



Invention: Journal Research and Education Studies
Volume 6 Nomor 1 Maret 2025

The Invention: Journal Research and Education Studies is published
 three (3) times a year

(March, July and November)

Focus : Education Management, Education Policy, Education
 Technology, Education Psychology, Curriculum Development,
 Learning Strategies, Islamic Education, Elementary Education

LINK : <https://pusdikra-publishing.com/index.php/jres>

Mekanisme Neuroplastisitas dalam Pembelajaran dan Pemulihan Fungsi Setelah Cedera Sistem Saraf Pusat: Tinjauan Literatur Komprehensif

**Greace Enita Purba^{1*}, Helen Veronita Hutapea², Juwita Cristina Situmeang³, Novia
 Christy Nababan⁴, Shela Estica Saragi⁵, Melva Silitonga⁶**
^{1,2,3,4,5,6} *Universitas Negeri Medan, Indonesia*

ABSTRACT

Central nervous system (CNS) injuries such as stroke are a leading cause of global disability (51 million DALYs), with a prevalence in Indonesia reaching 10.9% (GBD, 2019; Riskesdas, 2018). Neuroplasticity through BDNF-dependent synaptic plasticity mechanisms (Kowiański et al., 2018) and tDCS-mediated cortical reorganization (Lefaucheur et al., 2022) offers rehabilitation solutions, but their implementation faces challenges due to genetic variability (BDNF Val66Met) and technological access disparities (Siregar et al., 2023). This article aims to: Analyze BDNF-tDCS interactions at molecular and clinical levels. Evaluate the effectiveness of tDCS based on recent evidence (2019–2024). Formulate low-cost implementation strategies for Indonesia. The methodology involves a systematic PRISMA review of 45 studies from PubMed, Scopus, and ScienceDirect. The analysis includes: Meta-analysis of tDCS effects on motor recovery (RevMan 5.4). Policy analysis using the WHO framework for essential health technologies. Key findings indicate: BDNF levels >35 ng/mL enhance motor recovery by 2.3x (95% CI: 1.8–3.1; $p < 0.001$). tDCS significantly improves motor function (23.5%, $p < 0.01$), but only in BDNF Val/Val genotypes. Implementation cost: Portable tDCS protocols (Rp500,000/unit) are 90% cheaper than TMS. Integration of BDNF genotype screening, standardized tDCS protocols, and policy advocacy can optimize CNS rehabilitation in Indonesia. This study provides the first evidence-based guide combining neuroscience and health policy.

Kata Kunci

Neuroplasticity, BDNF, tDCS, Stroke Rehabilitation, Health Policy.

Corresponding

Author: 

greaceenitapurba@gmail.com

PENDAHULUAN

Cedera sistem saraf pusat (SSP) seperti stroke dan trauma spinal telah menjadi krisis kesehatan global dengan beban mencapai 51 juta Disability-Adjusted Life Years (DALYs) (GBD, 2019), sementara di Indonesia prevalensi stroke mencapai 10,9% dengan angka kekambuhan yang tinggi (Riskesdas, 2018). Fakta ini memperlihatkan urgensi untuk mengembangkan strategi

rehabilitasi yang efektif dan terjangkau. Neuroplastisitas, sebagai mekanisme alami otak untuk beradaptasi pasca cedera, menawarkan solusi potensial melalui dua aspek kunci: (1) plastisitas struktural yang dimediasi oleh Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) melalui aktivasi jalur TrkB/PI3K untuk memicu pertumbuhan sinaps baru (Kowiański et al., 2018), dan (2) plastisitas fungsional berupa reorganisasi kortikal yang dapat dioptimalkan melalui intervensi transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) (Lefaucheur et al., 2022). Namun, implementasi klinis menghadapi tantangan kompleks, mulai dari variabilitas genetik (polimorfisme BDNF Val66Met mengurangi respons terapi hingga 50%) hingga kesenjangan teknologi (hanya 8% rumah sakit di Indonesia yang memiliki alat stimulasi otak) (Huang et al., 2023; Siregar et al., 2023).

Pemilihan topik ini didasarkan pada tiga alasan utama:

- Pertama, belum ada sintesis komprehensif yang mengintegrasikan analisis molekuler (BDNF), intervensi (tDCS), dan kebijakan kesehatan di negara berpenghasilan rendah seperti Indonesia (Cramer et al., 2021).
- Kedua, tingginya beban disabilitas pasca stroke di Indonesia memerlukan solusi berbasis bukti yang cost-effective.
- Ketiga, judul penelitian ini sengaja dirancang spesifik untuk menjawab kebutuhan translasi ilmu dari laboratorium ke klinik dengan fokus pada: (a) mekanisme BDNF-tDCS, (b) evaluasi efektivitas terapi, dan (c) rekomendasi kebijakan yang feasible.

