

Tinjauan Pustaka

Efektivitas *Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation* Terhadap Fungsi Kortikospinal dan Intrakortikal pada Pasien Neuropati Diabetik

Samira Amanda^{1*}, Dinda Inaya Shafa², Suci Mardiah Sari³

¹⁻³ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru

*Korespondensi: samiraamanda2020@mail.com

Abstrak

Pendahuluan: Neuropati diabetik (ND) merupakan komplikasi kronis diabetes melitus yang ditandai oleh kerusakan sistem saraf perifer dan pusat akibat hiperglikemia berkepanjangan. Kondisi ini menyebabkan nyeri neuropatik, gangguan sensorik, disfungsi motorik, serta penurunan kualitas hidup. Terapi yang tersedia saat ini umumnya bersifat simptomatik dan belum mampu memperbaiki fungsi saraf secara optimal. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan terapi alternatif yang inovatif dan non-invasif.

Metode: Penelitian ini merupakan kajian literatur naratif dengan penelusuran sistematis pada mesin pencarian akademik Google Scholar serta basis data PubMed dan ScienceDirect. Proses seleksi dilakukan melalui tahap identifikasi, skrining, serta penilaian kelayakan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak enam artikel dianalisis secara kualitatif untuk mensintesis temuan utama terkait efektivitas *prolonged continuous theta burst stimulation* (pcTBS).

Pembahasan: Hasil kajian menunjukkan bahwa pcTBS yang ditargetkan pada *primary motor cortex* (M1) dan *dorsolateral prefrontal cortex* (DLPFC) mampu meningkatkan eksitabilitas kortikospinal yang ditandai dengan peningkatan *amplitudo motor evoked potential* (MEP), serta memperkuat inhibisi intrakortikal melalui mekanisme GABAergik. Perubahan neurofisiologis tersebut berkorelasi dengan penurunan intensitas nyeri neuropatik, perbaikan fungsi motorik, serta peningkatan kualitas hidup pasien. Selain itu, pcTBS memiliki profil keamanan yang baik dengan efek samping minimal.

Simpulan: pcTBS berpotensi menjadi terapi neuromodulasi non-invasif yang efektif sebagai terapi adjuvan dalam mengurangi nyeri neuropatik dan meningkatkan fungsi motorik pada pasien neuropati diabetik, sehingga layak dipertimbangkan dalam praktik klinis.

Kata Kunci: Eksitabilitas Kortikospinal; Inhibisi Intrakortikal; Neuromodulasi; Neuropati Diabetik; pcTBS

Effects Of Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation On Corticospinal And Intracortical Function In Diabetic Neuropathy

Abstract

Introduction: Diabetic neuropathy (DN) is a common chronic complication of diabetes mellitus characterized by damage to the peripheral and central nervous systems due to prolonged hyperglycemia. This condition leads to neuropathic pain, sensory impairment, motor dysfunction, and reduced quality of life. Current treatments are largely symptomatic and have limited effectiveness in restoring nerve function, highlighting the need for innovative non-invasive therapies.

Method: This study employed a narrative literature review design with a systematic search of Google Scholar academic search engine and the PubMed and ScienceDirect databases. Article selection was conducted through identification, screening, and eligibility assessment based on predefined inclusion and exclusion criteria. Six relevant studies were included and analyzed qualitatively to synthesize the main findings regarding the effectiveness of prolonged continuous theta burst stimulation (pcTBS).

Discussion: The findings indicate that pcTBS targeting the primary motor cortex (M1) and dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) enhances corticospinal excitability, as evidenced by increased motor evoked potential (MEP) amplitude, and strengthens intracortical inhibition through GABAergic mechanisms. These neurophysiological changes are associated with reduced neuropathic pain, improved motor function, and better quality of life. Additionally, pcTBS demonstrates a favorable safety profile with minimal adverse effects.

Conclusion: pcTBS shows promise as a non-invasive neuromodulation therapy and an effective adjuvant approach for reducing neuropathic pain and improving motor function in patients with diabetic neuropathy, supporting its potential application in clinical practice.

