

Neurorehabilitasi motorik pasca stroke

Post stroke neurorehabilitation

Murtafiqoh Hasanah*, Abdul Gofir**, Ismail Setyopranoto**

*Klinik UIN Sunan Kalijaga, Yogyakarta

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
neurorehabilitation,
neuroplasticity,
task-specific

Motor control disorders due to vascular lesion (weakness, incoordination and spasticity) cause functional ability and disability on post-stroke patients. This literature review aims to improve the knowledge of clinicians, especially the neurologist on the principles of neuroplasticity and its application in a variety of post-stroke motor rehabilitation techniques so that they can play an active role in an interdisciplinary neurorehabilitation team.

Neuroplasticity occurs by strengthening synaptic triggered their persistent temporal and spatial summation. Repair edema, reperfusion penumbra area and resolution of diaschisis being early spontaneous neurological recovery. Functional recovery based on cortical reorganization process that allows the recruitment of ipsilateral motor areas (of the unaffected hemisphere), and the recruitment of secondary motor cortex (supplementary motor area/SMA and premotor cortex). Post stroke brain reorganization associated with recovery of motor function are also affected by exercises in the neurorehabilitation program. Exercises that occurred in the early phase of rehabilitation is believed to have a significant impact on the mechanisms of neuroplasticity. Acute stroke improve higher plasticity in the lesion area during practice with task-specific learning methods.

Post-stroke neurorehabilitation is an active process that began during the acute phase and continues to structured rehabilitation services to patients re-integration into social activities with an active and productive lifestyle through cycles of neurorehabilitation that is assessment, goal setting, intervention and reassessment. An understanding of neuroplasticity assist in development of appropriate intervention strategies in post-stroke recovery. Neurorehabilitation program refers to the principles of motor learning emphasizes meaningful activities, repetitive and intensive in the context of the enriched environment.

ABSTRAK

Kata kunci:
neurorehabilitasi,
neuroplastisitas,
task-specific

Gangguan kontrol motorik akibat lesi vaskular (kelemahan, inkoordinasi dan spastisitas) menyebabkan gangguan kemampuan fungsional dan disabilitas pasien pasca stroke. Tinjauan pustaka ini bertujuan meningkatkan pengetahuan klinisi, khususnya dokter spesialis saraf tentang prinsip-prinsip neuroplastisitas dan aplikasinya dalam berbagai teknik rehabilitasi motorik pasca stroke sehingga dapat berperan aktif dalam sebuah tim neurorehabilitasi interdisiplin.

Neuroplastisitas terjadi melalui penguatan sinaptik yang dipicu adanya sumasi temporal dan spasial yang persisten. Perbaikan edema, reperfusi area penumbra dan resolusi diaschisis menjadi awal pemulihan neurologis spontan. Pemulihan fungsional didasari proses reorganisasi kortikal yang memungkinkan terjadinya rekrutmen area motorik ipsilateral (dari unaffected hemisphere) dan rekrutmen korteks motorik sekunder (supplementary motor area/SMA dan korteks pre motor). Reorganisasi otak pasca stroke berkaitan dengan pemulihan fungsi motorik yang juga dipengaruhi oleh latihan-latihan dalam program neurorehabilitasi. Latihan yang terjadi pada fase awal rehabilitasi dipercaya memiliki dampak yang signifikan pada mekanisme neuroplastisitas. Stroke akut meningkatkan kemampuan plastisitas yang lebih tinggi pada area lesi selama latihan dengan metode task-specific learning.

Neurorehabilitasi pasca stroke merupakan proses aktif yang dimulai pada saat fase akut dan berlanjut kepada pelayanan rehabilitasi terstruktur hingga re-integrasi penderita ke dalam aktivitas masyarakat dengan gaya hidup aktif dan produktif melalui siklus neurorehabilitasi yaitu asesmen, penetapan tujuan, intervensi, dan reassesmen.

Pemahaman mengenai neuroplastisitas membantu penyusunan strategi intervensi yang tepat dalam pemulihan pasca stroke. Program neurorehabilitasi mengacu pada prinsip motor learning menekankan aktivitas yang meaningful (bermakna), repetitif dan intensif dalam konteks enriched environment.

