

PERBAIKAN AFASIA PADA STROKE SUBKORTIKAL PASCA rTMS

APHASIA IMPROVEMENT IN SUBCORTICAL STROKE AFTER rTMS TREATMENT

Amanda Tiksnadi*

ABSTRACT

Aphasia is a manifestation of language disorders that commonly results from damage to cortical portions of the brain that are responsible for language. Recently, aphasia following lesions to the basal ganglia, thalamus, or other non-cortical region has also been reported in single case reports and case series. People with aphasia have a long recovery period of months or years. Many live with major impairment in communication for the rest of their lives. Here, we present 5 clinically aphasic cases due to subcortical stroke with marked improvement after daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over two-week period.

Keywords: *Repetitive transcranial magnetic stimulation, subcortical aphasia*

ABSTRAK

Afasia merupakan gangguan berbahasa yang umumnya terjadi akibat lesi dipusat bahasa di korteks hemisfer dominan. Walaupun begitu, tidak sedikit laporan kasus maupun serial kasus yang telah dipublikasikan mengenai afasia yang terjadi akibat lesi di basal ganglia, thalamus, dan regio non-kortikal lainnya. Proses pemulihan afasia cenderung memakan waktu lama, dari bulan hingga tahunan. Bahkan sebagian pasien tetap menderita afasia berat yang sangat mempengaruhi komunikasi sepanjang sisa hidupnya. Berikut dilaporkan 5 kasus penderita afasia yang terjadi akibat stroke di region subkortikal, yang mengalami kemajuan cukup bermakna pada berbagai modalitas bahasa setelah mendapatkan terapi *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS) harian selama 2 minggu.

Kata kunci: Afasia subkortikal, *repetitive transcranial magnetic stimulation*

*Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia, Jakarta. **Korespondensi:** amtiks@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kemampuan berbahasa merupakan salah satu komponen fungsi kortikal luhur luhur, yang juga mencakup atensi & konsentrasi, memori, visuospasial, dan fungsi eksekutif. Kemampuan berbahasa terdiri dari kelancaran berbahasa (*fluency*), pemahaman, penamaan, repetisi, membaca, dan menulis.¹ Gangguan berbahasa, atau yang lebih lazim disebut afasia, dikenal secara klasik sebagai akibat lesi atau kerusakan di tingkat kortikal. Walaupun demikian, beberapa laporan maupun serial kasus mengenai afasia akibat lesi di basal ganglia, thalamus maupun region subkortikal lainnya telah cukup banyak dilaporkan.²

Proses pemulihan afasia cenderung memakan waktu lama, dari bulan hingga tahunan. Bahkan pada sebagian besar pasien, afasia yang cukup berat akan menetap sepanjang sisa hidupnya. Studi Maas dkk menunjukkan hanya 38% penderita afasia yang mengalami resolusi pada 7 hari pertama pascastroke.³ Lazar dkk mengemukakan bahwa 18 bulan setelah onset stroke, resolusi afasia komplit hanya didapatkan

pada 24%, dan 43% pasien masih menderita afasia signifikan.⁴

Transcranial magnetic stimulation (TMS) merupakan suatu metode non-invasif dalam menginduksi depolarisasi neuron kortikal di bawah tulang cranium. TMS yang diberikan secara repetitif (*repetitive* TMS atau rTMS) dengan frekuensi rendah (<5Hz) pada umumnya menghasilkan inhibisi sinaptik, yang serupa dengan fenomena *long-term depression* (LTD). Pada rTMS frekuensi tinggi (>5Hz) akan menghasilkan fasilitasi/eksitasi sinaptik, mirip dengan fenomena *long-term potentiation* (LTP). Seperti halnya LTP dan LTD, efek eksitasi dan inhibisi sinaptik yang dihasilkan oleh rTMS tetap dapat bertahan beberapa menit hingga beberapa jam setelah stimulus dihentikan.⁵

Studi neuroimaging pada kasus afasia pasca stroke mengungkapkan adanya proses aktivasi area perilesi ipsilateral maupun area homotopis kontralateral pada proses pemulihan fungsi bahasa. Dengan dasar ini, efek LTP dan LTD yang dihasilkan oleh rTMS dapat digunakan untuk fasilitasi maupun inhibisi area spesifik pada kedua hemisfer.⁶ Terapi

rTMS diharapkan dapat menjadi terapi ajuvan untuk mempercepat proses reorganisasi otak dalam pemulihan afasia yang terjadi.