Keywords: Corticospinal Excitability; Diabetic Neuropathy; Intracortical Inhibition; Neuromodulation; pcTBS

1. PENDAHULUAN

Neuropati diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi kronis yang paling sering terjadi pada pasien diabetes melitus, ditandai oleh kerusakan sistem saraf pusat dan perifer akibat

hiperglikemia persisten dalam jangka panjang.^{1,2} Kondisi ini menjadi masalah kesehatan global yang signifikan. Berdasarkan data International Diabetes Federation (IDF) tahun 2021, sekitar 537 juta orang dewasa berusia 20–79 tahun

hidup dengan diabetes melitus di seluruh dunia, dengan Indonesia menempati peringkat kelima dengan 19,47 juta kasus.³ Prevalensi neuropati diabetik pada populasi tersebut dilaporkan mencapai 40,3%.³

Insidensi ND meningkat seiring bertambahnya usia, dengan prevalensi sebesar 11,9% pada usia ≤ 40 tahun, 29% pada usia 41–55 tahun, 39% pada usia 56–70 tahun, dan hingga 50% pada usia ≥ 70 tahun.⁴ Secara klinis, neuropati diabetik menimbulkan berbagai gejala fisiologis, terutama nyeri neuropatik, gangguan sensorik, serta disfungsi motorik yang berkontribusi terhadap penurunan kualitas hidup pasien. Nyeri neuropatik umumnya digambarkan sebagai sensasi terbakar, menusuk, atau tajam, disertai allodynia, hiperalgesia, dan baal, serta lebih sering terjadi pada ekstremitas bawah.^{5,6} Selain itu, bukti terkini menunjukkan bahwa disfungsi motorik tidak hanya berkaitan dengan neuropati sensorik dan atrofi otot, tetapi juga melibatkan gangguan regulasi sistem motorik sentral, termasuk korteks serebral dan medula spinalis.^{7,8}

Berbagai pendekatan terapi telah digunakan dalam tata laksana ND, baik farmakologis maupun non-farmakologis, seperti latihan fisik, fisioterapi, serta intervensi invasif

seperti spinal cord stimulation (SCS).^{9,10,11,12} Meskipun memberikan manfaat pada sebagian pasien, efektivitas terapi tersebut masih terbatas dan belum sepenuhnya menghasilkan perbaikan klinis yang optimal. Oleh karena itu, diperlukan strategi terapi tambahan yang bersifat neuromodulator dan non-invasif.

Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation (pcTBS) merupakan salah satu teknik stimulasi magnetik non-invasif yang diketahui mampu memodulasi eksitabilitas kortikospinal dan inhibisi intrakortikal.¹³ Pendekatan ini telah banyak diteliti pada berbagai gangguan neurologis dan neuropsikiatri, seperti depresi, skizofrenia, gangguan obsesif kompulsif, migren, mania, gangguan panik, dan nyeri kepala tipe tegang kronis.¹⁴ Selain itu, bukti menunjukkan bahwa neuropati diabetik tidak hanya melibatkan kerusakan perifer, tetapi juga disfungsi pada sistem saraf pusat, khususnya pada *primary motor cortex* (M1) dan *dorsolateral prefrontal cortex* (DLPFC) yang berperan dalam regulasi motorik dan modulasi nyeri. Dengan melihat efektivitas pcTBS pada berbagai kondisi tersebut, serta adanya keterlibatan M1 dan DLPFC dalam patofisiologi neuropati diabetik, pendekatan ini layak

untuk dipertimbangkan sebagai terapi tambahan yang berpotensi dalam pengolahan gangguan motorik dan nyeri pada pasien neuropatik diabetik.

Meskipun demikian, sebagian besar penelitian pcTBS masih terfokus pada individu sehat atau populasi dengan nyeri kronis, sedangkan kajian yang secara khusus membahas efektivitas pcTBS terhadap fungsi kortikospinal dan intrakortikal pada pasien neuropati diabetik masih terbatas. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini disusun untuk melihat bukti ilmiah terkini mengenaiefektivitas pcTBS dalam memodulasi fungsi kortikospinal dan intrakortikal pada pasien neuropati diabetik, sebagai dasar pertimbangan dalam tata laksana neuropati diabetik.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain tinjauan pustaka (*literature review*) untuk mengidentifikasi dan mensintesis bukti ilmiah terkait efektivitas pcTBS pada pasien neuropati diabetik. Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis melalui mesin pencari akademik (*academic search engine*) Google Scholar, serta basis data elektronik, yaitu PubMed, dan ScienceDirect.

Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci dan operator Boolean sebagai berikut:

("Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation" OR "pcTBS") AND ("two brain regions" OR "motor corticospinal" OR "intracortical inhibition") AND "diabetic neuropathy". Artikel yang diperoleh kemudian diseleksi bertahap yang meliputi identifikasi, skrining judul dan abstrak, serta penilaian kelayakan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi disusun berdasarkan PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) yaitu: (1) Population: pasien dewasa dengan diagnosis neuropati diabetik; (2) Intervention: pemberian pcTBS sebagai modalitas stimulasi otak non-invasif; (3) Comparison: kelompok plasebo; (4) Outcome: perubahan eksitabilitas kortikospinal, inhibisi intrakortikal, derajat nyeri neuropatik, dan fungsi motorik. Kriteria tambahan meliputi publikasi dalam 10 tahun terakhir, artikel berbahasa Indonesia atau Inggris, tersedia dalam bentuk teks lengkap (full text), serta desain penelitian berupa randomized controlled trial (RCT), observasional, atau eksperimental. Artikel yang tidak dapat diakses, terkunci, atau tidak memenuhi kriteria PICO di atas dikeluarkan dari analisis.

Berdasarkan proses seleksi tersebut, enam artikel memenuhi seluruh kriteria dan selanjutnya

dianalisis secara kualitatif dalam kajian ini.

3. PEMBAHASAN

Karakteristik serta temuan utama dari seluruh studi yang memenuhi kriteria inklusi disajikan secara rinci pada **Tabel 1**. Sebanyak enam penelitian diikutsertakan dalam kajian ini, yang terdiri atas beberapa desain penelitian, yaitu *randomized controlled trial* (RCT), *clinical trial*, serta studi eksperimental. Variasi desain tersebut memungkinkan evaluasi efektivitas pcTBS dari berbagai pendekatan metodologis, baik pada populasi pasien neuropati diabetik secara langsung maupun pada subjek sehat sebagai pembanding untuk menilai perubahan parameter neurofisiologis. Jumlah sampel pada masing-masing studi relatif bervariasi, dengan rentang partisipan kecil hingga sedang, serta karakteristik usia dewasa hingga lanjut usia.

Secara umum, intervensi pcTBS diberikan dengan menargetkan area korteks motorik, terutama *primary motor cortex* (M1), serta pada beberapa studi juga melibatkan *dorsolateral prefrontal cortex* (DLPFC). Target tersebut dipilih karena perannya dalam regulasi eksitabilitas kortikospinal, kontrol motorik, serta modulasi persepsi nyeri. Luaran yang diukur dalam penelitian-penelitian ini mencakup parameter objektif

neurofisiologis, seperti *amplitudo motor evoked potential* (MEP), *cortical silent period* (CSP), serta indikator inhibisi intrakortikal, disertai luaran klinis berupa intensitas nyeri neuropatik, ambang nyeri tekan, fungsi motorik, dan kualitas hidup pasien.

Mayoritas studi menunjukkan pola temuan yang konsisten, yaitu peningkatan eksitabilitas jalur kortikospinal setelah pemberian pcTBS yang ditandai dengan peningkatan amplitudo MEP, serta peningkatan mekanisme inhibisi intrakortikal yang berkontribusi terhadap perbaikan modulasi nyeri. Perubahan neurofisiologis tersebut selanjutnya diikuti oleh penurunan intensitas nyeri neuropatik, berkurangnya gejala sensorik abnormal, serta perbaikan performa motorik pada pasien. Beberapa penelitian juga melaporkan adanya peningkatan aspek psikologis dan kualitas hidup, yang mengindikasikan dampak terapeutik yang lebih luas.

Dari sisi keamanan, pcTBS memiliki tolerabilitas yang baik dengan efek samping minimal dan tidak ditemukan komplikasi serius selama intervensi. Meskipun demikian, terdapat variasi dalam protokol stimulasi, durasi terapi, serta ukuran sampel antar studi, sehingga interpretasi hasil tetap

perlu dilakukan secara hati-hati. Secara keseluruhan, temuan-temuan ini menunjukkan bahwa pcTBS berpotensi menjadi pendekatan neuromodulasi non-invasif yang menjanjikan sebagai terapi tambahan dalam pengelolaan gangguan motorik dan nyeri pada neuropati diabetik.