Correspondence:

Murtafiqoh Hasanah, email: fikirifda_razi@yahoo.com

PENDAHULUAN

Gangguan kontrol motorik pada stroke terjadi akibat lesi vaskular yang mengenai jaras motorik kortikospinal dan dapat menyebabkan gangguan terhadap kemampuan fungsional pasien baik dalam hal perawatan diri dan mobilitas (disabilitas). *Survey on disabilities, deficiencies and health status* oleh National Statistics Institute (1999) menyatakan bahwa disabilitas pasca stroke terdiri dari 34% dependensi sedang, 50% dependensi berat dan 16% dependensi absolut. Usia awitan stroke yang lebih muda, peningkatan jumlah usia lanjut dan munculnya terapi baru untuk stroke akut mengindikasikan akan adanya peningkatan jumlah penderita stroke yang hidup dengan kecacatan.^{1,2,3} Pergeseran ini mendorong perlunya peningkatan kualitas upaya rehabilitasi untuk meningkatkan kualitas hidup penyandang stroke karena meskipun program rehabilitasi akut dan subakut tersedia tetapi *impairment* dan disabilitas yang substansial dapat menetap hingga beberapa tahun.⁴

Perkembangan pengetahuan mengenai neuroplastisitas telah mengubah pandangan tentang rehabilitasi pasca stroke. Neuroplastisitas susunan saraf pusat manusia terus berlangsung sepanjang kehidupan. Cedera otak, seperti stroke, akan direspons dengan membentuk neuron baru (neurogenesis), vaskularisasi baru (angiogenesis), dan pembentukan hubungan baru antar neuron (sinaptogenesis). Latihan fisik berulang dapat meningkatkan aktivitas neurorestorasi endogen (kemampuan otak untuk merestrukturisasi dan merekrut neuron utuh lainnya sebagai reaksi terhadap stimulus latihan) sehingga diharapkan bahwa pembelajaran ulang (*relearning*) dapat mengembalikan kemampuan fungsional pasien pasca stroke.⁵

Neurorehabilitasi didefinisikan sebagai suatu metode untuk memperbaiki defisit neurologis dikarenakan cedera otak maupun spinal dengan memanfaatkan prinsip-prinsip neuroplastisitas. Neurorehabilitasi memiliki cakupan yang luas untuk dapat diterapkan pada 40% dari seluruh kasus stroke (iskemia maupun perdarahan) dengan rentang waktu yang cukup panjang.¹ Tantangan untuk mengembangkan praktek neurorehabilitasi yang dapat mendorong terjadinya plastisitas adaptif sangat diharapkan, sehingga konsep neurorehabilitasi motorik yang mendasarinya perlu dipelajari lebih lanjut oleh para praktisi yang terlibat dalam penanganan pasien stroke khususnya spesialis saraf. Tinjauan pustaka ini bertujuan

melakukan studi pustaka tentang peranan neuroplastisitas dalam rehabilitasi motorik pasca stroke.¹

Neuroplastisitas Pasca Stroke

Manifestasi gangguan motorik pasca stroke dapat berupa kelemahan (*weakness*), inkoordinasi dan spastisitas.⁶ Kelumpuhan, khususnya pada lengan menunjukkan gangguan integrasi sensorimotor (*higher-order motor planning*) yang tidak hanya mengarah pada kelemahan (*weakness*) namun terkait tidak adanya pola gerakan sinergis.⁷ Disfungsi ekstremitas atas, terutama bagian distal adalah gejala sisa yang paling banyak (sekitar 50%) sehingga mengganggu aktivitas harian pasien karena ketrampilan jari tangan (*dexterity*) sangat penting untuk eksplorasi dan manipulasi lingkungan.⁸

Hipertoni dan peningkatan refleks fisiologis tidak langsung ditemukan pada awal fase akut, namun terjadi pada beberapa hari sampai minggu.⁹ Peningkatan tonus terlihat pada pergelangan tangan dan otot palmar fleksor dan pergelangan kaki serta plantar fleksor. Ekstremitas atas akan cenderung menunjukkan pola fleksor sedangkan ekstremitas bawah menunjukkan pola ekstensor. Setelah mengalami spastik, gerakan volunter menjadi tidak sinergis membentuk pola tertentu selama keadaan istirahat. Kondisi tersebut mengakibatkan abnormalitas gerakan yang menjadi tidak presisi, tidak efisien, dan membutuhkan upaya yang lebih besar yang bila tidak diarahkan dengan tepat akan mendorong penggunaan strategi kompensasi oleh pasien.^{10,11}