KASUS

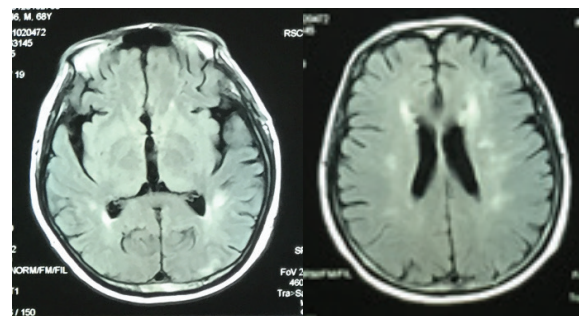
Berikut akan dibahas 5 kasus pasien afasia akibat stroke subkortikal yang datang ke poliklinik Neurorestorasi RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM) dari Januari 2012 hingga Juni 2015 dan menjalankan program terapi dengan TMS. Data letak lesi subkortikal diambil dari hasil pemeriksaan *imaging CT scan* maupun MRI kepala saat onset stroke, seperti pada contoh gambar 1 dan gambar 2. Setiap pasien dilakukan pemeriksaan fungsi berbahasa, sebelum dan sesudah menjalani sesi repetitif

rTMS, menggunakan skala norma tes afasia untuk diagnostik informasi dan rehabilitasi (TADIR). Derajat gangguan komprehensi, kelancaran, penamaan, repetisi dan menulis, serta membaca menurut TADIR terbagi menjadi 5 kategori, yaitu sangat berat–berat–moderat–ringan–normal (Tabel 1).

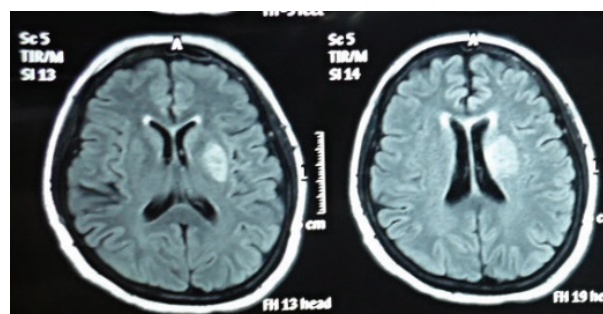
Terapi rTMS diberikan bervariasi antara 1–3 bulan pasca onset stroke (Tabel 1). Setiap pasien menjalani 10 kali sesi rTMS yang diberikan 5 hari per minggu selama 2 minggu berturut-turut. Stimulus diberikan menggunakan *coil figure-of-8* pada area *inferior frontal gyrus* (IFG), 2cm anterior dan 1cm lateral titik *hotspot* M1 hemisfer kontralesi. Pada setiap sesi diberikan stimulus rTMS dengan frekuensi 4Hz sebesar 90% *resting motor threshold* (RMT)

Tabel 1. Karakteristik Demografis dan Gangguan Modalitas Bahasa

No	Nama	Usia (tahun)	Onset (bulan)	Jenis Lesi	Letak Lesi	Komprehensi	Kelancaran	Penamaan	Repetisi	Menulis/ membaca
1	Tn. M	69	3	Iskemik	Periventrikuler	Moderat	<i>Nonfluent</i>	Moderat	Moderat	Berat
2	Tn. R	52	2	Iskemik	Basal Ganglia Kiri	Ringan	<i>Nonfluent</i>	Ringan	Moderat	Ringan
3	Tn. AB	47	3	Iskemik	Basal Ganglia Kiri	Sangat Berat	<i>Nonfluent</i>	Sangat Berat	Moderat	Sangat Berat
4	Ny. D	63	1	Hemoragik	Basal Ganglia Kiri	Ringan	<i>Fluent</i>	Sangat Berat	Berat	Moderat
5	Ny. Y	70	1	Hemoragik	Basal Ganglia Kiri	Berat	<i>Fluent</i>	Sangat Berat	Moderat	Sangat Berat



Gambar 1. MRI Kepala Tn. M, tampak lesi iskemik periventrikuler



Gambar 2. CT scan kepala Ny. D, tampak lesi hemoragik ganglia basal kiri

selama 15 menit (total 3600 *pulse*). RMT masing-masing pasien ditentukan satu kali, sebelum sesi repetitif pertama diberikan. Nilai RMT ditentukan berdasarkan intensitas stimulus terendah yang dapat menghasilkan *motor evoked potential* (MEP) dengan amplitudo minimal 50mV sebanyak minimal 5 kali dari 10 kali stimulasi secara konsekutif.⁷ MEP direkam dari otot *first dorsal interosseous* (FDI) di tangan yang sehat. Parameter stimulasi yang digunakan diambil dari panduan keamanan rTMS.^{8,9}

Dari penelitian sebelumnya didapatkan bahwa efek TMS terhadap eksitabilitas korteks dapat bertahan sekitar 30 menit.¹⁰ Oleh karena itu, segera setelah setiap sesi rTMS selesai dilakukan (maksimal 30 menit), pasien menjalani sesi terapi wicara selama 1 jam.

