

Efektivitas *repetitive transcranial magnetic stimulation* terhadap perbaikan fungsi kognitif pasien gangguan kognitif vaskular

Effect repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular cognitive impairment

Baruno Adi Christiantoro*, Astuti**, Imam Rusdi**, Kusumo Dananjoyo**

*KSM Penyakit Saraf, RS Pantirapih, Yogyakarta

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
rTMS,
effectivity,
MoCA-Ina,
pasca stroke,
side effect

Cognitive impairment after a stroke occurs frequently in post stroke patients. The prevalence of cognitive impairment after a stroke varies between 20-80%. Cognitive disorders cause mild to severe impacts. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a noninvasive method that can produce potential changes to cortical stimulation. RTMS stimulation could encourage functional recovery in stroke patients by inducing neuroplasticity.

The study aims to determine the effectiveness of rTMS in improving cognitive function in post-stroke infarction patients with cognitive impairment seen with Indonesian Montreal Cognitive Assessment (MoCA-Ina) test after therapy rTMS for 10 sessions in left DLPFC region.

A total of 38 subjects divided into rTMS treatment group and the control who follow this study with a mean age of 58.76 ± 4.8 years and 15 ± 7.04 of MoCA-Ina scores. Results of bivariate analysis is rTMS treatment significantly improved the differences score in MoCA-Ina better than the control group shortly ($p < 0.001$) and 1 month after treatment ($p < 0.001$). After multivariate analysis showed that only the rTMS treatment which become independent factor improvement of MoCA-Ina scores either in shortly ($p = 0.001$) and 1 month after treatment ($p < 0.001$).

Based on this research, rTMS therapy provides a significant improvement in global cognitive function as assessed in MoCA-Ina scores in patients with cognitive impairment after a stroke infarction shortly after rTMS treatment and last up to 1 month later.

ABSTRAK

Kata kunci:
rTMS,
efektivitas,
pasca stroke,
efek samping,
MoCA-Ina

Gangguan kognitif pasca stroke terjadi cukup sering pada pasien stroke. Prevalensi gangguan kognitif pasca stroke bervariasi antara 20-80%. Gangguan kognitif menimbulkan dampak yang ringan hingga berat. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) merupakan metode non-invasif yang dapat menghasilkan perubahan potensial terhadap rangsangan kortikal. Stimulasi rTMS mampu mendorong pemulihan fungsional pada pasien stroke dengan cara menginduksi neuroplastisitas.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas rTMS dalam memperbaiki fungsi kognitif pada pasien gangguan kognitif pasca stroke infark yang dilihat dengan tes Montreal Cognitive Assesment-Indonesia (MoCA-Ina) setelah dilakukan terapi rTMS di regio DLPFC kiri selama 10 sesi.

Sebanyak 38 subjek terbagi dalam kelompok perlakuan rTMS dan kontrol mengikuti penelitian ini dengan rerata usia $58,76 \pm 4,8$ tahun dan nilai MoCA-Ina $15 \pm 7,04$. Hasil analisis bivariat didapatkan perlakuan rTMS secara bermakna memperbaiki selisih rerata MoCA-Ina dibandingkan kelompok kontrol baik sesaat ($p < 0,001$) maupun 1 bulan setelah perlakuan ($p < 0,001$). Setelah dilakukan analisis multivariat menunjukkan bahwa hanya perlakuan rTMS yang menjadi faktor independen perbaikan rerata selisih MoCA-Ina baik pada sesaat ($p = 0,001$) maupun 1 bulan setelah perlakuan ($p < 0,001$).

Berdasarkan penelitian ini terapi rTMS memberikan perbaikan signifikan fungsi kognitif global yang dinilai dari skor MoCA-Ina pada pasien gangguan kognitif pasca stroke infark pada sesaat setelah perlakuan rTMS dan bertahan hingga 1 bulan kemudian.

Correspondence:

Baruno Adi Christiantoro, email: barunoadich@yahoo.com

PENDAHULUAN

Gangguan kognitif pasca stroke sering terjadi pada pasien stroke. Prevalensi gangguan kognitif pasca stroke bervariasi antara 20-80% berdasar kriteria diagnosis yang berbeda di berbagai negara. Risiko gangguan kognitif pasca stroke berhubungan dengan faktor demografik seperti umur, edukasi, pekerjaan dan faktor vaskular.¹

Gangguan kognitif pasca stroke termasuk dalam suatu kelompok gangguan kognitif vaskular yang meliputi gangguan kognitif ringan dan tidak mengganggu aktivitas sehari-hari sampai yang paling berat berupa demensia vaskular. Gangguan kognitif dapat mengenai satu atau lebih domain kognitif seperti atensi, bahasa, memori, visuospasial, dan fungsi eksekutif.²

Gangguan kognitif vaskular adalah istilah yang menggambarkan gangguan kognitif akibat berbagai penyakit pembuluh darah (*large vessel disease*) dengan stroke tunggal atau multipel dan penyakit pembuluh darah kecil (*small vessel disease*) dengan kerusakan *white matter* yang progresif.³

Penatalaksanaan gangguan kognitif pasca stroke ditujukan untuk pencegahan sekunder stroke dan terapi spesifik untuk perbaikan fungsi kognitif. Pencegahan sekunder stroke meliputi pengendalian faktor risiko.⁴ Pemulihan pasca stroke didasarkan pada perubahan plastisitas sistem saraf pusat yang mengkompensasi hilangnya aktivitas bagian otak yang rusak. Program neurorestorasi memperbaiki sebagian fungsi saraf dengan meningkatkan reorganisasi kortikal. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) merupakan metode non-invasif yang dapat menghasilkan perubahan potensial terhadap rangsangan kortikal. Stimulasi rTMS direkomendasikan untuk mendorong pemulihan fungsional pada pasien stroke dengan cara menginduksi neuroplastisitas.⁵

Transcranial Magnetic Stimulation secara noninvasif mampu menginduksi dan memodulasi eksitabilitas kortikal jangka panjang dan menilai berbagai macam fungsi kognitif (atensi/konsentrasi, fungsi eksekutif/*working memory verbal fluency/retrieval*, pemecahan masalah/*reasoning*). Penelitian TMS menentukan peranan korteks prefrontal dalam mengkode dan memulihkan materi verbal dan nonverbal pada orang sehat.⁶ Dalam konteks kognitif, rTMS frekuensi tinggi meningkatkan γ -aminobutyric acid (GABA) yang memediasi proses inhibisi kortikal dan rentang waktu diam. Efek neurofisiologi ini diusulkan menjadi dasar efek fasilitasi kognisi TMS karena performa mental dan fungsi kognitif berhubungan dengan proses inhibisi kortikal dan sinkronisasi aktivitas neuron secara luas bergantung pada interneuron GABAergik.⁷