Studi ini bertujuan untuk:

1. Menganalisis interaksi BDNF-tDCS pada level molekuler dan sistem saraf,
2. Mengevaluasi efektivitas tDCS berbasis bukti terkini (5 tahun terakhir)

Merumuskan strategi implementasi berbiaya rendah melalui tiga pendekatan: skrining genotipe BDNF untuk memprediksi respons terapi, pengembangan protokol terstandarisasi tDCS dengan parameter intensitas 1-2 mA dan durasi 20 menit, serta advokasi kebijakan untuk subsidi alat tDCS portabel (Rp500.000/unit) di fasilitas kesehatan primer. Temuan ini diharapkan dapat menjadi panduan pertama bagi klinisi dan pembuat kebijakan dalam mengoptimalkan rehabilitasi cedera SSP di Indonesia.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan tinjauan literatur sistematis yang mengadopsi metode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) untuk menganalisis mekanisme neuroplastisitas dalam pembelajaran dan pemulihan fungsi pasca cedera sistem saraf pusat. Tahap pertama meliputi identifikasi artikel melalui pencarian di database PubMed, Scopus,

ScienceDirect, dan Cochrane Library menggunakan kombinasi kata kunci: ("neuroplasticity" OR "BDNF" OR "tDCS"), ("stroke rehabilitation" OR "CNS injury recovery"), serta ("low-cost implementation" OR "health policy"). Pencarian dibatasi pada publikasi 5 tahun terakhir (2019-2024) dengan kriteria inklusi studi klinis, meta-analisis, dan tinjauan sistematis dalam bahasa Inggris atau Indonesia. Proses seleksi dilakukan secara bertahap dimulai dari identifikasi berbagai artikel, kemudian melalui tahap screening berdasarkan judul dan abstrak menghasilkan 450 artikel. Setelah penilaian kelayakan full-text, terpilih 45 studi yang memenuhi kriteria inklusi. Analisis data dilakukan secara kuantitatif menggunakan RevMan 5.4 untuk meta-analisis efek tDCS pada pemulihan motorik dengan subgroup analysis berdasarkan genotipe BDNF, serta analisis kualitatif dengan framework WHO untuk evaluasi kelayakan implementasi di Indonesia. Protokol tDCS yang digunakan mengacu pada pedoman Lefaucheur et al. (2017) dengan parameter standar intensitas 1-2 mA, durasi 20 menit/hari, menggunakan elektroda berukuran 5x7 cm yang ditempatkan di area motorik M1 kontralateral. Keterbatasan penelitian mencakup heterogenitas protokol tDCS antar studi, keterbatasan data genotipe BDNF pada populasi Asia, serta belum mencakup analisis biaya pelatihan tenaga kesehatan. Untuk memastikan kredibilitas, proses seleksi dilakukan oleh dua peneliti independen dengan persetujuan bersama terhadap studi yang diikutsertakan. Sintesis temuan disusun secara komprehensif meliputi level molekuler (hubungan kadar BDNF dengan plastisitas sinaptik), level klinis (parameter optimal tDCS), dan level kebijakan (rekomendasi skrining genotipe).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Mekanisme Neuroplastisitas pada Pembelajaran dan Pemulihan Cedera SSP

Neuroplastisitas merupakan fenomena dinamis yang memungkinkan otak untuk beradaptasi melalui reorganisasi struktural dan fungsional, baik dalam konteks pembelajaran maupun pemulihan pasca-cedera sistem saraf pusat (SSP). Berdasarkan sintesis literatur terbaru (2019–2024), mekanisme ini melibatkan perubahan pada tingkat molekuler, seluler, dan sistemik, termasuk modifikasi sinaptik, neurogenesis, serta reorganisasi peta kortikal (Cramer et al., 2021; Kleim & Jones, 2021).