Respons pasca aplikasi rTMS berupa perbandingan kemampuan berbahasa pra dan pasca-TMS tampak pada semua modalitas (Tabel 2). Perbaikan paling signifikan didapatkan pada modalitas *fluency* dan penamaan. Perbaikan cukup besar juga didapatkan pada kemampuan membaca komprehensi tulisan dan menulis. Perbaikan paling minimal didapatkan pada kemampuan komprehensi lisan dan repetisi.

yang menyimpang dari karakteristik sindrom afasia klasik ditemukan pada pasien-pasien dengan lesi di talamus, basal ganglia, kapsula interna, maupun periventrikuler.¹⁰

Demikian pula pada laporan kasus ini, gangguan bahasa yang didapatkan pada pasien sulit untuk dikategorikan sebagai afasia sensorik atau motorik, afasia *fluent* atau *nonfluent*, atau afasia transkortikal. Ada pasien dengan komprehensi yang cukup baik tapi tampak *fluent* walaupun tampak seperti neologisme. Tampaknya perlu data yang lebih lengkap dan spesifik untuk membuat klasifikasi simtomatologi afasia yang baru yang disesuaikan dengan topis lesi yang terjadi.

Pada pasien stroke, ada beberapa mekanisme yang diduga merupakan patofisiologi lesi subkortikal menimbulkan simptom afasia. Beberapa ahli percaya bahwa struktur-struktur subkortikal tersebut terlibat langsung fungsi berbahasa. Misalnya, peran basal ganglia dalam “*motor processing*” sehingga dapat menimbulkan gangguan artikulasi, dan peran talamus dalam memori verbal sehingga dapat menimbulkan gangguan fungsi berbahasa.¹¹

Kelompok ahli lain menyebutkan bahwa afasia subkortikal terjadi akibat diaskisis, de-afrensiasi

Tabel 2. Evaluasi Gangguan Modalitas Bahasa Berdasarkan TADIR Pra dan Pasca-rTMS

Skor

No	Nama	Fluensi			Komprehensi Lisan			Komprehensi Tulisan			Penamaan			Repetisi			Membaca			Menulis		
		Pre*	Post*	Selisih	Pre*	Post*	Selisih	Pre*	Post*	Selisih	Pre*	Post*	Selisih	Pre*	Post*	Selisih	Pre*	Post*	Selisih	Pre*	Post*	Selisih
1	Tn. M	2	4	2	3	4	1	3	4	1	3	5	2	3	4	1	2	5	3	2	4	2
2	Tn. R	3	4	1	3	4	1	4	5	1	4	4	0	3	3	0	3	4	1	4	5	1
3	Tn. AB	1	2	1	1	3	2	1	4	3	1	3	2	3	3	0	2	3	1	1	2	1
4	Ny. D	1	4	3	4	4	0	3	5	2	1	3	2	2	5	3	2	4	2	3	5	2
5	Ny. Y	1	4	3	2	4	2	2	4	2	1	5	4	3	5	2	2	4	2	1	3	2
				10			6			9			10			6			9			8

*1 = sangat berat; 2 = berat; 3 = sedang; 4 = ringan; 5 = normal

TADIR: tes afasia untuk diagnostik informasi dan rehabilitasi, rTMS: *repetitive transcranial magnetic stimulation*