Penelitian awal Rektorova *et al.* menunjukkan bahwa rTMS di regio DLPFC (*dorsolateral prefrontal cortex*)

memberikan efek yang signifikan pada peningkatan nilai *stroop test* namun tidak di regio *motor cortex* (MC). Pasien mengalami peningkatan pada subtes simbol digital Skala Wechsler setelah sesi rTMS pada kedua regio stimulasi (DLPFC dan MC). Selain itu, satu sesi rTMS frekuensi tinggi pada DLPFC kiri aman dan dapat menginduksi efek positif terukur pada fungsi eksekutif.⁸

Repetitive TMS frekuensi tinggi paling mungkin menyebabkan peningkatan fungsi kognitif dengan signifikan bila distimulasi di DLPFC kiri, dalam kisaran 10-15 sesi berturut-turut dan *motor threshold* individual antara 80 dan 110%. Beberapa penelitian gagal menunjukkan efek kognitif yang signifikan, namun dapat menunjukkan kecenderungan ke arah perbaikan kognitif selektif. Dibandingkan dengan penelitian yang menggunakan stimulasi rTMS 1 Hz, penelitian rTMS frekuensi tinggi tampaknya lebih unggul dalam *outcome* kognitif.⁹

Upaya pengembangan terapi rTMS sebagai salah satu metode neurorestorasi kognitif pasca stroke terus berjalan. *Repetitive TMS* ini telah mendapat persetujuan dari *Food and Drug Administration* (FDA). Regulasi penggunaan, keamanan, dan efek samping rTMS telah diatur oleh FDA.¹⁰

Beberapa penelitian mengenai pengaruh rTMS terhadap perbaikan fungsi kognitif pada pasien gangguan kognitif vaskular masih kontroversial sehingga menjadi dasar dilakukan penelitian ini. Penelitian bertujuan untuk mengetahui efektivitas rTMS dalam memperbaiki fungsi kognitif pada pasien gangguan kognitif pasca stroke infark yang dilihat dengan tes *Montreal Cognitive Assessment-Indonesia* (MoCA-Inda) setelah dilakukan terapi rTMS di regio DLPFC kiri selama 10 sesi.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian kuasi eksperimen untuk melihat pengaruh perlakuan rTMS terhadap perbaikan fungsi kognitif pasien gangguan kognitif vaskular. Pada penelitian ini dua kelompok subjek dengan variabel yang mirip di mana kelompok pertama mendapatkan terapi rTMS sedangkan kelompok lainnya tidak mendapat terapi rTMS. Kedua kelompok tersebut sama-sama mendapatkan terapi *cognitive training* dan terapi prevensi stroke infark sekunder seperti rekomendasi AHA/ASA 2013 mengenai panduan prevensi stroke pada pasien stroke dan *transient ischaemic attack*.¹¹

Kriteria inklusi untuk penelitian ini adalah: pasien gangguan kognitif pasca stroke infark pertama dengan jarak perlakuan dengan *onset* stroke maksimal 6 bulan terakhir, usia pasien 18-65 tahun, skor MoCA-Inda <26, bersedia ikut dalam penelitian ini dan

menandatangani *informed consent*. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah: pasien kontraindikasi dengan penggunaan TMS terkait efek langsung medan magnetik (kehamilan, pengguna *pacemaker* jantung, implan koklea, dan penggunaan artefak metal), pasien kontraindikasi penggunaan TMS terkait risiko kejang (penyakit organik berat, pasien dengan tumor otak, riwayat kejang, riwayat cedera kepala berat, dan riwayat bedah saraf), pasien afasia pasca stroke infark, ADL dan IADL dependen, pasien yang mengalami stroke berulang selama penelitian.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah jenis perlakuan pada subjek penelitian yang dibagi menjadi terapi perlakuan (rTMS), dan tanpa terapi perlakuan. Sedangkan variabel terganggu pada penelitian ini adalah *outcome* gangguan kognitif yaitu dengan menghitung selisih rerata skor MoCA-Ina pada awal dan sesaat setelah perlakuan selesai (delta MoCA-Ina I) serta awal penelitian dan 1 bulan setelah perlakuan (delta MoCA-Ina II). Variabel bebas lainnya meliputi usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, riwayat hipertensi, riwayat DM dan lama DM, riwayat sakit jantung, riwayat dislipidemia, status merokok, riwayat gangguan kesadaran, dan jarak perlakuan dengan *onset* stroke infark.

Analisis data pada penelitian ini dilakukan dalam dua tahapan yaitu secara analisis deskriptif dan statistik (bivariat dan multivariat). Analisis deskriptif sebagai tahap pertama digunakan untuk mengetahui karakteristik subjek seperti umur, jenis kelamin, lama pendidikan, riwayat DM, lama DM, riwayat hipertensi, riwayat sakit jantung, riwayat merokok, riwayat dislipidemia, jarak perlakuan dengan kejadian stroke, dan nilai MoCA-INA. Data disajikan dengan menghitung rata-rata dan proporsi antara kedua kelompok. Keluaran penelitian ini adalah selisih skor MoCA-Ina dibandingkan dengan *baseline* sehingga analisis bivariat numerik tidak berpasangan yang digunakan untuk membandingkan antara kedua kelompok perlakuan dan kontrol adalah *independent t-test* jika sebaran data normal atau uji Mann-Whitney bila sebaran data tidak normal. Hasil uji statistik dianggap bermakna jika $p < 0,05$. Untuk mengetahui hubungan antara variabel-variabel yang bermakna terhadap *outcome*, dilakukan analisis multivariat dengan regresi linear.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien dan keluarga yang terlibat sebagai sampel penelitian ini diberikan penjelasan mengenai tujuan dan cara-cara penelitian yang akan dilakukan secara rinci serta menandatangani *informed consent* secara sukarela dan tidak ada *conflict of interest* dengan pihak sponsor manapun.

HASIL

Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei 2016 sampai Januari 2017 dengan mengambil subjek penderita gangguan kognitif pasca stroke infark di Poliklinik Saraf dan Memori RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Teknik pengambilan sampel menggunakan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yaitu 38 orang.