Neuroplastisitas adalah kemampuan otak dan sistem saraf manusia untuk berubah secara struktural dan fungsional sebagai respons terhadap stimulus lingkungan, kognitif atau pengalaman tingkah laku.^{12,13,14} Kata *plasticity* digunakan oleh William James dalam buku teks klasik yang berjudul *Principles of psychology* (1890) yang menjelaskan bahwa sirkuit saraf selalu berulang kali terbentuk (*repeatedly engaged*), menjadi lebih dalam, lebih luas dan lebih kuat. Neuroplastisitas dialami oleh otak yang sehat ataupun yang mengalami cedera. Teori dasar plastisitas terutama berpijak pada mekanisme *long term potentiation* (LTP) yang dicetuskan oleh Donald Hebb dengan teori belajar yang diungkapkannya berupa "*cells that fire together, wire together*". Dengan demikian, plastisitas terjadi melalui penguatan sinaptik (aktivitas pre dan pasca *synaps*) yang dipicu adanya

sumasi temporal dan spasial yang persisten. Teori ini dikenal dengan *Hebbian plasticity* atau *Hebbian Rules*.¹⁵

Stroke akut meningkatkan kemampuan plastisitas yang lebih tinggi pada area lesi dibandingkan keadaan normal pada saat periode kritis maupun pasca stroke kronis selama latihan dengan metode *task-specific learning*. Perbedaan tersebut terletak pada ekspresi gen, elektrofisiologis (level inhibisi) dan struktural. Aktivasi gen saat periode sensitif pasca stroke pada area sekitar infark (*peri-infarct*) dan area sekitarnya yang serupa dengan gen yang berperan pada pertumbuhan jaringan saraf, perkembangan taju dendrit dan sinaptogenesis saat periode awal perkembangan otak misalnya gen *synapsin*, *postsynaptic density* (PSD)-95 dan GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*). Analisis transkripsi gen pada korteks somatomotor *peri-infarct* menunjukkan bahwa gen-gen tersebut mengalami peningkatan/*upregulation* sebagai respon terhadap kondisi iskemia bila dibandingkan korteks intak pasca latihan motorik.¹⁵

Neuron *peri-infarct* dalam periode tertentu mengekspresikan *age-related growth-associated genetic program*, yang mengontrol *sprouting* akson dan memediasi pembentukan pola komunikasi baru pada sistem motorik menginduksi peningkatan simaphorin 6A, ekspresi molekul matriks ekstrasel dan *neuronal-growth promoting gene* yang tidak didapatkan pada latihan motorik pada otak non-iskemia. Selain itu, latihan motorik pada otak iskemia meningkatkan ekspresi gen *brain-derived neurotropic factor* (BDNF). Kejadian iskemia menyebabkan perubahan cepat pada fisiologi jaringan saraf hemisfer lesi dan non lesi dengan adanya mekanisme LTP yang meningkat (*ischemic LTP*). Pencitraan secara *in vivo* menunjukkan jaras sensorimotor yang masih tersisa dan unik menjadi aktif pasca stroke iskemia yang tidak terjadi pasca trauma maupun karena adanya tumor.¹⁵

Perbaikan edema, reperfusi area penumbra dan resolusi *diaschisis* menjadi awal pemulihan neurologis spontan. *Diaschisis* merupakan penurunan aliran darah pada area yang tidak terkena cedera namun secara fungsional terhubung dengan area nekrotik (deafrensiasi fungsional). Fungsi neuron dapat kembali seiring resolusi *diaschisis* pada beberapa minggu setelah serangan, terutama jika daerah yang terhubung tetap intak.¹⁶

Pemulihan fungsional didasari proses reorganisasi kortikal dengan peningkatan efektivitas *synaps* dan mekanisme *unmasking* yang membentuk *synaps* baru. *Unmasking* dapat berupa proses *denervation supersensitivity* maupun *silent synapsis recruitment*. *Denervation supersensitivity* merupakan peningkatan sensitivitas membran pasca *synaps* akibat berlebihnya neurotransmitter yang tidak mengalami *re-uptake* di celah