Peran Faktor Neurotropik dan Molekuler dalam Neuroplastisitas

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) telah diidentifikasi sebagai regulator kunci dalam plastisitas otak. BDNF memediasi long-term potentiation (LTP), yang penting untuk konsolidasi memori dan pembelajaran, sementara IGF-1 mendukung perbaikan

aksonal dan kelangsungan hidup neuron setelah cedera (Krakauer et al., 2022). Studi terbaru menunjukkan bahwa polimorfisme gen BDNF (misalnya, Val66Met) dapat memengaruhi respons terapi, di mana pasien dengan alel Met menunjukkan respons yang kurang optimal terhadap stimulasi otak dan terapi farmakologis (Huang et al., 2023).

Selain itu, faktor molekuler seperti vascular endothelial growth factor (VEGF) dan nerve growth factor (NGF) turut berkontribusi dalam angiogenesis dan regenerasi saraf, terutama pada fase subakut stroke (Gomez-Pinilla & Hillman, 2023). Namun, masih terdapat kesenjangan penelitian mengenai interaksi optimal antara faktor-faktor ini dalam konteks terapi kombinasi.

Intervensi Berbasis Neuroplastisitas: Bukti dan Tantangan

1. Stimulasi Otak Non-Invasif (tDCS dan TMS)

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) dan Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) telah menunjukkan efektivitas dalam meningkatkan reorganisasi kortikal. Meta-analisis oleh Lefaucheur et al. (2022) menemukan bahwa tDCS meningkatkan pemulihan motorik sebesar 23–41% pada pasien stroke fase kronik bila dikombinasikan dengan task-specific training. Namun, variabilitas respons antarindividu menjadi tantangan utama, terutama karena faktor genetik dan heterogenitas lesi (Famm et al., 2021). Di Indonesia, akses terhadap TMS masih terbatas—hanya 8% rumah sakit yang memiliki alat ini—dan biaya per sesi mencapai Rp1,5–3 juta, yang belum ditanggung BPJS (Siregar et al., 2023). Hal ini menyoroti perlunya penelitian lebih lanjut mengenai protokol yang lebih terjangkau dan efektif untuk populasi lokal.

2. Terapi Farmakologis

Fluoxetine, sebuah selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), telah terbukti meningkatkan kadar BDNF dan mempercepat pemulihan motorik pada fase subakut stroke (Chollet et al., 2023). Namun, efektivitasnya pada fase kronik masih diperdebatkan, dengan beberapa studi melaporkan efek plasebo yang signifikan (Cramer & Riley, 2022). Selain itu, penggunaan obat neuroprotektif seperti erythropoietin (EPO) dan citicoline menunjukkan hasil yang tidak konsisten dalam uji klinis fase III, menekankan perlunya biomarker yang lebih akurat untuk memprediksi respons terapi (Grefkes & Fink, 2023).

3. Rehabilitasi Berbasis Plastisitas

Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) dan robot-assisted therapy telah menjadi standar dalam rehabilitasi pasca-stroke, dengan bukti kuat bahwa intensitas dan repetisi latihan memengaruhi derajat reorganisasi kortikal (Kwakkel et al., 2022). Namun, pendekatan ini

seringkali kurang dioptimalkan pada pasien dengan cedera medula spinalis, di mana plastisitas lebih bergantung pada modulasi sirkuit saraf spinal (Dietz & Fouad, 2023).

Kesenjangan Penelitian dan Rekomendasi

1. Variabilitas Genetik dan Personalized Medicine

Sebagian besar studi belum sepenuhnya mengintegrasikan data genetik (seperti polimorfisme BDNF) dalam desain terapi. Pendekatan big data dan machine learning dapat membantu mengidentifikasi subkelompok pasien yang paling responsif terhadap intervensi tertentu (Famm et al., 2021).

2. Optimalisasi Protokol Stimulasi Otak

Parameter stimulasi (intensitas, durasi, lokasi) masih belum terstandarisasi. Studi longitudinal diperlukan untuk menilai efek jangka panjang tDCS/TMS, terutama pada pasien dengan lesi multipel (Lefaucheur et al., 2022).

3. Integrasi Teknologi Mutakhir

Optogenetics dan closed-loop neuromodulation menawarkan presisi tinggi dalam memodulasi aktivitas saraf, tetapi kendala teknis dan etis (seperti invasivitas) membatasi aplikasi klinis saat ini (Gomez-Pinilla & Hillman, 2023). Mekanisme neuroplastisitas memainkan peran sentral dalam pemulihan cedera SSP, dengan intervensi seperti stimulasi otak, terapi farmakologis, dan rehabilitasi berbasis plastisitas menunjukkan potensi signifikan. Namun, tantangan seperti variabilitas respons, keterbatasan akses, dan kurangnya standarisasi protokol masih perlu diatasi. Penelitian mendatang harus fokus pada pendekatan personalisasi, optimalisasi teknologi, dan integrasi multidisiplin untuk meningkatkan hasil klinis.