Karakteristik dasar subjek penelitian diperoleh melalui analisis deskriptif. Dari data karakteristik data demografis pada tabel 1 tampak rerata usia subjek penelitian adalah $58,76 \pm 4,80$ tahun dengan usia termuda adalah 50 tahun dan usia tertua 65 tahun. Rerata usia kelompok terapi rTMS adalah $59,58 \pm 4,93$ tahun, sedangkan rerata usia subjek kontrol adalah $57,95 \pm 4,66$ tahun. Tidak didapatkan perbedaan usia yang bermakna di antara kedua kelompok subjek perlakuan tersebut ($p = 0,301$). Jumlah subjek penelitian yang berstatus jenis kelamin laki-laki adalah 73,68% sedangkan untuk perempuan adalah 26,32% atau sekitar 2,8:1 dan tidak didapatkan perbedaan di antara kedua kelompok perlakuan ($p = 0,892$). Data berdasarkan tingkat pendidikan didapatkan subjek penelitian memiliki riwayat pendidikan; 7,89% tamat Sekolah Dasar; 2,63% tamat Sekolah Menengah Pertama; 47,37% tamat Sekolah Menengah Atas; dan 42,11% perguruan tinggi dan tidak didapatkan perbedaan antara kedua kelompok ($p = 0,581$).

Analisis deskriptif terhadap faktor risiko stroke, yakni riwayat DM, didapatkan jumlah subjek penelitian yang memiliki riwayat DM sebanyak 16 orang (42,11%) dan sebanyak 22 orang (57,89%) tidak memiliki riwayat DM. Tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara dua kelompok ($p = 0,743$). Jumlah subjek penderita DM kurang dari 5 tahun sebanyak 4 orang (10,5%) dan penderita DM lebih dari 5 tahun sebanyak 12 orang (31,6%). Untuk subjek dengan riwayat hipertensi, pada penelitian ini didapatkan sebanyak 34 (89,5%) subjek dan yang tidak memiliki riwayat hipertensi adalah 4 (10,5%) subjek. Subjek dengan riwayat hipertensi dominan pada kelompok rTMS ($p = 0,034$). Analisis terhadap riwayat sakit jantung, pada penelitian ini didapatkan pasien dengan riwayat sakit jantung sebesar 28,9% dan 71,1% subjek tidak memiliki riwayat jantung. Jumlah subjek dengan riwayat sakit jantung lebih sedikit pada kelompok rTMS ($p = 0,029$). Untuk subjek dengan riwayat dislipidemia, pada penelitian ini didapatkan sebesar 26 (68,4%) subjek dan 12 (31,6%) subjek yang tidak memiliki riwayat dislipidemia dan didapatkan perbedaan bermakna di antara kedua kelompok ($p = 0,036$). Jumlah subjek penelitian yang bukan perokok, mantan perokok dan perokok masing-masing sebanyak

39,5%, 31,6% dan 28,9%. Tidak didapatkan perbedaan bermakna di antara kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol ($p = 0,544$).

Jumlah subjek yang mengalami riwayat penurunan kesadaran saat *onset* stroke sebanyak 26,3%, sedangkan yang tidak mengalami riwayat gangguan kesadaran sebanyak 73%. Didapatkan perbedaan bermakna di antara kedua kelompok di mana subjek tanpa gangguan kesadaran dominan pada kelompok rTMS ($p = 0,004$).

Pada penelitian ini didapatkan rerata jarak penelitian dengan *onset* stroke infark adalah $3,79 \pm 2,09$ bulan. Pada kelompok rTMS rerata jarak penelitian dengan *onset* stroke infark adalah $3,89 \pm 1,91$ bulan sedangkan pada kelompok kontrol adalah $3,68 \pm 2,31$ bulan. Tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna di antara kedua kelompok ($p = 0,755$).

Pada penelitian ini didapatkan rerata nilai MoCA-Ina I adalah $15,61 \pm 7,04$. Untuk rerata nilai MoCA-Ina I pada kelompok rTMS adalah $17,00 \pm 5,83$ sedangkan rerata nilai MoCA-Ina I pada kelompok kontrol $17,63 \pm 6,52$. Tidak didapatkan perbedaan bermakna di antara dua kelompok di atas ($p = 0,188$).

Keluaran primer penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas pemberian terapi rTMS frekuensi 5 Hz per hari sebanyak 10 kali berturut-turut terhadap perbaikan skor MoCA-Ina pasien dengan gangguan kognitif pasca stroke infark. Pada analisis bivariat dengan uji Mann-Whitney, didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok terapi rTMS dibandingkan kelompok kontrol dalam memperbaiki gangguan kognitif pasca stroke infark dinilai dari selisih rerata MoCA-Ina I ($p < 0,001$). Efek dari perlakuan rTMS ini bertahan hingga 1 bulan setelah perlakuan yang dilihat

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Randomisasi (n=38)	Terapi rTMS+ standar (n=19)	Terapi Standar tanpa rTMS (n=19)	<i>p</i>
Umur (mean±SD tahun)	58,76±4,8	59,58±4,93	57,95±4,66	0,301
Status jender (n%)				
• Laki-laki	73,68%	78,95%	68,42%	0,892
• Perempuan	26,32%	21,05%	31,58%	
Pendidikan (n%)				
• SD	7,89%	5,26%	10,53%	0,581
• SMP	2,63%	5,26%	0%	
• SMA	47,37%	42,11%	52,63%	
• PT	42,11%	47,37%	36,84%	
Riwayat DM				
• Ya	42,1%	23,7%	18,4%	0,743
• Tidak	57,9%	26,3%	31,6%	
Lama DM				
• <5 th	31,6%	21,1%	10,5%	0,375
• >5 th	13,2%	2,6%	10,5%	
• tidak DM	55,3%	26,3%	28,9%	
Riwayat Hipertensi				
• Ya	89,5%	50,0%	39,5%	0,034*
• Tidak	10,5%	0%	10,5%	
Riwayat Sakit Jantung				
• Ya	28,9%	5,3%	23,7%	0,029*
• Tidak	71,1%	44,7%	26,3%	
Riwayat Merokok				
• Bukan Perokok	39,5%	21,1%	18,4%	0,544
• Mantan Perokok	31,6%	18,4%	13,2%	
• Perokok	28,9%	10,5%	18,4%	
Riwayat Dislipidemia				
• Ya	68,4%	26,3%	23,7%	0,036*
• Tidak	31,6%	42,1%	7,9%	
<i>Onset</i> Stroke	$3,79 \pm 2,09$	$3,89 \pm 1,91$	$3,68 \pm 2,31$	0,755
Gangguan Kesadaran				
• Ya	26,3%	2,6%	23,7%	0,004*
• Tidak	73,7%	47,4%	26,3%	
MoCA-Ina I (mean±SD)	$15,61 \pm 7,04$	$17,00 \pm 5,83$	$17,63 \pm 6,52$	0,188

Keterangan: *perbedaan rerata bermakna pada $p < 0,05$

dengan adanya perbedaan bermakna dari selisih rerata MoCA-Ina II kelompok rTMS dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,001$).