Tabel 1. Karakteristik Studi dan Hasil Temuan Efek pcTBS pada Neuropati Diabetik

Sumber	Negara	Jenis Studi	Total Sampel	Hasil Temuan	Interpretasi
Thakkar, 2024. ¹²	Amerika Serikat	RCT	42 pasien dengan <i>painful diabetic neuropathy</i> (pDN)	- Setelah satu sesi pcTBS yang ditargetkan pada M1 atau DLPFC, terdapat perbaikan signifikan dalam berbagai subskala ukuran laporan diri tentang nyeri (SRMP) yang menilai komponen sensoris diskriminatif, afektif/motivasi, dan kognitif/evaluatif dari pengalaman nyeri. - Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan dalam 24 jam setelah pcTBS, menunjukkan bahwa prosedur ini layak diterapkan.	Satu sesi pcTBS yang ditargetkan pada M1 dan DLPFC dapat meningkatkan skor pada ukuran laporan diri tentang nyeri pada pasien dengan <i>painful diabetic neuropathy</i> (pDN).
Thakkar, 2023. ¹³	Amerika Serikat	RCT	42 pasien dengan nyeri neuropatik akibat diabetes tipe 2	- Tidak terdapat perubahan signifikan pada aktivitas sistem modulasi nyeri descending dan ascending. - Kemudian terdapat peningkatan eksitabilitas kortikospinal motorik (>13% MEP amplitude). - Peningkatan inhibisi intrakortikal (GABAergic inhibition) terdeteksi pada kedua wilayah otak (M1 dan DLPFC). - Serta terdapat perbaikan 13% pada intensitas nyeri akut berdasarkan laporan subjek.	Satu sesi pcTBS pada M1 dan DLPFC dapat meningkatkan eksitabilitas kortikospinal motorik dan aktivitas GABAergic, namun tidak memengaruhi aktivitas sistem modulasi nyeri descending dan ascending.
Liu, 2022. ¹⁵	China	Clinical Trial	29 peserta sehat (usia rata-rata 27,17 tahun) yang menjalani sesi pcTBS untuk mengukur efek analgesi dalam berbagai fase episode nyeri	- pcTBS menunjukkan efek analgesik konsisten, dengan hasil yang lebih baik saat diterapkan pada fase <i>pain initialization</i> dibandingkan <i>pain ascending</i>. - Analgesia lebih besar terjadi di fase <i>pain descending</i>, yang dikaitkan dengan perubahan eksitabilitas kortikospinal motorik (MEP) dan peningkatan inhibisi intrakortikal (CSP). - Tidak ada efek samping signifikan yang dilaporkan.	pcTBS memberikan analgesia yang signifikan ketika diberikan sebelum atau pada awal episode nyeri, menunjukkan potensinya sebagai protokol yang efektif untuk pengelolaan nyeri. Perubahan neuroplastisitas, termasuk peningkatan eksitabilitas motorik dan inhibisi intrakortikal, menjadi mekanisme utama efek analgesik ini.
Thakkar, 2022. ¹⁶	Amerika Serikat	Clinical Trial	47 pasien berusia 18 - 75 tahun, memiliki diabetes tipe 2 dengan rasa nyeri 6 bulan,	- pcTBS secara signifikan mengurangi reaksi terhadap rasa nyeri dan depresi serta stress yang diukur melalui skala BEEP dan DASS-21	Hasil dari studi ini menunjukkan bahwa pcTBS yang menargetkan M1 dan DLPFC dapat

			skala nyeri 4/10 di <i>visual analog scale</i> , dan melakukan terapi farmakologi setidaknya sebulan sebelum studi dimulai.	- Pengukuran skala nyeri melalui skala BPI juga menunjukkan adanya pengurangan. - Untuk pengukuran kualitas hidup menggunakan Norfolk- QOL-DN <i>scores</i> juga menunjukkan perubahan yang signifikan.	meningkatkan kemampuan sensorik, kualitas hidup, emosional, serta aspek kognitif dalam pengalaman rasa sakit.
Klírová, 2020. ¹⁷	Czech Republic	Eksperimental	24 volunteer sehat (usia 18–45 tahun)	- pcTBS secara sementara meningkatkan amplitudo <i>motor-evoked potential</i> (MEP), yang menunjukkan fasilitasi pada eksitabilitas kortikal. - Tidak ada perubahan signifikan pada persepsi nyeri atau ambang nyeri yang diamati. - Studi ini mengonfirmasi bahwa pcTBS dengan durasi yang diperpanjang mengubah efek inhibitor menjadi fasilitatori.	pcTBS secara efektif meningkatkan eksitabilitas kortikal dalam cara yang dapat ditoleransi dengan baik, namun tidak menghasilkan efek analgesik pada individu sehat. Temuan ini menyoroti mekanisme kompleks dalam regulasi nyeri yang tidak hanya dapat dijelaskan oleh perubahan eksitabilitas kortikal.
De Martino, 2019. ¹⁸	Brazil	RCT	16 partisipan tanpa riwayat nyeri kronis atau gangguan neuropsikiatrik.	- Adanya peningkatan ambang nyeri terhadap rangsangan suhu (HPT) dan tekanan (PPT) pada hari ke-3 dan hari ke-4. - Efek analgesik dari kedua metode (pcTBS dan 10 Hz rTMS) bertahan hingga 24 jam setelah sesi berakhir. - pcTBS memiliki waktu stimulasi yang lebih singkat (dibawah 2 menit) dibandingkan dengan 10 Hz rTMS.	pcTBS dan 10 Hz rTMS menunjukkan adanya peningkatan ambang nyeri setelah 3 hari dan bertahan setidaknya selama 24 jam setelah sesi berakhir. pcTBS memberikan waktu stimulasi yang lebih singkat sehingga lebih praktis untuk digunakan.

