

Task-Oriented Training dan Virtual Reality dalam meningkatkan Neuronal Plasticity Pasien Stroke dengan Diabetes Militus: Literatur Review

Task-Oriented Training and Virtual Reality in Improving Neuronal Plasticity in Stroke Patients with Diabetes Mellitus: A Literature Review

Citra Dewi Loh Budi Pratiwi¹, *Umi Budi Rahayu², Rivan Danuaji³

Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia^{1,2}
Bagian Neurologi RSUD Dr Moewardi Surakarta, Indonesia³

*Email Korespondensi : ubr155@ums.ac.id

Diterima : 23 Okt 2025

Ditinjau: 21 Nov 2025

Disetujui: 5 Mar 2026

Publikasi Online: 22 Apr 2026

ABSTRAK

Stroke pada pasien Diabetes Melitus (DM) sering menimbulkan gangguan fungsi motorik yang lebih berat akibat penurunan kapasitas *neuronal plasticity*. Hiperglikemia kronis menghambat proses neuroregenerasi dan memperlambat pemulihan neurologis. Pendekatan fisioterapi modern seperti *Task-Oriented Training (TOT)* dan *Virtual Reality (VR)* terbukti mampu meningkatkan reorganisasi neuronal melalui stimulasi sensorimotor berulang. Literatur review ini bertujuan menganalisis pengaruh fisioterapi *Task-Oriented Training* dan *Virtual Reality* terhadap *neuronal plasticity* pada pasien stroke dengan DM berdasarkan bukti ilmiah terkini periode tahun 2020–2025. Pencarian literatur dilakukan melalui PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, dan Garuda (SINTA) menggunakan kata kunci *Task-Oriented Training*, *Virtual Reality*, *Neuronal Plasticity*, *Stroke*, dan *Diabetes Mellitus*. Artikel yang diinklusi adalah penelitian eksperimental, quasi-eksperimental, dan *randomized controlled trial (RCT)* yang menilai efek TOT dan VR terhadap fungsi motorik dan *biomarker neuroplastisitas*. Sepuluh artikel memenuhi kriteria inklusi. TOT meningkatkan aktivasi korteks motorik melalui latihan berbasis tugas yang berulang, sedangkan VR menstimulasi area premotor dan cerebellum melalui umpan balik visual-interaktif. Kombinasi keduanya meningkatkan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*, aktivasi kortikal pada *fMRI*, serta skor *Fugl-Meyer Assessment*. Fisioterapi berbasis *Task-Oriented Training* dan *Virtual Reality* berpengaruh positif terhadap peningkatan *neuronal plasticity* pada pasien stroke dengan Diabetes Melitus, sehingga keduanya dapat dijadikan pendekatan rehabilitasi efektif dan berbasis bukti.

Kata Kunci: *Task-Oriented Training*, *Virtual Reality*, *Neuronal Plasticity*, *Stroke*, *Diabetes Melitus*

ABSTRACT

Stroke in patients with Diabetes Mellitus (DM) often results in more severe motor dysfunction due to decreased neuronal plasticity. Chronic hyperglycemia impairs neuroregeneration and delays neurological recovery. Modern physiotherapy approaches such as Task-Oriented Training (TOT) and Virtual Reality (VR) have been shown to enhance neuronal reorganization through repetitive sensorimotor stimulation. This literature review aims to analyze the effects of physiotherapy-based Task-Oriented Training and Virtual Reality on neuronal plasticity in stroke patients with Diabetes Mellitus based on the latest evidence from 2020–2025. Articles were searched from PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, and Garuda (SINTA) using the keywords Task-Oriented Training, Virtual Reality, Neuronal Plasticity, Stroke, and Diabetes Mellitus. Included studies were experimental, quasi-experimental, and randomized controlled trials (RCTs) assessing the effects of TOT and VR on motor function and neuroplasticity biomarkers. Ten studies met the inclusion criteria. TOT enhanced motor cortex activation through repetitive, goal-directed functional training, while VR stimulated premotor and cerebellar regions via interactive visual feedback. The combination of TOT and VR increased Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels, cortical activation on fMRI, and improved Fugl-Meyer Assessment scores. Physiotherapy using Task-Oriented Training and Virtual Reality positively influences neuronal plasticity in stroke patients with Diabetes Mellitus, making both approaches effective and evidence-based rehabilitation strategies for functional recovery.