PEMBAHASAN

Peran struktur subkortikal pada simtomatologi afasia masih menjadi kontroversi dan baru mendapat perhatian selama beberapa dekade terakhir. Kemajuan ilmu teknologi dan pencitraan seperti CT *scan* dan MRI dalam menentukan lokalisasi lesi menyebabkan semakin banyak pula sindrom afasia yang atipik

area kortek jauh yang mempunyai koneksi dengan jaras atau nukleus di area subkortikal yang rusak.¹¹⁻¹³ Ada juga pendapat bahwa afasia subkortikal terjadi akibat stenosis atau oklusi arteri serebral untuk area kortikal yang terjadi bersamaan dengan infark subkortikal.^{11,2,14,15} Penelitian Boissezon dkk menunjukkan lesi subkortikal menyebabkan diskoneksi antara bagian superior dan inferior korteks temporal

kiri yang dianggap sebagai pusat *lexical semantic processing*.¹¹

Kedua hemisfer tampaknya berperan dalam reorganisasi otak pada proses pemulihan afasia. Banyak faktor yang mempengaruhi proses reorganisasi ini, di antaranya onset, jenis dan tipe afasia, letak dan luas lesi. Contohnya, studi pencitraan fungsional pada penderita afasia *nonfluent* mendapatkan peningkatan aktivitas pada homolog area bahasa di hemisfer kanan.¹⁶

Hemisfer kiri tampaknya berperan lebih besar dalam perbaikan simptom afasia pasca stroke. Perbaikan penamaan (*naming*) pada stroke fase akut tampaknya berkorelasi dengan peningkatan aktivitas area Brodman 37 kiri.^{16,17} Hasil observasi Winhuisen dkk juga menunjukkan bahwa perbaikan fluensi verbal yang lebih baik pada pasien stroke onset 2 minggu, berkorelasi dengan peningkatan aktivitas di girus frontalis inferior kiri.^{16,18} Demikian pula Heiss dan Thiel mendapatkan bahwa rekrutmen hemisfer kanan kurang efisien untuk perbaikan afasia bila dibandingkan rekrutmen hemisfer kiri.^{16,19} Pada kelompok pasien yang menunjukkan perbaikan afasia, dijumpai peningkatan aktivitas yang tinggi pada girus temporal superior kiri dan area motorik suplementer kiri.¹⁶

Pada suatu studi yang menerapkan prinsip *constraint-induced language therapy* (CILT), Richter dkk mendapatkan tingkat keberhasilan terapi yang tinggi berkorelasi dengan penurunan relatif aktivasi hemisfer kanan.^{16,20} Menurut Fernandez dkk hemisfer kanan berperan pada pemulihan fase akut, dan kemudian diikuti dengan aktivasi hemisfer kiri.¹² Hemisfer kanan tampaknya berperan lebih banyak pada kasus-kasus dengan lesi hemisfer kiri yang luas. Diduga peningkatan aktivasi hemisfer kanan bersifat maladaptif dan mengakibatkan proses pemulihan menjadi kurang efektif.^{16,21}

Dari pengalaman klinis sehari-hari di laboratorium TMS Neurorestorasi Departemen Neurologi FKUI/RSCM, aplikasi rTMS frekuensi rendah 4Hz pada area *inferior frontal gyrus* (IFG) kiri, subjek sehat dapat menimbulkan henti bicara sepiintas (*transient speech arrest*). Sejalan dengan studi yang dilakukan Weiduschat dkk saat melakukan studi serupa, yaitu inhibisi area IFG kiri dengan rTMS

4Hz, dijumpai aliran darah otak yang berkurang pada area tersebut, dan meningkat di area homolog kontralateral.²²

Sejalan dengan hasil-hasil studi tersebut, rasionalisasi penggunaan rTMS untuk restorasi fungsi berbahasa pascastroke adalah meningkatkan eksitasi area di hemisfer kiri dengan menggunakan rTMS frekuensi tinggi. Alternatifnya adalah melakukan inhibisi pada area homolog kontralateral (hemisfer kanan) untuk mengurangi proses maladaptif yang terjadi, dengan menggunakan rTMS frekuensi rendah. Stroke menyebabkan kematian sel, oleh karena itu tampaknya lebih logis dan rasional untuk memilih melakukan inhibisi pada area homolog kontralateral (hemisfer yang sehat) daripada melakukan eksitasi sel saraf yang sudah mengalami nekrosis. Selain itu, penggunaan rTMS frekuensi tinggi mempunyai risiko yang lebih tinggi pula untuk terjadinya efek samping yang tidak diharapkan.²³ Oleh karena itu, protokol rTMS yang digunakan pada studi ini dipilih rTMS frekuensi rendah pada area IFG kanan.

Pada kasus-kasus ini, didapatkan perbaikan pasca terapi rTMS selama 2 minggu pada semua komponen modalitas bahasa, terutama fluensi, penamaan, membaca, dan komprehensi. Perbaikan ini dapat saja merupakan efek tidak langsung dari reduksi proses maladaptif IFG kanan oleh inhibisi rTMS. Selain itu, karena pusat bahasa tingkat kortikal di hemisfer kiri tampaknya masih intak dan memungkinkan terjadinya aktivasi di pusat bahasa primer yang cukup efektif.