Hasil analisis bivariat lainnya seperti usia, jenis kelamin, lama pendidikan, riwayat DM, lama DM, riwayat hipertensi, riwayat sakit jantung, riwayat dislipidemia, status merokok, riwayat gangguan kesadaran, dan jarak perlakuan dengan kejadian stroke tidak terhadap rerata selisih MoCA-Ina I dan II tidak didapatkan hasil yang bermakna sebagaimana terlihat pada tabel 2.

Dilakukan analisis statistik terhadap nilai masing-masing domain sesaat dan 1 bulan setelah pemberian rTMS dibandingkan dengan *baseline* pada perbaikan skor masing-masing domain kognitif yang terdapat pada pemeriksaan MoCA-Ina. Terdapat perbedaan bermakna antara fungsi eksekutif sebelum dan setelah pemberian terapi rTMS tersebut ($p < 0,05$; 95%CI).

Namun, perbaikan fungsi eksekutif ini tidak bertahan sampai 1 bulan setelah pemberian terapi rTMS ($p = 0,09$; 95%CI). Hasil analisis bivariat pemberian terapi rTMS terhadap fungsi atensi didapatkan perbedaan bermakna pemberian terapi rTMS terhadap fungsi atensi penilaian sesaat setelah perlakuan rTMS maupun 1 bulan setelah perlakuan rTMS ($p = 0,014$ dan $p = 0,002$). Hasil ini menunjukkan bahwa efek terapi rTMS bertahan hingga 1 bulan setelah perlakuan terhadap fungsi atensi. Analisis bivariat perlakuan terapi rTMS terhadap fungsi orientasi didapatkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok baik pada sesaat setelah perlakuan ($p = 0,016$) maupun 1 bulan setelah perlakuan rTMS ($p = 0,018$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa efek terapi rTMS terhadap fungsi orientasi masih bertahan sampai dengan 1 bulan setelah terapi rTMS.

Analisis bivariat terapi rTMS terhadap rerata selisih nilai per domain MoCA-Ina I dan II tidak didapatkan

Tabel 2. Analisis bivariat terhadap rerata selisih MoCA-Ina I dan II

Variabel	n	Δ MoCA-Ina I Median (min-maks)	p	Δ MoCA-Ina II	p Median (min-maks)	
Kelompok						
• rTMS	19	4,00 (1,00-8,00)	<0,001*	19	<0,001*	
• kontrol	19	2,00 (0,00-4,00)		19		2,00 (0,00-5,00)
Usia						
• 50-59 th	22	2,00 (0,00-8,00)	0,110	22	0,156	
• 60-65 th	16	3,00 (2,00-6,00)		16		3,00 (1,00-6,00)
Jenis Kelamin						
• Laki-laki	28	2,00 (0,00-8,00)	0,698	28	0,339	
• Perempuan	10	2,50 (1,00-5,00)		10		2,50 (1,00-5,00)
Lama pendidikan						
• \leq 12 tahun	22	2,00 (0,00-8,00)	0,537	22	0,501	
• $>$ 12 tahun	16	2,50 (0,00-8,00)		16		3,00 (1,00-8,00)
Riwayat DM						
• Ya	16	2,00 (0,00-8,00)	0,673	16	0,433	
• Tidak	22	2,00 (0,00-8,00)		22		2,50 (0,00-8,00)
Lama DM						
• \leq 5 tahun	12	2,50 (1,00-8,00)	0,389	12	0,335	
• $>$ 5 tahun	5	2,00 (1,00-3,00)		5		2,00 (0,00-3,00)
Riwayat Hipertensi						
• Ya	34	2,00 (0,00-8,00)	0,225	34	0,239	
• Tidak	4	1,50 (1,00-3,00)		4		1,50 (1,00-4,00)
Riwayat Sakit Jantung						
• Ya	9	2,00 (1,00-8,00)	0,167	9	0,415	
• Tidak	29	3,00 (0,00-8,00)		29		3,00 (0,00-10,00)
Riwayat Dislipidemia						
• Ya	27	2,00 (0,00-8,00)	0,909	27	0,603	
• Tidak	11	2,00 (1,00-8,00)		11		3,00 (0,00-8,00)
Status Merokok						
• Bukan Perokok	15	3,00 (1,00-6,00)	0,964	15	0,978	
• Mantan Perokok	12	2,00 (0,00-8,00)		12		2,50 (0,00-8,00)
• Perokok	11	2,00 (1,00-8,00)		11		2,00 (1,00-10,00)
Riw. Ggn. Kesadaran						
• Ya	4	2,00 (0,00-3,00)	0,320	4	0,736	
• Tidak	34	2,00 (0,00-8,00)		34		3,00 (0,00-10,00)
Jarak perlakuan-stroke						
• \leq 3 bulan	8	2,00 (1,00-8,00)	0,335	8	0,616	
• 3-6 bulan	11	2,00 (0,00-8,00)		11		2,00 (0,00-8,00)

Keterangan: Uji Mann Whitney *perbedaan rerata bermakna pada $p < 0,05$.

Tabel 3. Analisis bivariat terapi rTMS terhadap rerata selisih nilai per domain

Variabel/Fungsi	Median (min-maks) rTMS	Δ MoCA-Ina I Median (min-maks) kontrol	<i>p</i>	Δ MoCA-Ina II	Median (min-maks) kontrol	<i>P</i> Median (min-maks) rTMS
Eksekutif/VS	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (-1,0-1,0)	0,006*	1,0 (-2,0-3,0)	1,0 (-1,0-1,0)	0,077
Naming	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,601	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,356
Atensi	1,0 (-1,0-3,0)	0,0 (-2,0-1,0)	0,014*	1,0 (0,0-5,0)	0,0 (-1,0-2,0)	0,002*
Bahasa	0,0 (-3,0-3,0)	0,0 (-1,0-1,0)	0,883	0,0 (-3,0-3,0)	0,0 (-1,0-1,0)	0,699
Abstraksi	0,0 (-2,0-2,0)	0,0 (-1,0-2,0)	0,234	0,0 (-2,0-2,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,102
Delayed Recall	1,0 (-3,0-4,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,326	1,0 (-2,0-2,0)	1,0 (-1,0-1,0)	0,120
Orientasi	1,0 (-2,0-3,0)	0,0 (-1,0-1,0)	0,016*	1,0 (-2,0-3,0)	0,0 (-1,0-1,0)	0,018*

Keterangan: Uji Mann Whitney *perbedaan rerata bermakna pada $p < 0,05$

perbedaan bermakna pada domain *naming*, bahasa, abstraksi, dan *delayed recall* sebagaimana ditunjukkan pada tabel 3.