Keywords: Task-Oriented Training, Virtual Reality, Neuronal Plasticity, Stroke, Diabetes Mellitus

PENDAHULUAN

Stroke merupakan salah satu masalah kesehatan global yang menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan jangka panjang di dunia. Diperkirakan sekitar 15 juta orang di dunia mengalami stroke setiap tahunnya, dan lebih dari 5 juta di antaranya meninggal, sementara 5 juta lainnya mengalami kecacatan permanen yang memerlukan perawatan jangka panjang (1). Di Indonesia, prevalensi stroke berdasarkan

Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018 mencapai 10,9 per 1.000 penduduk, dan angka ini terus meningkat seiring bertambahnya usia harapan hidup serta meningkatnya faktor risiko seperti hipertensi, obesitas, dan diabetes mellitus (2).

Stroke menyebabkan gangguan fungsi motorik, sensorik, dan kognitif akibat kerusakan jaringan otak. Salah satu proses penting yang memengaruhi pemulihan pasca stroke adalah *neuroplasticity*, yaitu kemampuan otak untuk melakukan reorganisasi dan membentuk koneksi saraf baru sebagai respons terhadap cedera atau pembelajaran motorik baru (3). *Neuronal plasticity* memungkinkan area otak yang tidak rusak untuk mengambil alih fungsi yang terganggu melalui mekanisme seperti *synaptogenesis*, *axonal sprouting*, dan peningkatan ekspresi *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) (4).

Namun, pada pasien stroke dengan komorbid Diabetes Mellitus (DM), proses neuroplastisitas sering kali terganggu. Kondisi hiperglikemia kronis pada DM menyebabkan stres oksidatif, disfungsi endotel, dan peradangan sistemik yang berpengaruh pada vaskularisasi otak dan metabolisme neuron (5). Hal ini menghambat proses neurogenesis serta memperburuk kerusakan neuron di area iskemik (6). Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa DM dapat mengganggu integritas jaringan saraf dan menghambat pembentukan sinaps baru pasca stroke (7). Secara klinis, pasien stroke dengan DM memiliki pemulihan motorik yang lebih lambat dan tingkat kecacatan lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa DM (8).

Dalam konteks rehabilitasi fisioterapi, *Task-Oriented Training* (TOT) telah menjadi salah satu pendekatan yang efektif untuk meningkatkan fungsi motorik dan menstimulasi *plasticity* saraf. TOT berfokus pada latihan aktivitas fungsional yang relevan dengan kehidupan sehari-hari pasien, seperti menjangkau objek, berjalan, atau berpindah posisi, yang dilakukan secara repetitif dan intensif (9). Pendekatan ini memanfaatkan prinsip *motor learning* dan *experience-dependent plasticity*, di mana latihan berbasis tugas dapat memperkuat koneksi saraf baru melalui pengulangan gerakan yang bermakna (10). Studi neurofisiologis menunjukkan bahwa TOT dapat meningkatkan aktivitas di area motor primer (M1), premotor, dan *cerebellum* pada pasien stroke kronis (11).

Selain TOT, perkembangan teknologi rehabilitasi memperkenalkan penggunaan *Virtual Reality* (VR) sebagai media latihan inovatif. VR menyediakan lingkungan imersif yang interaktif, memfasilitasi latihan sensorimotor secara intensif, serta memberikan *real-time feedback* terhadap performa gerakan (12). Intervensi VR telah terbukti mampu meningkatkan *cortical excitability*, memperluas area aktivasi kortikal motorik, dan meningkatkan kadar BDNF sebagai indikator *plasticity* saraf (13). Penggunaan VR juga meningkatkan motivasi dan keterlibatan pasien, yang berdampak pada peningkatan kepatuhan terapi serta hasil fungsional (14).

Namun, meskipun TOT dan VR masing-masing menunjukkan efek positif terhadap *plasticity* dan pemulihan fungsi motorik, penelitian mengenai kombinasi kedua metode ini pada pasien stroke dengan Diabetes Mellitus masih sangat terbatas. Diabetes diketahui dapat menurunkan respons adaptif otak terhadap latihan rehabilitatif, sehingga pendekatan yang mampu meningkatkan stimulasi multisensorik dan *task-specific* seperti kombinasi TOT dan VR berpotensi menjadi strategi rehabilitasi yang lebih efektif (15).