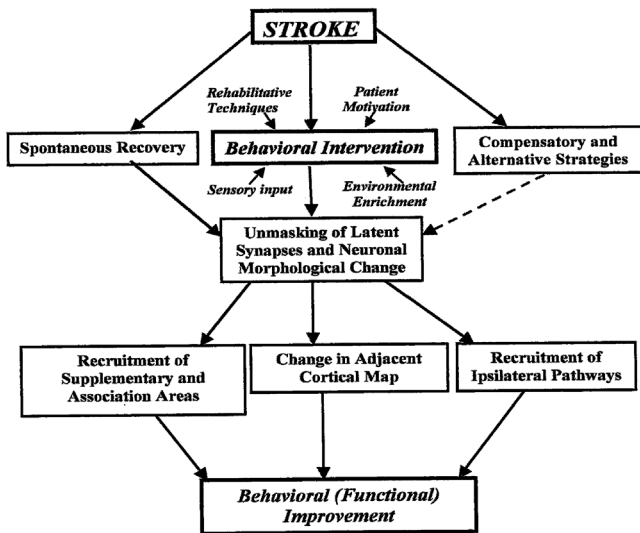
synaps. *Silent synapsis recruitment* yaitu aktivasi akson dan *synaps* yang tidak aktif yang memiliki kapasitas fungsional yang sama dengan neuron yang terkena lesi (*redundant*), sehingga terbentuklah sirkuit alternatif. *Collateral sprouting* merupakan respons akson dari neuron yang intak terhadap area denervasi setelah kejadian iskemia. Reorganisasi kortikal memungkinkan terjadinya rekrutmen area motorik ipsilateral (dari *unaffected hemisphere*) dan rekrutmen korteks motorik sekunder (*supplementary motor area/sma* dan korteks pre motor).^{12,15,17} Bukti-bukti dari studi pemetaan otak menunjukkan bahwa reorganisasi otak yang terjadi pasca stroke berkaitan dengan pemulihan fungsi motorik yang juga dipengaruhi oleh latihan-latihan dalam program neurorehabilitasi.

Latihan Motorik dan Neuroplastisitas

Latihan motorik akan mendorong neuroplastisitas pada pemulihan pasca stroke baik pada saat pemulihan neurologis spontan maupun pada pemulihan fungsional (adaptif).¹⁸ Pemulihan fungsional yang optimal tidak hanya dipengaruhi oleh pemulihan neurologis namun juga dipengaruhi aktivitas intrinsik pada jaringan yang masih aktif sepanjang jaras motorik, fungsi kognitif, dan latihan progresif (kualitas dan intensitas), motivasi, dan dukungan keluarga.¹⁷ Motivasi yang tinggi dan atensi akan memicu sekresi neuromodulator seperti dopamin dan asetilkolin yang terbukti dapat meningkatkan kecepatan potensial aksi pada *synaps* dan perubahan pemetaan kortikal. Sedangkan motivasi yang buruk atau upaya yang minimal membuat koneksi *synaps* semakin lemah dan lambat sehingga terjadi apoptosis (Gambar 1).^{13,19}

Latihan yang terjadi pada fase awal rehabilitasi dipercaya memiliki dampak yang signifikan pada mekanisme neuroplastisitas. Program *compensatory approach* yang menekankan pada pencapaian target aktivitas fungsional dengan menggunakan kemampuan fungsional pasien yang masih ada (lengan non paretik) dapat menyebabkan terjadinya fenomena *learned non-use*. *Learned non-use* adalah salah satu bentuk plastisitas maladaptif dari kelemahan motorik pasca stroke. Plastisitas maladaptif dapat menimbulkan masalah baru berupa nyeri dan kontraktur sehingga memperburuk luaran fungsional.¹⁸

Pola gerakan kompensasi pasien pasca stroke (*learned non-used phenomen*) yang berupa penggunaan lengan atas dan otot-otot trunkal yang lebih sedikit mengalami kelemahan dibandingkan ekstremitas bawah, membantu pasien melakukan beberapa aktivitas fungsional seperti meraih suatu benda, namun berpotensi menimbulkan cedera dan nyeri sendi akibat elevasi skapula, abduksi bahu dan rotasi



Gambar 1. Mekanisme neuroplastisitas pasca stroke¹⁹

internal. Begitu pula gerakan kompensasi ekstremitas bawah untuk meningkatkan kecepatan berjalan dengan ayunan kaki yang lebih tinggi pada tungkai non paretik akan berdampak negatif terhadap *experience-dependent plasticity* pada hemisfer lesi.¹⁸ Begitu pula dengan metode kompensasi dalam rehabilitasi yang menekankan pencapaian aktivitas fungsional melalui latihan berulang-ulang untuk kemampuan fungsional tertentu dengan pemberian alat bantu, perubahan pola gerakan dan perubahan lingkungan menyebabkan tidak terfasilitasinya neuroplastisitas yang optimal sehingga terjadi plastisitas maladaptif.¹⁷

