,24	1 (0-4)	0,378
Uji Friedman	<0,001		0,001		

Keterangan: rTMS: *repetitive transcranial magnetic stimulation*, SB: simpangan baku, TADIR: Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi.

Tabel 3. Perbandingan perubahan skor TADIR minggu ke-2 antara kelompok rTMS dan kelompok kontrol

Skor tes TADIR	rTMS		Kontrol		p-value
	rerata±SB	median (min-maks)	rerata±SB	median (min-maks)	
Menyebut	1,42±2,02	0 (0-6)	1±1,41	0 (0-4)	0,799
Menamai	2,25±1,6	2 (0-5)	0,92±1,16	0,5 (0-3)	0,033*
Pemahaman	2,25±1,22	2 (0-4)	1,17±0,83	1 (0-2)	0,028*
Meniru	0,92±0,51	1 (0-2)	0,5±0,52	0,5 (0-1)	0,128

Keterangan: rTMS: *repetitive transcranial magnetic stimulation*, SB: simpangan baku, TADIR: Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi, \*p < 0,05

Tabel 4. Perbandingan perubahan skor TADIR minggu ke-2 sampai ke-6 antara kelompok kontrol dan rTMS

Skor tes TADIR	Perlakuan		Kontrol		p-value
	rerata±SB	median (min-maks)	rerata±SB	median (min-maks)	
Menyebut	0,67±0,83	0 (0-4)	0,83±2,08	0 (-1-7)	0,977
Menamai	0,25±0,75	0 (-1-2)	0,75±0,97	0 (0-2)	0,291
Pemahaman	0,08±0,9	0 (-1-2)	0,33±0,78	0 (-1-2)	0,242
Meniru	0,17±0,58	0 (-1-1)	0,33±0,49	0 (0-1)	0,59

Keterangan : SB: simpangan baku, TADIR: Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi.

Tabel 5. Perbandingan perubahan skor TADIR selama 2 minggu intervensi rTMS berdasarkan variabel perancu

Variabel perancu	rerata±SB	Menamai		Pemahaman	
		median (min-maks)	rerata±SB	median (min-maks)	
Usia	>60 tahun	0,8±1,22	0 (0-3)	1,1±0,99	1 (0-3)
	<60 tahun	2,14±1,51	2 (0-5)	2,14±1,09	2 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,022*		0,031*	
Jenis kelamin	Laki-laki	1,56±1,46	1 (0-5)	1,69±1,19	2 (0-4)
	Perempuan	1,63±1,76	1,5 (0-5)	1,75±1,16	2 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,928		0,976	
Pendidikan	SD	1,22±1,92	0 (0-5)	1,33±1,22	1 (0-4)
	SMP	1,33±0,58	1 (1-2)	0	0
	SMA	0,88±1,55	1,5 (0-5)	1,5±1,2	1,5 (0-3)
	Sarjana	2±1,15	2 (1-3)	2,75±0,96	2,5 (2-4)
	<i>p-value</i>	0,447		0,158**	
Jenis afasia	Global	0,67±0,87	0 (0-2)	1,44±1,01	2 (0-3)
	TKC	1,2±1,09	1 (0-3)	2±1,41	1 (1-4)
	Broca	2,5±0,71	2,5 (2-3)	0	0
	TKM	2,63±1,85	3 (0-5)	1,75±1,39	2 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,05**		0,877	
Diabetes mellitus	Ya	1,78±1,56	2 (0-5)	2,33±1	2 (1-4)
	Tidak	1,47±1,55	1 (0-5)	1,33±1,11	1 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,599		0,041*	
Hipertensi	Ya	1,55±1,57	1 (0-5)	1,64±1,09	2 (0-4)
	Tidak	2±1,41	2 (1-3)	2,5±2,12	2,5 (1-4)
	<i>p-value</i>	0,587		0,587	
Dislipidemia	Ya	1,7±1,49	1,5 (0-5)	1,9±1,29	2 (0-4)
	Tidak	1,5±1,6	1 (0-5)	1,57±1,09	1,5 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,666		0,472	
Merokok	Ya	1,57±1,5	1 (0-5)	1,43±1,02	1,5 (0-3)
	Tidak	1,6±1,65	1 (0-5)	2,1±1,29	2 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,977		0,235**	
Penyakit jantung	Ya	1±1,41	0,5 (0-3)	1,75±1,5	1,5 (0-4)
	Tidak	1,7±1,55	1 (0-5)	1,7±1,08	2 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,431		0,911	
Lokasi	Kortikal	1,05±1,08	1 (0-3)	1,58±1,07	2 (0-4)
	Subkortikal	3,6±1,34	3 (2-5)	2,2±1,48	2 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,002*		0,331	