Dengan demikian, penting untuk mengkaji secara mendalam pengaruh *Task-Oriented Training* dan *Virtual Reality* terhadap neuronal *plasticity* pada pasien stroke dengan Diabetes Mellitus. Kajian literatur ini diharapkan memberikan pemahaman komprehensif tentang mekanisme fisiologis, efek klinis, serta peluang pengembangan intervensi fisioterapi berbasis teknologi yang mendukung pemulihan fungsional optimal.

METODE PENELITIAN

Strategi pencarian artikel-artikel yang relevan awalnya diidentifikasi menggunakan database ilmiah PubMed, Scopus, dan ScienceDirect, dengan menggunakan kata kunci: “*Task-Oriented Training*”, “*Virtual Reality*”, “*Neuronal Plasticity*”, “*Stroke*”, dan “*Diabetes Mellitus*” beserta kombinasinya menggunakan operator logika (AND, OR). Untuk mengoptimalkan jumlah dan kualitas artikel yang dipilih pada tema *Task-Oriented Training and Virtual Reality in Stroke with Diabetes Mellitus*, pencarian tambahan juga dilakukan menggunakan kombinasi dua hingga tiga kata kunci seperti: “*Task-oriented*

training” AND “stroke”, “*Virtual Reality*” OR “*neuroplasticity*”, dan “Diabetes Mellitus” OR “*motor recovery*”. Artikel yang dipertimbangkan harus memenuhi sejumlah kriteria agar dapat dimasukkan dalam tinjauan ini. Hanya artikel penelitian dengan desain “*Randomized Controlled Trial (RCT)*”, “*clinical trial*”, “*systematic review*”, atau “*literature review*” yang melibatkan manusia yang dipertimbangkan untuk dimasukkan. Selain itu, studi juga dianggap memenuhi syarat apabila diterbitkan dalam bahasa Inggris atau Indonesia dan memiliki akses teks penuh (*full text available*). Artikel yang memenuhi kriteria kelayakan kemudian dikumpulkan dan duplikat dihapus. Seleksi dilakukan melalui beberapa tahap, yaitu: Identifikasi awal melalui pencarian di database, penyaringan berdasarkan judul dan abstrak untuk memastikan bahwa studi meneliti efek *Task-Oriented Training* dan/atau *Virtual Reality* pada pasien stroke, khususnya yang memiliki komorbiditas Diabetes Mellitus, dan Evaluasi kelayakan penuh, dengan membaca keseluruhan teks untuk memastikan kesesuaian fokus penelitian pada topik *neuronal plasticity* dan *motor recovery*. Setelah proses seleksi, artikel yang relevan dimasukkan dalam tabel sintesis data. Artikel yang terpilih kemudian ditinjau untuk menilai intervensi yang digunakan, durasi terapi, metode pengukuran *plasticity*, serta hasil utama yang berkaitan dengan fungsi motorik, konektivitas saraf, kadar *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*, dan aktivitas kortikal. Proses seleksi literatur disusun menggunakan prinsip PRISMA Flow Diagram untuk memastikan transparansi dan sistematika dalam pemilihan artikel.

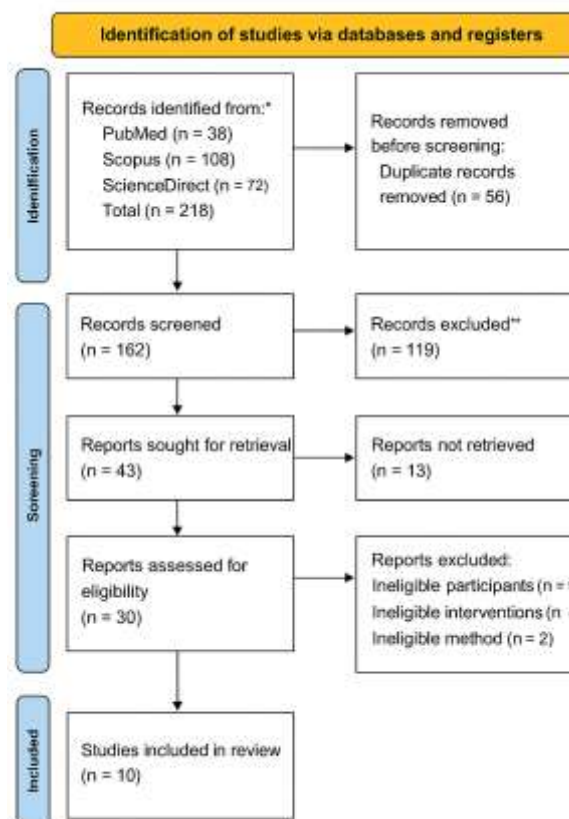


Figure 1. Flowchart for literature search on Physiotherapy using Task-Oriented Training and Virtual Reality positively influences neuronal plasticity in stroke patients with Diabetes Mellitus