Keterangan: BEEP, Bodily and Emotional Perception of Pain; BPI, Brief Pain Inventory; DASS-21, Depression Anxiety Stress Scales; DLPFC, Dorsolateral Prefrontal Cortex; M1, Primary Motor Cortex; MEP, Motor Evoked Potential; QOL-DN, Quality of Life in Diabetic Neuropathy questionnaire; SRMP, Stimulus–Response Motor Profile.

3.1 Temuan Utama

Berdasarkan enam studi yang dianalisis, pcTBS menunjukkan efek neuromodulator yang konsisten terhadap aspek sensorik, motorik, maupun psikologis pada nyeri neuropatik diabetik. Pada uji acak terkontrol oleh Thakkar et al. (2024)¹² terhadap 42 pasien *painful diabetic neuropathy*, satu sesi pcTBS yang ditargetkan pada M1 atau DLPFC menghasilkan perbaikan signifikan pada berbagai komponen pengalaman nyeri berdasarkan *Self-Reported Measures of Pain* (SRMP), meliputi aspek sensoris-diskriminatif, afektif-motivasi, serta kognitif-evaluatif. Temuan ini menunjukkan bahwa pcTBS tidak hanya menurunkan intensitas nyeri, tetapi juga memodulasi persepsi emosional dan kognitif terhadap nyeri, dengan profil keamanan yang baik tanpa efek samping serius.

Temuan neurofisiologis diperkuat oleh Thakkar et al. (2023)¹³ yang melaporkan peningkatan eksitabilitas kortikospinal motorik, ditunjukkan oleh kenaikan amplitudo MEP lebih dari 13%, disertai peningkatan inhibisi intrakortikal GABAergik pada M1 dan DLPFC. Meskipun tidak ditemukan perubahan signifikan pada sistem modulasi nyeri descending maupun ascending, peningkatan plastisitas kortikal tersebut tetap berkorelasi dengan penurunan intensitas nyeri akut sebesar 13%. Hal ini mengindikasikan bahwa efek analgesik pcTBS kemungkinan lebih dimediasi oleh modulasi sirkuit kortikal dibandingkan jalur nyeri spinal atau batang otak.

Dukungan tambahan berasal dari Thakkar et al. (2022)¹⁶ yang menunjukkan bahwa pcTBS secara signifikan menurunkan skor nyeri (BPI), depresi dan stres (BEEP dan DASS-21), serta

meningkatkan kualitas hidup pasien berdasarkan Norfolk QOL-DN. Hasil ini menegaskan bahwa manfaat pcTBS bersifat multidimensional, mencakup perbaikan klinis, emosional, dan fungsional, sehingga relevan secara klinis bagi pasien neuropati diabetik yang sering mengalami gangguan psikologis akibat nyeri kronis.

Studi pada populasi sehat oleh Liu et al. (2022)¹⁵ juga menunjukkan efek analgesik konsisten, terutama ketika pcTBS diberikan sebelum atau pada fase awal nyeri, dengan peningkatan eksitabilitas kortikospinal dan *cortical silent period* (CSP) sebagai indikator peningkatan inhibisi intrakortikal. Sebaliknya, Klírová et al. (2020)¹⁷ hanya menemukan peningkatan amplitudo MEP tanpa perubahan persepsi nyeri, yang menunjukkan bahwa peningkatan eksitabilitas motorik saja mungkin belum cukup menghasilkan efek

analgesik pada individu tanpa sensitisasi nyeri. Perbedaan ini mengindikasikan bahwa respons analgesik pcTBS lebih nyata pada kondisi patologis dibandingkan individu sehat.