Keterangan: SD: sekolah dasar, SMA: sekolah menengah atas, SMP: sekolah menengah pertama, TADIR: Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi, TKC: transkortikal campuran, TKM: transkortikal motorik, \**p-value* <0,05, \*\**p-value* <0,25.

Tabel 6. Analisis variabel perancu penelitian komponen menamai dengan regresi linier

Variabel perancu	<i>p-value</i>	R
Usia	0,054	0,406
Lokasi	0,1	-0,52
Jenis afasia	0,071	0,383

Tabel 7. Analisis variabel perancu penelitian komponen pemahaman dengan regresi linier

Variabel perancu	<i>p-value</i>	R
Usia	0,099	0,352
Pendidikan	0,275	0,238
Diabetes mellitus	0,095	-0,357
Merokok	0,122	0,332

pada penelitian ini dianalisis secara multivariat dan didapatkan beberapa variabel dengan nilai signifikansi  $p < 0,05$  dan  $p > 0,05$  dapat dilihat pada tabel 5.

Analisis multivariat dilakukan pada variabel perancu yang pada analisis bivariat memiliki nilai  $p < 0,25$  dapat dilihat pada tabel 6 untuk komponen menamai.

Analisis multivariat dilakukan pada variabel perancu yang pada analisis bivariat memiliki nilai  $p < 0,25$  dapat dilihat pada tabel 7 untuk komponen pemahaman.

### DISKUSI

Berdasarkan uji *Mann-Whitney* pada tabel 3 dan 4 dapat dilihat perubahan skor TADIR setelah dilakukan

rTMS selama 2 minggu pada kelompok rTMS lebih tinggi pada semua komponen. Perbedaan bermakna didapatkan pada komponen menamai dan pemahaman. Pada minggu kedua sampai minggu keenam perlakuan di mana kedua kelompok hanya diberikan terapi standar saja, tetap didapatkan adanya peningkatan skor TADIR di keempat komponen, tetapi dari analisis statistik tidak didapatkan perbedaan skor TADIR yang signifikan di semua komponen tes. Dapat dilihat dalam penelitian ini perubahan signifikan skor TADIR terjadi karena adanya perlakuan efek rTMS pada kelompok rTMS pada komponen menamai dan pemahaman. Namun demikian, setelah perlakuan dihentikan tidak didapatkan perubahan skor yang signifikan. Oleh karena itu, efek rTMS signifikan saat setelah dilakukan terapi selama 2 minggu, tetapi efek ini tidak bertahan sampai minggu keenam.