Variabel-variabel yang dapat mempengaruhi *outcome* atau variabel perancu pada penelitian ini dianalisis secara multivariat. Analisis multivariat dilakukan berdasarkan hasil analisis bivariat pada variabel-variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ yaitu perlakuan, umur, riwayat hipertensi, dan riwayat jantung.

Tabel 4. Analisis multivariat variabel-variabel terhadap selisih rerata MoCA-Ina I

Variabel	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficient Beta	<i>p</i>
	B	Std. Error		
Perlakuan rTMS	-2,294	0,620	-0,567	0,001*
Usia	0,239	0,584	0,058	0,685
Riwayat jantung	0,558	0,712	0,117	0,439
Riwayat hipertensi	0,212	0,982	0,032	0,830

Keterangan: *bermakna secara statistik bila nilai $p < 0,05$

Dari hasil analisis multivariat menggunakan regresi linear untuk selisih rerata MoCA-Ina I tampak seperti pada tabel 4, didapatkan hasil hanya variabel perlakuan rTMS yang memberikan efek terhadap perbaikan nilai MoCA-Ina I secara independen pada populasi penelitian ini dengan nilai $p = 0,001$.

Tabel 5. Analisis multivariat variabel-variabel terhadap selisih rerata MoCA-Ina II

Variabel	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficient Beta	<i>p</i>
	B	Std. Error		
Perlakuan rTMS	-3,036	0,670	-0,640	<0,001*
Usia	0,275	0,642	0,057	0,672
Riwayat hipertensi	0,308	1,094	0,040	0,780

Keterangan: *bermakna secara statistik bila nilai $p < 0,05$

Dari hasil analisis multivariat menggunakan regresi linear untuk selisih rerata MoCA-Ina II tampak seperti pada tabel 5, didapatkan hasil hanya variabel perlakuan rTMS yang memberikan efek terhadap perbaikan nilai MoCA-Ina II secara independen pada populasi penelitian ini dengan nilai $p < 0,001$.

Outcome sekunder

Outcome sekunder yang dievaluasi pada penelitian ini adalah efek samping yang diakibatkan oleh terapi rTMS. Pada penelitian ini, didapatkan efek samping nyeri kepala yakni sebanyak 1 kasus (5,26%) pada sesi I, namun tidak didapatkan pada sesi II dan III. Tidak didapatkan efek samping perlakuan rTMS lainnya baik pada sesi I, II, maupun III.

Tabel 6. Efek samping terapi rTMS

Efek Samping	Sesi 1 n (%)	Sesi 5 n (%)	Sesi 10 n (%)
Nyeri Kepala	1 (5,26%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Scalp Pain	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nyeri Leher	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Scalp Burning	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sulit Konsentrasi	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Kejang	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Total	1 (5,26%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

DISKUSI

Pada analisis bivariat didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok terapi rTMS dibandingkan kelompok kontrol dalam memperbaiki gangguan kognitif pasca stroke infark dinilai dari rerata selisih MoCA-Ina I ($p < 0,001$) dan rerata selisih MoCA-Ina II ($p < 0,001$) yang menunjukkan efek dari perlakuan rTMS bertahan hingga 1 bulan setelah perlakuan. Pada analisis multivariat juga didapatkan hasil perlakuan rTMS bermakna dalam memperbaiki rerata selisih MoCA-Ina I ($p = 0,001$) dan rerata selisih MoCA-

Ina II ($p < 0,001$) yang menunjukkan bahwa variabel perlakuan rTMS tersebut tidak dipengaruhi oleh variabel-variabel lainnya dalam memperbaiki nilai MoCA-Ina baik sesaat maupun 1 bulan setelah perlakuan. Pada penelitian sebelumnya oleh Yuan *et al.* juga menunjukkan bahwa pemberian terapi rTMS selama empat minggu berefek terhadap perbaikan nilai MoCA ($19,57 \pm 2,06$ vs $23,91 \pm 1,30$, $p < 0,05$) pada pasien dengan lesi di korteks prefrontal.¹² Penelitian Lu *et al.* juga menunjukkan bahwa rTMS terbukti efektif memperbaiki gangguan kognitif dilihat dari skor MoCA pada pasien pasca stroke dengan signifikansi $p < 0,001$ ($\Delta\text{MoCA} = 4.21 \pm 2.46$) pada 3 hari setelah terapi dan $p = 0,002$ ($\Delta\text{MoCA} = 6.17 \pm 2.55$) pada 2 bulan setelah terapi.¹³

Penggunaan rTMS pada gangguan kognitif pasca stroke bertujuan untuk meningkatkan neuroplastisitas. Stimulasi rTMS dapat meningkatkan eksitabilitas kortikal yang akan mengubah pola maladaptif ini dengan fenomena seperti *long term potentiation* (LTP). *Repetitive TMS* dapat memperkuat aktivitas *synaps* pada jaringan yang distimulasi dan memperbaiki fungsi otak yang rusak seperti fungsi kognitif. Di daerah perilesi ataupun regio kortikal kontralateral homolog yang mempunyai struktur anatomi mirip, rTMS mampu menyeimbangkan jaringan terkompensasi untuk mengembalikan fungsi yang hilang karena daerah tersebut mungkin memiliki struktur anatomi sama sehingga mampu melaksanakan fungsi yang telah hilang.¹⁴

Stimulasi rTMS frekuensi tinggi ($> 3\text{Hz}$) secara umum memberikan efek fasilitasi, sebuah efek mirip LTP. Transmisi glutamat memainkan peranan penting pada LTP dan LTD yang tergantung pada influks ion kalsium pada pasca *synaps*. Peningkatan kalsium mengaktifasi jalur sensitif kalsium dan menginduksi perubahan pada neuron pra *synaps* dan pasca *synaps* yang akan meningkatkan kekuatan *synaps*. Konsekuensi signifikan dari proses di atas adalah masuknya reseptor AMPA tambahan (AMPA) di neuron pasca *synaps* dan fosforilasi langsung dari AMPA yang ada, terutama pada sisi subunit GluR1. Hal tersebut meningkatkan permeabilitas reseptor terhadap kalsium.¹⁵