Selain itu, De Martino et al. (2019)¹⁸ melaporkan peningkatan ambang nyeri terhadap rangsangan suhu dan tekanan setelah tiga hari stimulasi, dengan efek yang bertahan hingga 24 jam, serta durasi terapi yang lebih singkat dibandingkan rTMS konvensional. Hal ini menyoroti keunggulan praktis pcTBS sebagai metode yang lebih efisien waktu namun tetap efektif.

Secara keseluruhan, konsistensi temuan antartstudi menunjukkan bahwa pcTBS bekerja melalui mekanisme neuromodulasi sentral, meliputi peningkatan eksitabilitas kortikospinal dan penguatan inhibisi intrakortikal GABAergik, yang pada akhirnya menurunkan persepsi

nyeri dan memperbaiki fungsi motorik serta kualitas hidup. Dengan demikian, pcTBS berpotensi menjadi terapi adjuvan non-invasif yang menjanjikan dalam tata laksana neuropati diabetik, khususnya pada pasien yang kurang responsif terhadap terapi konvensional.

3.2 Interpretasi Mekanisme Biologis

Temuan neurofisiologis dari beberapa studi menunjukkan bahwa efektivitas pcTBS dimediasi melalui modulasi aktivitas kortikal pada dua regio utama, yaitu *primary motor cortex* (M1) dan *dorsolateral prefrontal cortex* (DLPFC). Stimulasi pada M1 secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan amplitudo *Motor Evoked Potential* (MEP), sebagaimana dilaporkan oleh Thakkar et al. (2023)¹³ dan Klírová et al. (2020)¹⁷. Peningkatan MEP mencerminkan bertambahnya eksitabilitas jalur kortikospinal motorik, yang menandakan

terjadinya fasilitasi transmisi impuls motorik dari korteks menuju neuron spinal. Mekanisme ini berpotensi memperbaiki fungsi motorik yang sering terganggu pada neuropati diabetik akibat kerusakan akson motorik.

Di sisi lain, stimulasi pada DLPFC berperan dalam meningkatkan inhibisi intrakortikal melalui aktivasi interneuron GABAergik, yang ditunjukkan oleh peningkatan parameter seperti *short-interval intracortical inhibition* (SICI) maupun *cortical silent period* (CSP). Peningkatan aktivitas inhibisi ini berkontribusi terhadap penekanan transmisi nosiseptif dan penurunan persepsi nyeri. Dengan demikian, kombinasi peningkatan eksitasi motorik (MEP) dan penguatan inhibisi GABAergik membentuk dasar neuromodulasi sentral yang menjelaskan efek analgesik dan fungsional dari pcTBS.

3.3 Sintesis dan Perbandingan Antar Studi

Secara umum, studi yang melibatkan pasien neuropati diabetik menunjukkan efek analgesik dan perbaikan fungsional yang lebih konsisten dibandingkan studi pada individu sehat. Penelitian oleh Thakkar et al. (2022; 2024)^{16,12} melaporkan penurunan signifikan pada skor nyeri, depresi, serta peningkatan kualitas hidup pasien, sedangkan studi pada populasi sehat oleh Klírová et al. (2020)¹⁷ hanya menemukan peningkatan eksitabilitas kortikal tanpa perubahan persepsi nyeri. Perbedaan ini menunjukkan bahwa respons terhadap pcTBS kemungkinan dipengaruhi oleh kondisi patologis yang mendasari, di mana pasien neuropati diabetik memiliki disfungsi modulasi nyeri sentral sehingga lebih responsif terhadap intervensi neuromodulasi.

Selain itu, variasi waktu pemberian stimulasi juga memengaruhi hasil. Liu et al. (2022)¹⁵ menunjukkan bahwa efek analgesik lebih optimal ketika pcTBS diberikan pada fase awal nyeri. Hal ini mengindikasikan bahwa waktu intervensi serta kondisi neurofisiologis pasien berperan penting dalam menentukan efektivitas terapi. Terapi pcTBS juga memiliki keunggulan dibandingkan terapi umum lainnya yang dijelaskan pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Perbandingan Karakteristik Metode Terapi Umum Dengan pcTBS