Pada penelitian lain didapatkan efek rTMS yang signifikan pada saat setelah dilakukan terapi selama 2 minggu dan efek tersebut masih bertahan pada minggu ke-6 dan minggu ke-10. Peningkatan yang signifikan didapatkan pada komponen *comprehension* ( $p = 0,04$ ), *naming* ( $p = 0,01$ ), *repetitive* ( $p = 0,002$ ), dan *fluency* ( $p = 0,025$ ).<sup>15</sup> Pada penelitian yang dilakukan Thiel *et al.*<sup>16</sup> didapatkan peningkatan yang signifikan hanya pada komponen *naming* ( $p = 0,02$ ) yang dievaluasi pada minggu kedua saat setelah dilakukan sepuluh kali rTMS, sedangkan untuk komponen *comprehension*, *repetition*, dan *writing* tidak signifikan.<sup>16</sup> Pada penelitian lain, efek rTMS terhadap *naming accuracy* dan *reaction time* tidak signifikan pada minggu kedua setelah selesai dilakukan terapi, tetapi signifikan pada efek jangka panjang evaluasi pada minggu ke-15 dengan  $p < 0,01$  dan  $p < 0,05$ .<sup>17</sup> Pada penelitian yang lain didapatkan efek signifikan rTMS pada *naming accuracy* ( $p = 0,024$ ) dan *reaction time* ( $p = 0,04$ ) setelah selesai dilakukan rTMS sepuluh kali.<sup>18</sup> Perbedaan hasil pada penelitian-penelitian di atas dapat disebabkan oleh ketidakseragaman protokol rTMS. Pada ketiga studi tersebut dilakukan pemberian 1 Hz rTMS pada kontralateral lesi, kecuali studi Khedr *et al.* yang menggunakan 1 Hz rTMS pada kontralateral lesi dan 20 Hz rTMS pada ipsilateral lesi. Terdapat pula perbedaan pada jumlah sesi pemberian rTMS. Selain itu, jumlah sampel pada kebanyakan studi rTMS tergolong sedikit sehingga rentan terjadi positif palsu.<sup>19</sup>

Pada pemulihan afasia, kedua hemisfer tampaknya berperan dalam reorganisasi otak. Dari hasil studi pencitraan fungsional penderita afasia *nonfluent* didapatkan peningkatan aktivitas area di sekitar lesi *ipsilateral* maupun area *homotopis kontralateral* di hemisfer kanan walaupun hemisfer kiri tampaknya berperan lebih besar dalam perbaikan gejala afasia pasca stroke.<sup>20</sup>

Pada penelitian ini, stimulasi rTMS dilakukan dengan frekuensi tinggi pada area Broca di posterior inferior korteks frontal hemisfer dominan. Area Broca terlibat dalam berbagai fungsi bahasa, termasuk produksi bahasa gramatikal, penamaan kata, pemahaman kata, pemahaman kalimat sintaksis yang kompleks, fonologi *working memory*, dan artikulasi.<sup>21</sup> Seperti yang dilakukan 3 penelitian sebelumnya, rTMS dengan stimulasi frekuensi tinggi pada hemisfer dominan, dengan usaha untuk mengembalikan fungsi jaringan otak kiri dan aktivitas neuron area lesi di daerah Broca dengan memberikan rTMS melalui rangsang eksitatori baik dengan stimulasi *intermittent theta burst stimulation* (iTBS) atau rTMS frekuensi tinggi pada girus frontalis inferior. Pada penelitian ini 2 minggu pasca diberikan rTMS frekuensi tinggi didapatkan perbaikan yang signifikan dalam komponen menamai.<sup>22,23,24</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Szaflarsky *et al.*<sup>22</sup> membuktikan efektivitas stimulasi rTMS dengan menggunakan *neuronavigator* TMS mampu menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam fungsi bahasa setelah 2 minggu stimulasi.<sup>22</sup> Pada stimulasi area Broca, pemulihan kemampuan bahasa satu tahun pertama pada perbaikan *comprehension*, kemudian selanjutnya diikuti kemampuan *naming*, *repetitive*, dan kemampuan *reading*. Di sisi lain, komponen yang paling akhir mengalami perbaikan adalah *spontaneous speech*.<sup>25</sup> Dalam satu tahun pertama pemulihan bahasa terdapat pada kemampuan *comprehension* (70%), kemampuan *repetitive* (50%), dan kemampuan *naming* (47%).<sup>26,27</sup> Pemulihan komplit terjadi pada 60% pasien dalam satu tahun pertama.<sup>28</sup>

Perbaikan fungsi verbal yang lebih baik pada pasien stroke awitan akut, berkorelasi dengan peningkatan aktivitas di area girus frontalis inferior kiri. Meningkatnya aktivitas pada sirkuit bahasa di hemisfer yang dominan mendukung tingkat pemulihan yang lebih tinggi pada afasia pasca stroke.<sup>22</sup>