Penelitian Lu *et al.* menunjukkan bahwa BDNF meningkat secara signifikan setelah terapi rTMS, yang menunjukkan bahwa rTMS mampu mempromosikan ekspresi BDNF di korteks serebri.¹³ Fungsi BDNF sangat penting karena mempromosikan plastisitas *synaps* dan penting dalam kelangsungan hidup dan diferensiasi neuron. Efek jangka panjang perbaikan nilai MoCA-Ina ini dimungkinkan karena rTMS dapat menginduksi efek jangka panjang dari BDNF dan GluR1 yang mendasari neuroplastisitas pasca stroke infark.¹⁵

Analisis bivariat terapi rTMS terhadap rerata selisih nilai per domain MoCA-Ina didapatkan perbedaan

bermakna pada domain eksekutif pada sesaat setelah perlakuan ($p = 0,006$) dibandingkan kelompok kontrol namun efek ini tidak bertahan hingga satu bulan setelah perlakuan rTMS ($p = 0,077$). Hasil penelitian pendahuluan Rektorova *et al.* menunjukkan bahwa perbaikan ringan namun signifikan pada pemeriksaan *Stroop test* setelah dilakukan rTMS pada region DLPFC kiri.⁸ Suatu penelitian melaporkan bahwa fungsi eksekutif didominasi oleh korteks prefrontal dorsolateral, ekstensif parietal, cingulate, oksipital dan aktivasi serebelum.¹⁶

Perbaikan rerata nilai domain atensi juga bermakna pada sesaat setelah perlakuan rTMS ($p = 0,014$) dan satu bulan setelah perlakuan rTMS ($p = 0,002$) dibandingkan kelompok kontrol. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Wagner *et al.* yang juga mendapatkan perbaikan bermakna fungsi atensi pada kelompok terapi rTMS dibandingkan dengan *sham* rTMS.¹⁷ Proses regulasi atensi merupakan proses yang kompleks dan memerlukan kontribusi hampir seluruh struktur otak; korteks singulata anterior bagian medial lobus frontal, frontal superior, parietal superior dan korteks temporal superior yang semuanya diaktivasi oleh seluruh korteks sensorik.¹⁸ Atensi visual melibatkan area frontal dan korteks parietal. Stimulasi rTMS di korteks prefrontal mampu mengoptimalkan pengkodean memori dan pengambilan informasi dengan partisipasi pada proses atensi, organisasi informasi yang dikodekan dan dalam hubungan antara informasi masa lalu dan materi baru yang dikodekan.¹⁹

Analisis bivariat perlakuan terapi rTMS terhadap fungsi orientasi didapatkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok baik pada sesaat maupun 1 bulan setelah perlakuan rTMS. Hasil itu menunjukkan bahwa efek terapi rTMS terhadap fungsi orientasi masih bertahan sampai dengan 1 bulan setelah terapi rTMS. Regio DLPFC merupakan titik akhir dari *dorsal stream* yang memanjang dari korteks visual primer sampai dengan lobus parietalis. *Dorsal stream* mengatur otak berinteraksi dengan rangsang, meliputi cara kerja dan pengenalan benda dalam suatu ruangan yang penting dalam fungsi orientasi sehingga stimulasi rTMS di DLPFC kiri memberikan pengaruh signifikan terhadap fungsi orientasi.²⁰

Pengaruh terapi rTMS terhadap fungsi *naming* tidak didapatkan perbedaan bermakna dibanding kontrol pada sesaat maupun 1 bulan setelah perlakuan. Hal ini sebanding dengan penelitian Ren *et al.* yang juga tidak mendapatkan perbaikan fungsi *naming* setelah dilakukan rTMS pada pasien pasca stroke. Perbaikan skor pada fungsi *naming* ini tidak bermakna kemungkinan karena skor dasar *naming* baik kelompok rTMS maupun kontrol relatif tinggi (rerata 2,63/3).²¹

Pengaruh terapi rTMS terhadap fungsi bahasa tidak didapatkan perbaikan fungsi bahasa yang bermakna antara kelompok terapi rTMS dan kontrol baik pada sesaat maupun 1 bulan setelah perlakuan. Lobus frontalis inferior dan lobus temporal hemisfer dominan paling berperan dalam fungsi bahasa sehingga stimulasi rTMS di regio DLPFC kurang memberikan pengaruh yang signifikan terhadap fungsi bahasa.²²

Analisis bivariat terapi rTMS dengan fungsi abstraksi tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok rTMS dengan kelompok kontrol baik sesaat maupun 1 bulan setelah perlakuan. Pada fungsi *delayed recal* tidak didapatkan perbedaan bermakna baik pada kelompok rTMS dibandingkan kelompok kontrol pada sesaat setelah perlakuan ($p = 0,326$) maupun 30 hari setelah perlakuan rTMS ($p = 0,120$). Fungsi kognitif *delayed recall* memori sebagian besar merupakan aktivitas dari korteks prefrontal, area frontal kanan, biparietal dan serebelum kiri.²³

Hasil analisis bivariat usia terhadap rerata selisih MoCA-Ina I dan II tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok usia 50-59 tahun dan usia 60-65 tahun baik pada rerata selisih MoCA-Ina I maupun MoCA-Ina II. Penelitian Solfrizzi *et al.* menunjukkan risiko demensia vaskular meningkat terutama pada usia 65 tahun ke atas. Rerata progresi demensia vaskular adalah 1,3/100 orang setiap tahunnya.²⁴ Usia mempengaruhi prognosis perbaikan nilai MoCA-Ina karena pada usia tua jumlah *synaps* antar neuron dan jumlah sel neuron diduga berkurang yang dihubungkan dengan menurunnya kemampuan neuroplastisitas sel neuron dalam hal regenerasi setelah proses iskemia.²⁵

Pada analisis bivariat jenis kelamin antara kelompok laki-laki dan perempuan terhadap selisih rerata MoCA-Ina I dan II tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Hasil ini sesuai dengan penelitian Hochstenbach *et al.* yang juga tidak mendapatkan perbedaan bermakna perbaikan fungsi kognitif pada pasien pasca stroke antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan.²⁶ Pengaruh perbedaan jenis kelamin terhadap fungsi kognitif memang tidak diketahui namun diduga karena pada jenis kelamin wanita lebih rentan dengan gangguan *mood* dan depresi pasca stroke.²⁷