HASIL

Proses pencarian literatur dilakukan melalui database PubMed, Scopus, dan ScienceDirect,. Dari total 218 artikel yang ditemukan, sebanyak 56 artikel duplikat dihapus, dan 162 artikel disaring berdasarkan judul dan abstrak. Sebanyak 43 artikel dibaca secara penuh (*full-text review*) dan 30 artikel dinilai kelayakannya. Setelah penilaian mendalam, diperoleh 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan dijadikan dasar analisis dalam literatur review ini. Proses seleksi artikel divisualisasikan melalui PRISMA Flow Diagram (lihat figure 1). Artikel yang terpilih meliputi penelitian dengan desain *Randomized Controlled Trial (RCT)*, *clinical study*, serta *systematic review* yang mengevaluasi pengaruh *Task-Oriented*

Training (TOT), Virtual Reality (VR), dan kombinasinya terhadap neuronal plasticity dan fungsi motorik pada pasien stroke, termasuk beberapa studi dengan komorbiditas Diabetes Mellitus (DM).

Table 1. Review artikel

<i>Author (Year)</i>	<i>Design</i>	<i>Population / Sample</i>	<i>Intervention</i>	<i>Outcome Measurement</i>	<i>Main Findings</i>
Liu et al., 2021	RCT	40 stroke patients	<i>Task-Oriented Training + VR</i>	fMRI, BDNF	Kombinasi TOT dan VR meningkatkan aktivasi korteks motorik dan konektivitas kortikal dibandingkan TOT saja.
Hao et al., 2022	<i>Systematic Review</i>	12 studies	<i>Virtual Reality</i>	<i>Neuroimaging (fMRI, EEG)</i>	VR meningkatkan <i>plasticity</i> melalui stimulasi multisensorik dan peningkatan kadar BDNF.
Lang et al., 2022	RCT	32 stroke patients	<i>Task-Oriented Motor Training</i>	TMS, <i>Fugl-Meyer Assessment</i>	TOT meningkatkan <i>cortical excitability</i> dan fungsi motorik ekstremitas atas.
Srikanth et al., 2020	<i>Prospective</i>	Stroke + DM	<i>Conventional rehabilitation</i>	BDNF serum, <i>motor function</i>	Diabetes menurunkan kadar BDNF dan memperlambat pemulihan <i>plasticity</i> saraf.
Pan et al., 2012	<i>Experimental</i>	24 rats (stroke + DM model)	<i>Motor training</i>	<i>Histology, synaptic density</i>	DM memperburuk <i>plasticity</i> neuron dan menghambat pembentukan sinaps baru.
Nishimura et al., 2020	<i>fMRI study</i>	25 stroke patients	<i>Task-Specific Training</i>	<i>Brain activation mapping</i>	Aktivasi meningkat di M1 dan cerebellum setelah TOT intensif.
Laver et al., 2020	<i>Cochrane Review</i>	33 RCTs	<i>Virtual Reality Rehabilitation</i>	<i>Functional Independence Measure (FIM)</i>	VR meningkatkan <i>upper limb function</i> dan <i>motor relearning</i> pasca stroke.
Lin et al., 2023	<i>Pilot Study</i>	20 stroke + DM	<i>TOT + VR (8 minggu)</i>	BBS, FMA, fNIRS	Kombinasi TOT & VR meningkatkan oksigenasi kortikal dan fungsi keseimbangan lebih besar dibanding TOT tunggal.
Winstein et al., 2019	Review	15 <i>clinical trials</i>	<i>Task-Oriented Exercise</i>	ADL Index, <i>cortical maps</i>	TOT efektif memperkuat reorganisasi kortikal melalui latihan berbasis tugas fungsional.
Sweetnam et al., 2016	Observational	Stroke + DM	<i>Standard therapy</i>	DTI imaging	DM mengganggu integritas jaringan putih dan menghambat <i>neuroplasticity</i> pasca stroke.