Plastisitas maladaptif juga dapat dicegah dengan program rehabilitasi yang tepat dengan menghindari latihan berlebihan pada otot-otot proksimal dan penggunaan ekstremitas non paretik bila pasien memiliki disabilitas ringan-sedang, namun, bila pasien mengalami disabilitas motorik berat maka *bilateral arm training* bermanfaat karena akan meningkatkan keseimbangan eksitabilitas kedua hemisfer.¹⁸

Ilmu rehabilitasi konvensional yang lebih fokus pada metode kompensasi (*compensatory approach*) dan menetapkan pola *plateau* 3-6 bulan dipandang kurang tepat. Pencitraan fungsional dan studi pada binatang telah membuka wawasan para ahli mengenai mekanisme yang mendasari pemulihan fungsional dan memahami bahwa sebagian besar pemulihan neurologis spontan terjadi dalam 1-3 bulan pertama lalu diikuti pemulihan fungsional (adaptif) pada 6 bulan berikutnya dan terus berlangsung sepanjang hidup.¹¹ Pasien stroke dengan defisit neurologis berat masih memiliki harapan untuk pemulihan (*recovery*) bila menjalani program rehabilitasi yang tepat dalam waktu 3 sampai 6 bulan pertama setelah serangan.²⁰ Implementasi rehabilitasi multidisiplin pada fase akut dan subakut memungkinkan

60-75% pasien meraih kembali kemampuan berjalan dan 50% pasien mampu melakukan ADL secara mandiri.¹ Hasil pengamatan menunjukkan bahwa estimasi kegiatan pasien yang dirawat di unit stroke hanya 20% dari 24 jam yang digunakan untuk rehabilitasi aktif, 53% berbaring di tempat tidur dan 28% latihan duduk.¹

Aplikasi neuroplastisitas dalam metode rehabilitasi motorik pasca stroke

Neurorehabilitasi pasca stroke merupakan proses aktif rehabilitasi yang dimulai pada saat rawat inap fase akut dan berlanjut kepada pelayanan rehabilitasi terstruktur bagi pasien yang mengalami disabilitas hingga re-integrasi ke dalam aktivitas masyarakat dengan gaya hidup aktif dan produktif.²⁰ Neurorehabilitasi dilakukan dalam siklus yaitu asesmen (untuk mengidentifikasi dan mengukur kebutuhan pasien), penetapan tujuan (untuk mendefinisikan tujuan yang realistis dan dapat dicapai untuk perbaikan, intervensi (untuk membantu dalam pencapaian tujuan, serta reassesmen, untuk menilai kemajuan terhadap tujuan yang telah ditentukan.²⁰

Pengalaman dan latihan mempengaruhi plastisitas pasca stroke periode *late recovery*. Gerakan yang lebih trampil menunjukkan *synaps* yang lebih banyak dan kuat di antara kelompok neuron. Neuron-neuron kortikal mengalami depolarisasi dengan level berbeda-beda tergantung pada arah, akselerasi, dan kekuatan gerak dan jangkauan dalam meraih barang ataupun melangkah. Umpan balik sensorik, seperti propioseptik memiliki efek penting pada kemampuan motorik tingkat kortikal dan spinal sehingga terbentuk kembali integritas sensorimotorik.²⁰

Reorganisasi neurologis berperan penting dalam rehabilitasi fungsional namun membutuhkan waktu lebih lama dan sangat dipengaruhi oleh pelaksanaan latihan dalam rehabilitasi di mana gerakan pada tangan yang terkena lesi menimbulkan tiga pola reorganisasi kortikal yang mungkin terjadi secara bersamaan yaitu aktivasi motorik korteks bilateral yang lebih besar (disertai rekrutmen jaringan motorik ipsilateral/*unaffected hemisphere*), peningkatan rekrutmen dari area kortikal sekunder seperti daerah motor tambahan (*supplementary motor area/SMA*) dan korteks premotor pada hemisfer kontralateral dan rekrutmen yang terjadi sepanjang tepi kortikal infark.¹⁷