Pemulihan kemampuan repetisi tidak sebaik pemulihan fungsi komponen modalitas bahasa lainnya. Hal ini mungkin saja disebabkan lesi subkortikal yang terjadi langsung pada fasikulus arkuatus, yang merupakan jaras utama kemampuan repetisi, sehingga aktivasi di jaras primer tersebut pada hemisfer kiri menjadi tidak efektif. Kemungkinan lain adalah area yang menjadi target inhibisi rTMS kurang tepat dan bukan area yang homolog dengan area yang diharapkan teraktivasi oleh rTMS yang diberikan.

KESIMPULAN

Terapi rTMS frekuensi rendah pada area IFG hemisfer kanan (kontralesi) cukup efektif sebagai

terapi ajuvan latihan wicara untuk kasus-kasus afasia subkortikal terutama untuk pemulihan kemampuan kelancaran verbal, penamaan, komprehensi tulisan, membaca, dan menulis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Strub RL, Black FW. The mental status examination in neurology. Edisi kedua. Philadelphia: FA Davis;1989.
2. Hillis AE, Wityk RJ, Barker PB, Beauchamp NJ, Gailloud P, Murphy K, dkk. Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion. *Brain*, 2002;125(Pt5):1094-104.
3. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, dkk. The prognosis for aphasia in stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(5):350-7.
4. Lazar RM, Antonello D. Variability in recovery from aphasia. *Curr Neur Neurosci*. 2008;8(6):497-502.
5. 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):7521-6.
6. Schlaug G, Marchina S, Wan CY. The use of non-invasive brain stimulation techniques to facilitate recovery from post stroke aphasia. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(3):288-301.
7. Weiduschat N, Thiel A, Heiss WD. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for post stroke aphasia. *European Neurological Review*. 2008;3(2):64-8.
8. Tranulis C, Guéguen B, Pham-Scottet A, Vacheron MN, Cabelquen G, Costantini A, dkk. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. *NeurophysiolClin*. 2006;36(1):1-7.
9. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, dkk. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 1994;91(2):79-92.
10. Peach RK, Tonkovich JD. Subcortical aphasia: a report of three cases. *Clinical Aphasiology Conference*; 1983 Mei 29-Juni 2; Minneapolis, Minnesota: BRK Publishers;1983:
11. Boissezon X, Demonet JF, Puel M, Marie N, Raboyeau G, Albuqgher JF, dkk. Subcortical aphasia: a longitudinal PET study. *Stroke*. 2005;36(7):1467-73.
12. Alexander P, Naeser MA, Palumbo CL. Correlations of subcortical CT lesion sites and aphasia profiles. *Brain*. 1987;110(Pt 4):961-91.
13. Perani D, Vallar G, Vappa S, Messa C, Fazio F. Aphasia and neglect after subcortical stroke. A clinical/cerebral perfusion correlation study. *Brain*. 1987;110(Pt 5):1211-29.
14. Weiler C, Willmes K, Reiche W, Thron A, Isensee C, Buell U, Ringelstein EB. The case of aphasia or neglect after striocapsular infarction. *Brain*. 1993;116(Pt 6):1509-25.
15. Nadeau SE, Crosson B. Subcortical aphasia. *Brain Lang*. 1997;58:355-402.
16. Martin PI, Naeser MA, Ho M, Treglia E, Kaplan E, Baker EH, dkk. Research with transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia. *Curr Neur Neurosci Rep*. 2009;9(6):451-8.
17. Hillis AE, Kleinman JT, Newhart M. Restoring cerebral blood flow reveals neural region critical for naming. *J Neurosci*. 2006;26(31):8069-73.
18. Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, Kessler J, Rudolf J, Haupt WF, dkk. Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia; a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke*. 2005;36(8):1759-63.
19. Maher LM Kendall F, Swearingin JA. A pilot study of use-dependent learning in the context of constraint induced language therapy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12(6):834-52.
20. Richter M, Miltner WH, Straube T. Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia. *Brain*. 2008;131(Pt 5):1391-401.
21. Fernandez B, Cardebat D, Demonet JF, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M, dkk. Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subject and during recovery in a case of aphasia. *Stroke*. 2004;35(9):2171-6.
22. Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A, Kessler J, Merl P, dkk. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke, a randomized controlled pilot study. *Stroke*. 2011;42(2):409-15.
23. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108(1):1-16.