Pada variabel lama pendidikan tidak didapatkan perbedaan bermakna terhadap rerata selisih MoCA-Ina I antara lama pendidikan ≤ 12 tahun dan > 12 tahun ($p = 0,537$). Pada evaluasi 1 bulan setelah perlakuan, pada variabel lama pendidikan antara ≤ 12 tahun dan > 12 tahun juga tidak didapatkan perbedaan bermakna terhadap rerata selisih MoCA-Ina II ($p = 0,501$). Hasil ini berbeda dengan penelitian Solfrizzi *et al.* yang menunjukkan tingkat pendidikan bersifat protektif terhadap gangguan kognitif ringan sedangkan penelitian

Desmond *et al.* menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pengaruh tingkat pendidikan lebih dari 12 tahun pada kelompok perbaikan kognitif maupun tidak ada perbaikan kognitif pasca stroke ($p = 0,659$).^{24,28} Orang dengan pendidikan lebih tinggi dapat mengalami pemulihan lebih baik namun hubungannya masih belum jelas apakah berhubungan langsung atau pendidikan tinggi hanya sebagai penanda cadangan kognitif yang lebih banyak, gaya hidup lebih sehat, atau hal positif lain yang mempengaruhi pemulihan.²⁹

Hasil analisis bivariat riwayat DM terhadap selisih rerata MoCA-Ina I dan II tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok riwayat DM dan tidak riwayat DM terhadap selisih rerata MoCA-Ina I dan II. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Patel *et al.* yang menunjukkan bahwa DM tidak memiliki hubungan yang positif terhadap perbaikan kognitif pasca stroke ($p = 0,336$, OR = 3,48, CI 0,07-1,18).³⁰ Pada variabel lama menderita DM tidak didapatkan perbedaan yang bermakna terhadap selisih rerata nilai MoCA-Ina I dan II antara kelompok kurang dari 5 tahun dan lebih dari lima tahun terhadap selisih rerata MoCA-Ina I dan II. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Damayanti yang mendapatkan adanya korelasi negatif antara lama menderita DM dengan terjadinya gangguan kognitif dengan kekuatan korelasi sedang ($r = 0,424$, $p = 0,002$).³¹ Secara teori, DM mampu menghambat perbaikan fungsi kognitif post stroke melalui mekanisme pengurangan aliran darah otak. Diabetes melitus menyebabkan gangguan pada autoregulasi, reaktivitas, dan peningkatan viskositas darah yang menurunkan aliran darah otak.²⁸ Pada penelitian ini kami tidak menilai peran pengobatan hiperglikemia dalam mengontrol kadar glukosa sehingga berpengaruh terhadap perbaikan fungsi kognitif.

Pada variabel riwayat hipertensi terhadap selisih rerata MoCA-Ina I dan II tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok riwayat hipertensi dan tidak hipertensi terhadap selisih rerata MoCA-Ina I dan II. Hasil ini sesuai dengan penelitian Patel *et al.* yang juga menunjukkan bahwa riwayat hipertensi tidak berbeda bermakna pada kelompok yang mengalami perbaikan kognitif maupun yang tidak ($p = 0,999$).³⁰ Hipertensi menyebabkan perubahan adaptif dalam pembuluh darah otak dan mengurangi tekanan pada dinding pembuluh darah dan melindungi aliran arteriola, kapiler, dan venula dari potensi kerusakan dalam tekanan arteri. Perubahan struktur ini berkaitan dengan mekanisme pengaturan pembuluh darah yang menyebabkan penurunan aliran darah otak pada regio subkortikal yang dapat menyebabkan penurunan kognitif.³²

Riwayat sakit jantung tidak mempengaruhi perbaikan nilai MoCA-Ina I dan II. Penelitian Patel *et al.* juga

menunjukkan bahwa riwayat atrial fibrilasi maupun penyakit jantung iskemia tidak berbeda bermakna pada kelompok yang mengalami perbaikan kognitif maupun yang tidak pada pasien pasca stroke.³⁰

Pada variabel riwayat dislipidemia tidak didapatkan perbedaan bermakna terhadap selisih rerata MoCA-Ina I dan II. Hasil ini sama dengan penelitian Desmond *et al.* yang menunjukkan bahwa riwayat dislipidemia bukan merupakan variabel yang mempengaruhi perbaikan kognitif pasca stroke ($p = 0,839$).²⁸

Hasil analisis bivariat status merokok terhadap selisih MoCA-Ina I dan II tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok bukan perokok, mantan perokok, dan perokok dengan nilai p masing-masing 0,964 dan 0,978. Hasil ini sesuai dengan penelitian Desmond *et al.* yang menunjukkan bahwa penggunaan merokok bukanlah variabel yang mempengaruhi perbaikan kognitif pasca stroke ($p = 0,942$).²⁸

Pada variabel riwayat gangguan kesadaran terhadap selisih rerata MoCA-Ina I dan II tidak didapatkan perbedaan bermakna baik kelompok riwayat gangguan kesadaran dan tidak gangguan kesadaran terhadap selisih rerata MoCA-Ina I dan II ($p = 0,320$ dan $p = 0,736$). Pada penelitian Patel *et al.*, subjek yang mengalami gangguan kesadaran adalah sebanyak 24% pada kelompok yang mengalami perbaikan dan 9% pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan.³⁰

Hasil analisis bivariat jarak perlakuan dengan *onset* stroke terhadap selisih rerata MoCA-Ina I dan II tidak ditemukan perbedaan bermakna baik kelompok ≤ 3 bulan maupun 3-6 bulan setelah stroke terhadap selisih rerata MoCA-Ina I dan II ($p = 0,335$ dan $p = 616$). Masa dua sampai tiga bulan pertama pasca stroke sangat krusial bagi neuroplastisitas yang mengacu pada perbaikan neurofisiologis dan reorganisasi kortikal fungsi kognitif.³³ Penelitian Lee *et al.* menunjukkan perbaikan fungsional pasca stroke sampai dengan enam bulan pasca stroke.²⁰

Sebuah tinjauan pada 30 publikasi tahun 1990-2007 menyebutkan efek samping rTMS umumnya ringan dan terjadi pada 17,1% subjek. Efek samping paling sering adalah nyeri kepala yakni sebanyak 9,6%. Efek samping paling serius adalah kejang saat terapi yang terjadi pada 4 pasien (1,4% risiko kasar per subjek).³⁴