Perubahan perilaku tidak selalu berbanding lurus dengan neuroplastisitas karena perubahan yang terjadi dalam neuroplastisitas merupakan perubahan pada tingkat seluler dengan dan atau tanpa perubahan perilaku yang dapat diamati, namun keduanya saling terhubung secara bidireksional. Neuroplastisitas mendukung perubahan perilaku dalam pemulihan fungsi menjadi normal kembali dan sebaliknya bagaimana suatu

perilaku mendukung proses neuroplastisitas sehingga terjadi pemulihan struktur saraf.¹⁴

Prinsip *motor learning* dalam rehabilitasi motorik pasca stroke

Laporan penelitian yang menggunakan pencitraan fungsional otak menunjukkan bahwa latihan motorik *task specific* berulang pada lengan atas mampu mengubah korteks somatosensorik hemisfer bersangkutan.^{4,17} Gerakan tangan paretik melalui latihan motorik menimbulkan pola reorganisasi kortikal yang mungkin terjadi secara bersamaan dan melibatkan jaringan di sekitar lesi melalui proses *unmasking synaps* laten dan atau pertumbuhan koneksi baru intrakortikal yang ditunjukkan melalui aktivitas motorik korteks bilateral yang lebih besar (disertai rekrutmen jaringan motorik ipsilateral) dan adanya peningkatan rekrutmen area kortikal sekunder seperti *supplementary motor area* (SMA) dan korteks premotor pada hemisfer lesi yang berpotensi mendukung pemulihan motorik pasca stroke.^{13,19,21}

Motor learning didefinisikan sebagai kemampuan seseorang untuk belajar dan mengorganisasikan pergerakan dengan tujuan untuk beradaptasi terhadap lingkungannya dan dipertahankan bahkan setelah latihan dihentikan. Konsep *motor learning* pada penderita stroke bertujuan membantu penderita stroke bergerak dalam aktivitas fungsional dengan pola pergerakan normal dan aktif secara otomatis, memberikan repetisi sehingga pola normal tingkah laku dapat dipelajari dan melatih penderita stroke dalam sejumlah kondisi yang bervariasi sehingga ketrampilan dapat ditransfer pada situasi dan lingkungan yang berbeda-beda.

Motor learning dilakukan dalam tiga tahapan yaitu *cognitive stage* (pemusatan perhatian dalam memahami tugas-tugas motorik dan strategi yang akan dilakukan), *associative stage* (rujukan internal tentang pergerakan motorik yang tepat sehingga penderita dapat membandingkan penampilan motoriknya) dan *autonomous stage* (atensi minimal pada penampilan motorik). Pada tahapan terakhir ini kemampuan untuk mendeteksi kesalahan telah berkembang penuh dan penampilan motorik bersifat stabil dan otomatis. Latihan kembali (*re-learning*) terhadap ketrampilan yang pernah dimiliki akan mencegah hilangnya representasi kortikal area tangan yang terkait lesi. Begitu pula interaksi sosial dan latihan kompleks berdampak pada mekanisme neuroplastisitas dalam proses rehabilitasi.¹⁹

Metode rehabilitasi yang menggunakan prinsip *motor learning* adalah *task-specific training*, CIMT, *mental imagery*, *bodyweight support treadmill training* (BWSTT), *virtual reality* dan *robotic assisted therapy*. *Task-specific training* memiliki bukti cukup kuat

dalam mendorong perbaikan fungsional pasien pasca stroke.²² Terapis mengajarkan latihan khusus untuk memulihkan gerakan dasar pasien, seperti bagaimana untuk menangani cangkir dan memindahkannya ke rak. Saat melakukan latihan, terapis mengukur dan menilai prestasi pasien menggunakan tes standar untuk mengkoordinasikan latihan tingkat berikutnya.

Target neurorehabilitasi difokuskan pada pencapaian kembali kontrol postural, keseimbangan, lokomosi, meraih, menggenggam dan manipulasi. Perbaikan kontrol motorik mencapai hasil baik dengan *task-specific training* yang menyatukan penggunaan gerakan distal dan proksimal selama praktik intensif dalam dunia nyata. Rehabilitasi dan manipulasi lingkungan dapat mempengaruhi plastisitas otak pasca stroke. *Motor learning* menekankan pada prinsip *meaningful, repetitive, intensif dalam enriched environment*.²³