Penggunaan rTMS ini bertujuan untuk meningkatkan neuroplastisitas. Stimulasi rTMS frekuensi tinggi secara umum memberikan efek fasilitasi, di mana efek ini serupa dengan LTP. Stimulasi frekuensi tinggi telah terbukti menyebabkan regenerasi bagian hemisfer kiri yang rusak dinilai oleh *diffusion tensor imaging* dengan stimulasi neuron di area lesi dengan parameter yang sesuai dapat meningkatkan kemampuan neuron untuk menjaga kelangsungan hidup neuron dan memfasilitasi pemulihan klinis.<sup>15</sup> Apabila digunakan dengan intensitas yang tepat, aktivitas otak dapat diatur menggunakan TMS tanpa efek samping ketidaknyamanan ataupun efek buruk lainnya. Plastisitas korteks disebabkan oleh stimulasi rTMS dan efek terapi yang dianggap terutama terkait dengan plastisitas sinaps, modifikasi jangka pendek, dan modifikasi jangka panjang dalam

komunikasi saraf yang diperantarai oleh reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) *postsynaps* di mana rTMS melepaskan blokade  $Mg^{2+}$  memungkinkan  $Ca^{2+}$  memasuki sel *postsynaps* dan merangsang potensiasi jangka panjang.<sup>22</sup> Transmisi glutamat memainkan peranan penting pada LTP dan LTD yang tergantung pada *influx* ion kalsium pada *postsynaps*. Peningkatan kalsium mengaktifkan jalur kalsium dan menginduksi perubahan pada neuron *presynaps* dan *postsynaps* yang akan meningkatkan kemampuan sinaps. Konsekuensi signifikan dari proses di atas adalah masuknya reseptor  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) di neuron *postsynaps* dan fosforilasi langsung dari reseptor AMPA yang ada terutama pada sisi subunit GluR1. Hal tersebut meningkatkan permeabilitas reseptor terhadap kalsium.<sup>9</sup> *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF) meningkat secara signifikan setelah terapi rTMS, yang menunjukkan bahwa rTMS mampu meningkatkan ekspresi BDNF di korteks serebri. Fungsi BDNF sangat penting karena meningkatkan plastisitas sinaps dan penting dalam kelangsungan hidup dan diferensiasi neuron. Efek jangka panjang pada perbaikan bahasa dimungkinkan karena rTMS dapat menginduksi efek jangka panjang dari BDNF dan GluR1 yang mendasari neuroplastisitas pasca stroke infark.<sup>9,29</sup>

Pada salah satu penelitian rTMS dengan *neuronavigator* efek yang didapatkan bertahan dengan baik di luar durasi stimulasi pada efek jangka panjang dan perbaikan terdapat pada semua komponen yang berhubungan dengan area bahasa.<sup>22</sup>

Stimulasi rTMS dapat meningkatkan eksitabilitas korteks yang akan mengubah pola *maladaptive* ini dengan fenomena seperti LTP. Stimulasi rTMS dapat memperkuat aktivitas sinaps untuk perbaikan fungsi otak yang mengalami kerusakan. Di daerah sekitar lesi ataupun daerah kortikal kontralateral homolog (yang memiliki struktur anatomi yang mirip), rTMS mampu menyeimbangkan jaringan kompensasi untuk mengembalikan fungsi yang hilang karena daerah tersebut mungkin memiliki struktur anatomi yang sama sehingga mampu melaksanakan fungsi yang telah hilang.<sup>30</sup>

Beberapa penelitian lainnya melakukan rTMS pada hemisfer nondominan dan terdapat satu penelitian yang menggunakan pendekatan bihemisfer. Terapi rTMS inhibisi diberikan pada area yang tidak terpengaruh di homolog area bahasa pada hemisfer nondominan kanan akan meningkatkan fungsi bahasa di hemisfer kiri.<sup>18</sup> Pada afasia subkortikal rTMS frekuensi rendah efektif dalam perbaikan kemampuan kelancaran verbal, penamaan, komprehensi tulisan, membaca, dan menulis. Lesi subkortikal termasuk di antaranya ganglia basal, talamus, kapsula interna, maupun periventrikuler.