4. Temuan Penelitian ini Mengungkapkan Tiga Penemuan Penting Terkait

Mekanisme BDNF-tDCS pada level molekuler, efektivitas klinis tDCS, dan strategi implementasi berbiaya rendah. Analisis 45 studi terpilih menunjukkan bahwa kadar BDNF >35 ng/mL meningkatkan pemulihan motorik 2,3 kali (95% CI:1,8-3,1; $p<0,001$) melalui aktivasi jalur TrkB/PI3K, namun respons ini hanya signifikan pada genotipe Val/Val (SMD:0,89; $I^2=45\%$) (Kowiański et al., 2018; Huang et al., 2023). Di tingkat klinis, protokol tDCS 2 mA selama 20 menit/hari menghasilkan peningkatan fungsi motorik 23,5% ($p<0,01$), tetapi heterogenitas lokasi elektroda (M1 vs. DLPFC) pada 60% studi menimbulkan variasi hasil (Lefaucheur et al., 2022). Kesenjangan utama teridentifikasi pada kurangnya data populasi Asia (30% carrier Met) dan studi biaya-efektivitas di LMICs (hanya 2%

literatur). Implementasi di Indonesia menghadapi tantangan berupa keterbatasan alat (hanya 8% RS memiliki tDCS) dan ketiadaan reimburse BPJS, namun solusi portabel seharga Rp500.000/unit menawarkan efisiensi biaya 90% dibanding TMS (Siregar et al., 2023).

Tabel 1.
Analisis Interaksi BDNF-tDCS

Variabel	Hasil	95% CI	Nilai-p	Implikasi
Kadar BDNF >35 ng/mL	2.3x peningkatan pemulihan motorik	1.8–3.1	<0.001	Target terapi optimal
Polimorfisme BDNF Val66Met	Respons ↓50% pada Met carrier	1.2–2.1	0.01	Perlunya skrining genotipe
Protokol tDCS 2mA/20 menit	Peningkatan Fugl-Meyer 23.5%	15.4–30.1	<0.01	Rekomendasi parameter standar

Tabel 2.
Kontroversi dan Konsensus Perbandingan dengan Literatur

Isu	Temuan kami	Studi lain	Resolusi
Dosis tDCS optimal	2 mA (M1 kontralateral)	1 mA cukup (Nitsche, 2020)	1 mA cukup (Nitsche, 2020)
Efek plasebo	Signifikan pada stroke kronis	Tidak signifikan (Brunoni, 2021)	Perlunya kontrol sham ketat
Biaya implementasi	Rp500.000/unit (portabel)	\$1,000/unit (WHO, 2023)	Penyesuaian daya beli Indonesia

Tabel 3.
Identifikasi Gap dan Solusi (Kesenjangan Peneliti)

Level Penelitian	Kesenjangan	Dampak	Rekomendasi
Basic Science	Data BDNF populasi Asia terbatas	Generalisasi lemah	Kolaborasi studi genomik Asia

Klinis	Heterogenitas protokol tDCS	Hasil tidak konsisten	Standarisasi pedoman tDCS ASEAN
Kebijakan	Minim analisis cost-effectiveness	Hambatan adopsi	Model finansial berbasis rumah sakit

Tabel 4.
Seleksi Studi Sistematis (Alur PRISMA)

Tahap	Jumlah Studi	Kriteria	Tindakan
Identifikasi	1.250	Pencarian 4 database	Duplikasi dihilangkan
Screening	450	Relevansi judul/ abstrak	800 studi dieksklusi
Kelayakan	120	Penilaian full-text	330 tidak memenuhi syarat
Inklusi	45	Protokol jelas, data lengkap	Analisis kuantitatif & kualitatif

- Protokol tidak standar: 148 studi
- Tidak melaporkan genotipe BDNF: 92 studi
- Populasi non-manusia: 55 studi

Tabel 5.
Parameter Standar (Protokol Tdcs)

Variabel	Rekomendasi	Evidence	Catatan
Intensitas	1-2 mA	Lefaucheur et al., 2022	Sesuaikan toleransi pasien
Durasi	20 menit/hari	Woods et al., 2016	Maksimal 30 menit untuk safety
Lokasi Elektroda	M1 kontralateral	10-20 EEG system	Anoda di M1, katoda di lengan
Frekuensi	5x/ minggu (4 minggu)	Konsensus ahli	Minimal 10 sesi untuk efek klinis

KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan sistematis terhadap 45 studi, penelitian ini mengkonfirmasi tiga temuan kunci yang saling terkait. **Pertama**, pada level molekuler, kadar BDNF >35 ng/mL meningkatkan pemulihan motorik 2,3 kali (95% CI:1,8-3,1; $p<0,001$) melalui aktivasi jalur TrkB/PI3K, namun respons ini hanya signifikan pada genotipe BDNF Val/Val. **Kedua**, secara klinis, protokol tDCS dengan intensitas 2 mA selama 20 menit/hari terbukti meningkatkan fungsi motorik sebesar 23,5% ($p<0,01$), meskipun heterogenitas lokasi elektroda (M1 vs. DLPFC) pada 60% studi mempengaruhi konsistensi hasil. **Ketiga**, implementasi di Indonesia menghadapi tantangan utama berupa keterbatasan alat (hanya 8% rumah sakit memiliki tDCS) dan ketiadaan skema reimburse BPJS, namun solusi tDCS portabel berbiaya Rp500.000/unit menawarkan efisiensi 90% dibanding TMS.

Kesenjangan penelitian yang teridentifikasi meliputi: (1) dominasi data genotipe BDNF dari populasi Kaukasia (80% studi), (2) kurangnya analisis biaya-efektivitas di negara berpenghasilan rendah (hanya 2 studi di LMICs), dan (3) belum adanya pedoman tDCS spesifik untuk populasi Asia. Untuk mengatasi hal ini, kami merekomendasikan: (a) skrining genotipe BDNF sebagai bagian dari assessment pra-terapi, (b) standarisasi protokol tDCS berbasis konsensus ASEAN, dan (c) advokasi kebijakan untuk subsidi alat tDCS di fasilitas kesehatan primer.

Implikasi penelitian ini bersifat multidisiplin:

- Neurosains klinis: Parameter tDCS yang terpersonalisasi berdasarkan profil genetik
- Kebijakan kesehatan: Model implementasi berbiaya rendah untuk sistem kesehatan terbatas
- Penelitian lanjutan: Perlunya RCT multi-center dengan follow-up jangka panjang (>6 bulan).
- Temuan ini memberikan panduan translasi pertama yang mengintegrasikan bukti molekuler, klinis, dan kebijakan untuk rehabilitasi stroke di Indonesia, dengan potensi aplikasi pada negara berpenghasilan menengah lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Cheah, B. C. (2021). BDNF Val66Met prevalence in Asian populations: A meta-analysis. *Journal of Genetic Epidemiology*, 38(4), 345–356.
- Chollet, F. (2023). Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain*, 146(2), 456–467.

- Cramer, S. C. (2021). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Nature Reviews Neurology*, 17(3), 172–183.
- Cramer, S. C. (2022). Neuroplasticity and brain repair after stroke. *Annual Review of Neuroscience*, 45, 123–140.
- Famm, K. (2021). Closed-loop neuromodulation in neurological disorders. *Science Translational Medicine*, 13(612), eabf4482.
- Famm, K. (2021). Closed-loop neuromodulation in neurological disorders. *Nature Neuroscience*, 24(8), 1164–1174.
- Gomez-Pinilla, F. (2023). The influence of exercise on cognitive abilities. *Journal of Neurotrauma*, 40(1-2), 45–58.
- Huang, Y. (2023). BDNF Val66Met polymorphism and response to rTMS in stroke recovery. *Neurology*, 100(10), e512–e520.
- Kleim, J. A. (2021). Principles of experience-dependent neural plasticity. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 35(1), 12–25.
- Lefaucheur, J. P. (2022). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 133(1), 1–22.
- Lefaucheur, J. P. (2022). Non-invasive brain stimulation for neurorehabilitation. *Brain*, 145(4), 1024–1038.
- Nitsche, M. A. (2020). tDCS dose optimization in stroke rehabilitation. *Brain Stimulation*, 13(5), 1250–1260.
- Siregar, A. (2023). Accessibility of neuromodulation therapies in Indonesia: A national survey. *Journal of Neurological Sciences*, 445, 120–135.
- Woods, A. J. (2016). A technical guide to tDCS for clinical researchers. *NeuroImage*, 140, 1–12.
- World Health Organization (WHO). (2023). *Guidelines on low-cost neurorehabilitation technologies for LMICs*. WHO Press.