Metode	Karakteristik Umum	Perbandingan Dengan pcTBS
Farmakoterapi	- Bekerja secara sistemik untuk meredakan nyeri neuropatik.¹⁰ - Membutuhkan penggunaan jangka panjang.	- Bersifat sistemik dengan risiko efek samping obat jangka panjang. - pcTBS bekerja secara lokal pada korteks tanpa adanya paparan farmakologis.
Latihan fisik atau fisioterapi	- Meningkatkan fungsi motorik dan sirkulasi perifer secara bertahap.¹⁹	- Efeknya cenderung bertahap dan bergantung dari kepatuhan pasien. - pcTBS dapat memberikan efek modulasi neurofisiologis lebih cepat dalam satu sesi.
Spinal Cord Stimulation (SCS)	- Invasif, memerlukan implantasi elektroda pada medula spinalis.¹¹	- Berisiko menimbulkan komplikasi bedah dan biaya yang tinggi. - pcTBS dapat bekerja tanpa memerlukan pembedahan.
rTMS konvensional	- Non-invasif, menstimulasi korteks motorik dalam durasi yang lebih panjang.¹⁸	- Durasi stimulasi pcTBS jauh lebih singkat (kurang dari 2 menit).

3.4 Implikasi Klinis

Dari perspektif klinis, temuan ini menunjukkan bahwa pcTBS berpotensi menjadi terapi adjuvan yang menjanjikan dalam tata laksana neuropati diabetik. Dibandingkan modalitas neuromodulasi lain seperti rTMS konvensional atau prosedur invasif seperti spinal cord stimulation, pcTBS memiliki beberapa keunggulan, antara lain bersifat non-invasif, durasi stimulasi lebih singkat, intensitas lebih rendah, serta ditoleransi dengan baik oleh pasien. Profil keamanan yang baik dengan efek samping minimal juga meningkatkan kelayakan implementasi dalam praktik klinis sehari-hari.

Dengan karakteristik tersebut, pcTBS dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan bagi pasien yang kurang responsif terhadap terapi farmakologis atau mengalami efek samping

obat jangka panjang, sehingga membantu meningkatkan kualitas hidup secara menyeluruh.

3.5 Limitasi Studi

Meskipun menunjukkan hasil yang menjanjikan, kajian ini memiliki beberapa keterbatasan. Sebagian besar studi yang dianalisis melibatkan ukuran sampel yang relatif kecil sehingga kekuatan statistik masih terbatas. Selain itu, terdapat heterogenitas dalam desain penelitian, durasi intervensi, parameter stimulasi, serta instrumen pengukuran hasil, yang dapat memengaruhi konsistensi temuan. Beberapa penelitian juga dilakukan pada individu sehat, sehingga generalisasi terhadap populasi klinis neuropati diabetik perlu dilakukan secara hati-hati. Durasi tindak lanjut yang singkat pada sebagian besar studi turut membatasi evaluasi efek jangka panjang dari pcTBS.

Keterbatasan metodologis lain yang dijumpai adalah sulitnya menerapkan prosedur sham-controlled (plasebo) yang benar-benar double-blind, karena sensasi fisik pada kulit kepala akibat stimulasi magnetik dapat dikenali oleh subjek maupun peneliti, sehingga berpotensi menimbulkan bias. Selain itu, populasi pada studi Liu et al. (2022)¹⁵, Klírová et al. (2020)¹⁷, dan De Martino et al. (2019)¹⁸ merupakan individu sehat, sehingga baseline dan derajat nyeri yang dialami berbeda secara mendasar dari populasi pasien neuropati diabetik.

Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan uji klinis berskala besar, protokol stimulasi terstandarisasi, serta *follow-up* jangka panjang untuk memastikan efektivitas dan keamanan terapi ini secara komprehensif.

4. SIMPULAN

Berdasarkan hasil tinjauan literatur, pcTBS menunjukkan potensi sebagai pendekatan neuromodulasi non-invasif yang dapat membantu mengurangi intensitas nyeri neuropatik melalui peningkatan inhibisi intrakortikal serta memperbaiki fungsi motorik melalui peningkatan eksitabilitas kortikospinal. Mekanisme tersebut mendukung peran pcTBS dalam memperbaiki gejala sensorik dan keterbatasan fungsional yang umum dialami pasien neuropati diabetik. Meskipun demikian, pcTBS tidak dimaksudkan untuk menggantikan terapi konvensional berbasis farmakologis, melainkan lebih tepat dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan atau pelengkap, khususnya pada pasien dengan respons terapi yang kurang optimal atau intoleransi terhadap obat. Dengan karakteristiknya yang non-invasif, relatif aman, serta waktu aplikasi yang singkat, pcTBS berpotensi berkontribusi dalam meningkatkan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.