PEMBAHASAN

Pemulihan fungsional pasca stroke bergantung pada kapasitas neuronal plasticity, yaitu kemampuan otak untuk melakukan reorganisasi struktural dan fungsional setelah cedera (3). Plasticity mencakup mekanisme *synaptic remodeling, dendritic branching*, serta rekrutmen area otak yang tidak rusak untuk mengambil alih fungsi yang hilang (3,4). Stimulasi melalui latihan fisioterapi berperan sebagai pemicu

utama *experience-dependent plasticity*, di mana aktivitas berulang dan bermakna menimbulkan long-term potentiation (LTP) sebagai penguatan sinaps jangka panjang (4). Namun pada pasien stroke dengan DM, proses ini sering terhambat akibat gangguan metabolik dan vaskular (5,6).

Hiperglikemia kronis dan inflamasi sistemik menurunkan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), mengganggu mikrosirkulasi otak, dan menurunkan efisiensi transmisi saraf (6,7). Oleh sebab itu, pendekatan fisioterapi yang mampu menstimulasi otak secara berulang dan multisensorik seperti *Task-Oriented Training* (TOT) dan *Virtual Reality* (VR) menjadi sangat penting.

TOT berakar pada teori motor learning dan prinsip *Hebbian plasticity*. Prinsip utama TOT adalah latihan berbasis aktivitas fungsional yang relevan dengan kehidupan pasien, misalnya latihan meraih objek, berjalan, atau berpindah posisi (9). Latihan ini menstimulasi area motorik dan sensorik secara simultan, memperkuat jalur corticospinal tract dan meningkatkan *cortical excitability* (10). TOT juga mampu memperluas representasi area kortikal di hemisfer yang rusak melalui mekanisme kompensasi interhemisfer (11). Selain itu, TOT menormalkan kembali *feedback loop sensorimotor* melalui peningkatan propriosepsi dan integrasi sensorik.

Dalam konteks pasien dengan DM, gangguan konduksi saraf perifer akibat neuropati diabetik sering memperlambat umpan balik sensorik. TOT membantu memperbaiki komunikasi sensorimotor dengan menstimulasi jalur aferen secara terstruktur. Studi menunjukkan bahwa TOT intensif meningkatkan functional reorganization dan memperbaiki performa aktivitas kehidupan sehari-hari (ADL) (9).

VR menawarkan lingkungan interaktif yang memungkinkan pasien berlatih dalam dunia simulasi menyerupai aktivitas nyata (12). VR menimbulkan aktivasi korteks motorik, visual, dan cerebellum secara bersamaan melalui *real-time feedback* (12,13). Stimulasi visual dan auditorif meningkatkan sensorimotor integration dan mempercepat reorganisasi otak. VR juga meningkatkan motivasi, fokus, dan keterlibatan pasien dalam rehabilitasi (14).

Kombinasi TOT dan VR memberikan efek sinergis melalui aktivasi dua jalur utama *plasticity*: mekanisme *top-down* melalui latihan bermakna dan mekanisme *bottom-up* melalui stimulasi sensorik (15,16). Kombinasi ini meningkatkan oksigenasi kortikal, memperluas area aktivasi otak (M1, SMA, cerebellum), serta meningkatkan *interhemispheric connectivity* (15). Pada pasien dengan DM, pendekatan ini membantu mengatasi hambatan *plasticity* akibat hiperglikemia dengan memaksimalkan stimulasi sensorimotor dan memperkuat kompensasi hemisfer sehat (7,8).