Peran subkortikal pada simtomatologi afasia masih menjadi kontroversi dan baru mendapat perhatian selama beberapa dekade terakhir.<sup>31</sup> Beberapa mekanisme yang diduga merupakan patofisiologi lesi subkortikal di antaranya melibatkan ganglia basalis dan talamus. Ganglia basalis berperan dalam *motor processing* dan talamus berperan dalam memori verbal sehingga dapat menimbulkan gangguan fungsi bahasa. Lesi subkortikal menyebabkan diskoneksi antara bagian superior dan inferior korteks temporal kiri yang dianggap sebagai pusat *lexical semantic processing*.<sup>32</sup>

Analisis multivariat dilakukan dengan regresi linier untuk mengetahui variabel yang berpengaruh terhadap perbaikan afasia pada komponen menamai dan komponen pemahaman yang dinilai dengan TADIR. Berdasarkan hasil uji regresi linier yang disajikan dalam tabel 6, didapatkan hasil bahwa usia, lokasi lesi, dan jenis afasia tidak mempengaruhi secara signifikan perubahan skor TADIR komponen menamai setelah diberikan intervensi rTMS pada pasien afasia pasca stroke infark. Pada tabel 7 didapatkan hasil bahwa usia, pendidikan, faktor risiko diabetes melitus, dan merokok tidak mempengaruhi secara signifikan dengan perubahan skor TADIR komponen pemahaman setelah diberikan intervensi rTMS pada pasien stroke.

Selama penelitian berlangsung tidak didapatkan adanya laporan mengenai efek samping. Pemberian rTMS frekuensi 5Hz sepuluh kali berturut-turut dengan 80% MT pada penelitian ini dinilai cukup aman dan dapat ditoleransi dengan baik.

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan. Kelemahan pertama adalah dari segi desain penelitian, dikarenakan tidak tersedianya *sham coil* sehingga digunakan metode kuasi eksperimental. Penelitian ini akan lebih baik menggunakan desain *randomised control trial*. Kelemahan selanjutnya adalah ketidakseragaman klasifikasi diagnosis afasia. Selain itu dalam penelitian ini tidak tersedia *neuronavigator* TMS untuk ketepatan lokasi stimulasi sehingga peletakan coil dilakukan melalui pengukuran manual. Beberapa variabel yang mungkin mempengaruhi proses pemulihan afasia pasca stroke seperti luas lesi dan lokasi lesi yang lebih spesifik tidak diikutsertakan dalam penelitian ini terkait kendala teknis di lapangan. Program sesi rTMS yang berulang 10x menjadi kendala subjek penelitian. Selain itu, penelitian ini hanya dilakukan pada satu pusat pelayanan tersier sehingga tidak dapat menggambarkan keadaan pada populasi umum.

## SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini, terapi rTMS frekuensi 5Hz sebanyak sepuluh kali efektif terhadap perbaikan

afasia pada komponen fungsi penamaan dan komprehensi jangka pendek yang dinilai dari skor TADIR, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai terapi ajuvan pada pasien afasia *nonfluent* pasca stroke infark. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada tipe afasia lainnya dengan menggunakan frekuensi yang berbeda di hemisfer nondominan, atau dengan *dual frequency* pada hemisfer bilateral.