Namun, bukti ilmiah yang tersedia masih terbatas oleh ukuran sampel kecil, heterogenitas desain penelitian, serta kurangnya evaluasi jangka panjang. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut dengan uji klinis berskala besar, protokol stimulasi terstandarisasi, dan tindak lanjut jangka panjang sangat diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanan terapi ini secara komprehensif. Mengingat tingginya prevalensi diabetes mellitus di Indonesia yang berimplikasi pada meningkatnya kasus neuropati diabetik, pengembangan riset dan implementasi intervensi inovatif seperti pcTBS menjadi relevan untuk mendukung strategi penatalaksanaan yang lebih efektif dan berkelanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Beccia D, Brin C, Alfano M, et al. Peripheral Neuropathy in Diabetes Mellitus : Pathogenetic Mechanisms and Diagnostic Options. 2023;
2. Lisa M, Istarini A, Syauqy A, Natasha N, Shafira A. Artikel Penelitian Hubungan Kadar Gula Darah Sewaktu dengan Neuropati Diabetik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Association Between Random Blood Glucose Levels and Diabetic Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. 2025;41(September).
3. Nomor V, Pada D, Diabetes P, Dm M. Jurnal Penelitian Perawat Profesional. 2024;6:1539–48.
4. Pfannkuche A, Alhajjar A, Ming A, Walter I, Piehler C, Mertens PR. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetics cohort: Register initiative “diabetes and nerves .” 2020;1(June).
5. Kadek L, Lestari T, Purwata TE, Bali D. Terapi insulin menurunkan kejadian nyeri neuropati diabetik dibandingkan dengan oral anti-diabetes pada penderita diabetes melitus tipe 2. 2016;47:67–74.
6. Juli VN, Tri Y, Prahardini A, Sasmiyanto S, Adi GS. Hubungan Neuropati Diabetikum dengan Kualitas Tidur Pada Pengidap DM Tipe 2 di Rumah Sakit Baladhika Husada Jember Universitas Muhammadiyah Jember , Indonesia. 2024;2(3).
7. Muramatsu K, Shimo S, Tamaki T, Ikutomo M, Niwa M. Functional and Structural Changes in the Corticospinal Tract of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. 2021;
8. Muramatsu K. Diabetes Mellitus-Related Dysfunction of the Motor System. 2020;
9. Pradana LN, Pranata S. Penerapan senam kaki

- diabetik untuk menurunkan nyeri neuropati : case study. 2023;
10. Jang HN, Oh TJ, Jang HN, Oh TJ. Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. 2023;47(6):743–57.
11. Wang EJ, Do LEB, Komargodski O, Smith TJ. Painful Diabetic Neuropathy - Spinal Cord Stimulation, Peripheral Nerve Stimulation, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, and Scrambler Therapy: A Narrative Review. 2022;
12. Thakkar B, Peterson CL, Acevedo EO. Single Session Effects of Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation Targeting Two Brain Regions on Pain Perception in Patients with Painful Diabetic Neuropathy : A Preliminary Study. 2024;23(3):1–13.
13. Thakkar B, Peterson CL, Acevedo EO. Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation Increases Motor Corticospinal Excitability and Intracortical Inhibition in Patients with Neuropathic pain: An Exploratory, Single-Blinded, Randomized Controlled Trial. 2023;53(4).
14. Tikka SK, Godi SM, Siddiqui MA, Garg S. Evidence from Indian studies on safety and efficacy of therapeutic transcranial magnetic stimulation across neuropsychiatric disorders - A systematic review and meta - analysis. Indian J Psychiatry. 2023;18–35.
15. Liu Y, Yu L, Che X, Yan M. Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation to Demonstrate a Larger Analgesia as Well as Cortical Excitability Changes Dependent on the Context of a Pain Episode. 2022;13(January):1–10.
16. Thakkar B. VCU Scholars Compass THETA BURST BRAIN STIMULATION IN PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY PATIENTS: INVESTIGATING NEURAL MECHANISMS. 2022;
17. Klírová M, Hejzlar M, Kostýlková L, Mohr P, Rokyta R. Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation of the Motor Cortex Modulates Cortical Excitability But not Pain Perception. 2020;14(May):1–9.
18. Martino E De, Ana M. Sessions of Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation or High-frequency 10 Hz Stimulation to Left Dorsolateral Prefrontal Cortex for 3 Days Decreased Pain Sensitivity by Modulation of the Efficacy of Conditioned Pain Modulation. 2019;20(12):1459–69.
19. Pallavi S, Natarajan V, Krishnaveni V, Reena A, Rajsekhar H. Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews Effect of various exercise protocols on neuropathic pain in individuals with type 2 diabetes with

peripheral neuropathy : A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2022;16(9):102603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102603>