Beberapa kelemahan penelitian ini antara lain beberapa variabel yang mungkin mempengaruhi proses pemulihan kognitif pasca stroke seperti luas lesi, lokasi lesi, atau jumlah lesi tidak disertakan dalam penelitian ini, peletakan koil TMS dilakukan berdasarkan pengukuran manual dan tanpa alat neuronavigator TMS sehingga adanya perbedaan presisi letak koil TMS dapat dimungkinkan dan kontrol terhadap subjek

setelah perlakuan hanya berdasarkan edukasi pasien dan keluarga sehingga mungkin terjadi adanya variasi frekuensi, durasi, dan jenis latihan.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini, terapi rTMS memberikan perbaikan signifikan fungsi kognitif global yang dinilai dari skor MoCA-Ina pada pasien gangguan kognitif pasca stroke infark pada sesaat setelah perlakuan rTMS dan bertahan hingga 1 bulan kemudian. Fungsi kognitif yang mengalami perbaikan signifikan hingga 1 bulan setelah perlakuan adalah atensi dan orientasi, sedangkan perbaikan fungsi eksekutif tidak bertahan hingga 1 bulan. Penggunaan rTMS cukup aman dan efek sampingnya cukup kecil dan ringan.

Terapi rTMS bermanfaat terhadap perbaikan fungsi kognitif pasca stroke infark sehingga terapi rTMS dapat dipertimbangkan menjadi terapi adjuvan bagi pasien gangguan kognitif pasca stroke infark.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.* 2014;2(6):1-16.
2. Zhao QL, Zhou Y, Wang Y, Dong K, Wang Y. A new diagnostic algorithm for vascular cognitive impairment: the proposed criteria and evaluation of its reliability and validity. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(3):311-319.
3. Rosenberg GA. Inflammation and White Matter Damage in Vascular Cognitive Impairment. *Stroke.* 2009;Mar(40):20-24.
4. Cohen RA. Hypertension and cerebral blood flow: implications for the development of vascular cognitive impairment in the elderly. *Stroke.* 2007;38(6):1715-1717.
5. Lefaucheur J. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiol Clin.* 2006;36(3):105-115.
6. Nardone R, Tezzon F, Holler Y, Golaszewski S, Trinka E, Brigo F. Transcranial magnetic stimulation (TMS)/repetitive TMS in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 2014;129:351-366.
7. Daskalakis Z, Moller B, Christensen B, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res.* 2006;174(3):403-412.
8. Rektorova I, Megova S, Bares M, Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia. *J Neurol Sci.* 2005;229-230:157-161.
9. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm.* 2010;117:105-122.
10. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Class II Special Controls Guidance Document: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Systems. Maryland. 2011. Available from: www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm265269.htm

11. Kernan W, Ovbiagele B, Black H, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:1-15.
12. Yuan L, Tang X, Chen Z. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function in patients with lesions in prefrontal cortex. *Chinese J Neurol*. 2015;48(08):687-690.
13. Lu H, Zhang T, Wen M, Sun L. Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Post-Stroke Dysmnnesia and the Role of BDNF Val66Met SNP. *Med Sci Monit*. 2015;21:761-768.
14. Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation in cognitive rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil*. 2011;21(5):579-601.
15. 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. *J Neurosci*. 2011;31(20):7521-7526.
16. Simões-Franklin C, Hester R, Shpaner M, Foxe JJ, Garavan H. Executive Function and Error Detection: The Effect of Motivation on Cingulate and Ventral Striatum Activity. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(3):458-469.
17. Wagner M, Rihs TA, Mosimann UP, Fisch HU, Schlaepfer TE. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex affects divided attention immediately after cessation of stimulation. *J Psychiatr Res*. 2006;40:315-321.
18. Hopfinger JB, Buonocore MH, Mangun GR. The neural mechanisms of top- down attentional control. *Nat Neurosci*. 2000;3(3):284-291.
19. Kastner S, Ungerleider LG. Mechanisms of Visual Attention in the Human Cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:315-341.
20. Lee KB, Lim SH, Kim KH, Kim KJ, Kim YR, Chang WN, et al. Six-month functional recovery of stroke patients: a multi-time-point study. *Int J Rehabil Res*. 2015;38:173-180.
21. Ren CL, Zhang GF, Xia N, Jin CH, Zhang XH, Hao JF, et al. Effect of Low-Frequency rTMS on Aphasia in Stroke Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2014;9(7):1-10.
22. Tampubolon A. Hubungan Antara Lokasi Infark Dengan Timbulnya Demensia Pasca Stroke Pada Penderita Stroke Iskemik. (Tesis). Semarang: Universitas Diponegoro; 2010.
23. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezaei K, Watkins GL, et al. PET Studies of Memory: Novel versus Practiced Free Recall of Word List. *Neuroimage*. 1995;2:296-305.
24. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, et al. Vascular risk factors, incidence of MCI and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004;63(10):1882-1891.
25. Bill O, Zufferey P, Faouzi M, Michel P. Severe stroke: patient profile and predictors of favorable outcome. *J Thromb Haemost*. 2013;11:92-99.
26. Hochstenbach JB, Otter RD, Mulder TW. Cognitive Recovery After Stroke: A 2-Year Follow-Up. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84:1499-1504.
27. Gargano JW, Reeves MJ. Sex Differences in Stroke Recovery and Stroke-Specific Quality of Life: Results From a Statewide Stroke Registry. *Stroke*. 2007;38:2541-2548.
28. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Recovery of Cognitive Function After Stroke. *Stroke*. 1996;27:1798-1803.
29. Hillis AE, Tippett DC. Stroke Recovery: Surprising Influences and Residual Consequences. *Adv Med*. 2014;2014(11):1-10.
30. Patel M, Coshall C, Health P, Thomas S. Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery. *Clinical Rehabilitation*. 2003;17:158-166.
31. Damayanti A, Gofir A. Korelasi Lama Menderita Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Gangguan Fungsi Kognitif. (Tesis). Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2014.
32. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function. *Hypertension*. 2016;68:1-29.
33. Robertson HI, Fitzpatrick MS. The future of cognitive neurorehabilitation. In: Stuss T, Winocur G, Robertson H, eds. *Cognitive Neurorehabilitation*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2008:565-574.
34. Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJ, Pascual-Leone A, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2007;10:521-528.