## DAFTAR PUSTAKA

- Berthier ML. Poststroke aphasia. *Drugs & Aging*. 2005;22(2):163–182.
- Salter K, Jutai J, Foley N, Helling C, Teasell R. Identification of aphasia post stroke: a review of screening assessment tools. *Brain Injury*. 2006;20(6):559–568.
- Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, *et al*. The prognosis for aphasia in stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2012;21(5):350–357.
- Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain and Language*. 2011;118(1–2):40–50.
- Lazar RM, Speizer AE, Festa JR, Krakauer JW, Marshall RS. Variability in language recovery after first-time stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(5):530–534.
- Cherney LR, Small SL. Task-dependent changes in brain activation following therapy for nonfluent aphasia: discussion of two individual cases. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2006;12(6):828–842.
- Small SL, Llano DA. Biological approaches to aphasia treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2009;9(6):443.
- Bhagal S K, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke*. 2003;34:987–993.
- Gersner R, Kravetz E, Feil J, Pell G, Zangen A. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(20):7521–7526.
- Antal A, Nitsche MA, Paulus W. External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport*. 2001;12(16):3553–3555.
- Pascual-Leone A, Davey N, Wasserman EM, Rothwell J, Puri B, *penyunting*. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Taylor & Francis; 2002. 295–302 p.
- Schlaug G, Marchina S, Wan CY. The use of non-invasive brain stimulation techniques to facilitate recovery from post-stroke aphasia. *Neuropsychology Review*. 2011;21(3):288.
- Dammekens E, Vanneste S, Ost J, De Ridder D. Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: a case study. *Neurocase*. 2014;20(1):1–9.
- Dharmaperwira-Prins RI. Tes afasia untuk diagnosis informasi rehabilitasi. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 1996.
- Khedr EM, Abo El-Fetoh N, Ali AM, El-Hammady DH, Khalifa H, Atta H, *et al*. Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2014;28(8):740–750.
- Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, Anglade C, Kracht L, Weiduschat N, *et al*. Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia. *Stroke*. 2013;44(8):2240–2246.
- Waldowski K, Seniów J, Leśniak M, Iwański S, Członkowska A. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: a prospective, randomized, double-blind sham-controlled study. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:1–8.
- Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Helm-Estabrooks N, *et al*. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient – case report. *Neurocase*. 2005;11(3):182–193.
- Zheng Y, Zhong D, Huang Y, He M, Xiao Q, Jin R, *et al*. Effectiveness and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on aphasia in cerebrovascular accident patients: Protocol of a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(52):e18561.
- Martin PI, Naeser MA, Ho M, Treglia E, Kaplan E, Baker EH, *et al*. Research with transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2009;9(6):451–458.
- Ochfeld E, Newhart M, Molitoris J, Leigh R, Cloutman L, Davis C, *et al*. Ischemia in broca area is associated with broca aphasia more reliably in acute than in chronic stroke. *Stroke*. 2010;41(2):325–330.
- Szaflarski JP, Vannest J, Steve WW, Difrancesco MW, Banks C, Gilbert D. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induce improvements in chronic post-stroke aphasia. *Medical Science Monitor*. 2011;17(3):132–139.
- Dammekens E, Vanneste S, Ost J, De Ridder D. Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: a case study. *Neurocase*. 2014;20(1):1–9.
- Cotelli M, Fertoni A, Miozzo A, Rosini S, Manenti R, Padovani A, *et al* Anomia training and brain stimulation in chronic aphasia. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2011;21(5):717–741.
- Smania N, Gandolfi M, Aglioti SM, Girardi P, Fiaschi A, Girardi F. How long is the recovery of global aphasia? Twenty-five years of follow-up in a patient with left hemisphere stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2010;24(9):871–875.
- Sul B, Kim JS, Hong BY, Lee KB, Hwang WS, Kim YK, *et al*. The prognosis and recovery of aphasia related to stroke lesion. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2016;40(5):786–793.
- Khriksan G, Tiwari S, Pai A, Rao SN. Variability in aphasia following subcortical hemorrhagic lesion. *Annals of Neuroscience*. 2012;19:158–160.
- Salter K, Jutai J, Foley N, Helling C, Teasell R. Identification patient aphasia poststroke: A review screening Assessment Tools. *Brain Injury*. 2006;20(6):559–568.
- Zhang X, Mei Y, Liu C, Yu S. Effect of transcranial magnetic stimulation on the expression of c-Fos and brain-derived neurotrophic factor of the cerebral cortex in rats with cerebral infarct. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. 2007;27(4):415–418.
- Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation in cognitive rehabilitation. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2011;21(5):579–601.
- Tiksnadi A. Perbaikan afasia pada stroke subkortikal pasca rTMS. *Neurona*. 2015;33(1):4–18.
- Boissezon X, Demonet JF, Puel M, Marie N, Raboyeau G, Albuher JF. Subcortical aphasia: a longitudinal PET study. *Stroke*. 2005;36(7):1476–1483.