SIMPULAN

Pemahaman mengenai neuroplastisitas membantu penyusunan strategi intervensi yang tepat dalam pemulihan pasca stroke. Program neurorehabilitasi mengacu pada prinsip *motor learning* menekankan aktivitas yang *meaningful* (bermakna), repetitif dan intensif dalam konteks *enriched environment*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Murie-Fernández M, Irimia P, Martínez-Vila E, John Meyer M, Teasell R. Neuro-rehabilitation after stroke. *Neurologia*. 2010;25(3):189-196.
2. Gofir A. Klasifikasi Stroke dan Jenis Patologi Stroke. In: Manajemen Stroke Evidence Based Medicine. Yogyakarta: Pustaka Cendikia Press; 2009.
3. Setyopranoto I. Odem Otak pada Stroke Iskemik Akut. Yogyakarta: Badan Penerbit FK UGM; 2012.
4. Wirawan RP. Rehabilitasi Stroke pada Pelayanan Kesehatan Primer Tinjauan Pustaka. *Maj Kedokt Indon*. 2009; 59:(2).
5. Widjaja H, Putra IBK, Nuartha AABN. Neurorestorasi Pasca-stroke: Harapan Baru Penderita Stroke. *CDK*. 2009;42(4):257-261.
6. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Stroke Care 2. Lancet*. 2011;377:1693-1702.
7. Krakauer JW, Roos KL, Worrall B. Arm Function after Stroke: From Physiology to Recovery. *Stroke Acute Management and Recovery*. *Neurology*. 2005;(5):4.
8. Baehr M, Frotscher M, Duus' Topical Diagnosis in Neurology: Anatomy, Physiology, Sign and Symptoms. 4th Ed. New York: Thieme; 2005.
9. Thibaut, A, Chatelle C, Ziegler, E, Bruno, MA, Laureys, S, Gosseries, O. Spasticity After Stroke. *Review. Brain Inj*. 2013;1-13.
10. Sidharta P. Tata Pemeriksaan Klinis dalam Neurologi. Jakarta: Dian Rakyat; 2010.
11. Bruno-Petrina AB. Motor Recovery in Stroke (online), 2010. Available from: <http://illemedicine.medscape.com/article/324386-overview>.

12. Gjelsvik Bente. *The Bobath Concept in Adult Neurology*. New York: Thieme; 2008.
13. McCormack GL, Douglas B, Pauley S, Schultze M, Volkers J. How Occupational Therapy Influences Neuroplasticity. *OT Practice*. 2009;4(17).
14. Manuela C. *Concurrent Neuroplastic and Behavioral Improvement Induced by Upper-extremity Rehabilitation Post Stroke*. Dissertation Presented to the Graduate School of the University of Florida; Pro Quest: 2012.
15. Zeiler SR & Krakauer JW. The interaction between training and plasticity in the post stroke brain . *Curr Opin Neurol*. 2013; 26.
16. Marque P, Gasq D, Castel-Lacanal E, De Boissezon X, Loubinoux I. Post-stroke hemiplegia rehabilitation: evolution of the concepts. Literature review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2014;57:520-529.
17. Teasell R, Hussein N. *Brain Reorganization, Recovery and Organized Care*. *Stroke Rehabilitation Clinician Handbook*. ESRBR; 2014.
18. Takeuchi N, Izumi S. *Rehabilitation with Poststroke Motor Recovery: A Review with a Focus on Neural Plasticity*. Review Article. *Stroke Research and Treatment*. 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/128641>.
19. Ploughman M. *A Review of Brain Neuroplasticity and Implications for the Physiotherapeutic Management of Stroke*. *Physiotherapy Canada*. 2002. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/233752186>
20. Dobkin BH. Strategies for stroke rehabilitation. *The Lancet Neurology*. 2004;3.
21. Schaechter JD. Motor rehabilitation and brain plasticity after hemiparetic stroke. *Progress in neurobiology*. 2004; 73:61-72.
22. Pandian S, Arya KN, Davidson EW. Comparison of Brunnstrom movement therapy and motor relearning program in rehabilitation of post stroke hemiparetic hand: a randomized trial. *Journal of Bodywork & Movement Therapies*. 2013;16:330-337.
23. Cano-de-la-Cuerda R., Molero-Sanchez A., Carratala-Tejada M., Alguacil-Diego IM., Molina-Rueda F., Miangolarra-Page JC., *et.al*. Theories and Control models and motor learning: clinical applications in neurorehabilitation. Review article. *Neurologia*. 2015; 30(1):32-41.