Secara klinis, hasil literatur ini memperkuat bahwa fisioterapi berbasis Task-Oriented Training dengan dukungan *Virtual Reality* dapat menjadi strategi efektif dalam rehabilitasi pasien stroke dengan DM. TOT dapat dilakukan di klinik maupun rumah dengan bimbingan fisioterapis, sedangkan VR menyediakan lingkungan latihan yang aman, menarik, dan adaptif. Pendekatan ini mendukung prinsip *experience-dependent neuroplasticity*, *motor learning*, dan *enriched environment* dalam *neuromodulation* modern (3,4). Dengan demikian, TOT dan VR tidak hanya bersifat terapeutik, tetapi juga memfasilitasi pembelajaran adaptif otak yang berkelanjutan.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan kesimpulan dari hasil sepuluh artikel penelitian yang dianalisis, dapat disimpulkan bahwa kombinasi *Task-Oriented Training* (TOT) dan *Virtual Reality* (VR) memberikan pengaruh positif yang signifikan terhadap peningkatan *neuronal plasticity* dan fungsi motorik pada pasien stroke dengan Diabetes Mellitus (DM) selanjutnya *Task-Oriented Training* (TOT) terbukti mampu menstimulasi *experience-dependent neuroplasticity* melalui latihan berbasis aktivitas fungsional yang dilakukan secara berulang dan bermakna. TOT meningkatkan eksitabilitas kortikal, reorganisasi sinaptik, serta fungsi motorik ekstremitas atas dan bawah, *Virtual Reality* (VR) berkontribusi dalam memperkuat *multisensory stimulation* dan *motor relearning* melalui umpan balik visual, auditori, dan kinestetik. VR meningkatkan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dan memperluas area aktivasi kortikal yang berperan dalam pemulihan saraf, Kombinasi TOT dan VR memberikan efek sinergis yang lebih besar dibandingkan intervensi tunggal. Pendekatan ini mampu memperkuat *functional connectivity*, menyeimbangkan aktivitas interhemisfer, serta meningkatkan kecepatan adaptasi motorik bahkan pada pasien dengan gangguan metabolik akibat DM, dan Pada pasien stroke dengan DM, kombinasi terapi ini dapat mengatasi hambatan *plasticity* yang disebabkan oleh hiperglikemia dan disfungsi vaskular dengan meningkatkan suplai oksigen kortikal serta merangsang sekresi faktor neurotropik yang menunjang regenerasi saraf.

Secara keseluruhan, kombinasi *Task-Oriented Training* dan *Virtual Reality* merupakan strategi rehabilitasi fisioterapi yang efektif, inovatif, dan berbasis bukti (*evidence-based practice*) untuk meningkatkan *neuronal plasticity* dan pemulihan motorik pasien stroke, termasuk yang memiliki komorbiditas Diabetes Mellitus.

Saran dalam kombinasi fisioterapi *Task-Oriented Training* dan *Virtual Reality* terhadap *neuronal plasticity* pada pasien stroke dengan Diabetes Mellitus

1. Untuk Praktik Klinik:

- Fisioterapis diharapkan mengintegrasikan TOT dan VR dalam program rehabilitasi pasien stroke, terutama yang disertai DM, guna meningkatkan efisiensi latihan dan motivasi pasien.
- Penggunaan perangkat VR *low-cost* seperti *mobile-based VR* atau *motion tracking system* (Kinect, Leap Motion) dapat diterapkan di klinik maupun di rumah.
- Latihan berbasis tugas fungsional perlu disesuaikan dengan aktivitas kehidupan sehari-hari pasien agar hasil rehabilitasi lebih bermakna dan berkelanjutan.

2. Untuk Penelitian Selanjutnya:

- Diperlukan penelitian eksperimental acak terkontrol (RCT) dengan ukuran sampel besar untuk mengkonfirmasi efek kombinasi TOT dan VR terhadap *neuronal plasticity*.
- Disarankan penggunaan alat ukur objektif seperti *functional MRI (fMRI)*, *EEG*, *fNIRS*, serta pengukuran biomarker biologis seperti BDNF serum.
- Perlu dikembangkan prototipe *Virtual Reality* berbasis budaya lokal Indonesia yang mencerminkan aktivitas fungsional masyarakat setempat.
- Analisis jangka panjang (>3 bulan) direkomendasikan untuk melihat keberlanjutan efek *plasticity* dan perbaikan kualitas hidup pasien stroke dengan DM.

3. Untuk Pengembangan Pendidikan dan Kebijakan:

- Institusi pendidikan fisioterapi perlu memperluas kurikulum mengenai *neuroplasticity-based rehabilitation* dan penggunaan teknologi VR.
- Pemerintah dan lembaga kesehatan disarankan mendukung penelitian serta penyediaan perangkat VR rehabilitatif di pusat-pusat layanan fisioterapi komunitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global stroke statistics 2023. Geneva: WHO; 2023.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Jakarta: Kemenkes RI; 2018.
3. Nudo RJ. Recovery after brain injury: mechanisms and principles. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:887.
4. Mang CS, Campbell KL, Ross CJD, Boyd LA. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. *Phys Ther*. 2013;93(12):1707–16.
5. Ergul A, Abdelsaid M, Fouda AY, Fagan SC. Cerebral neovascularization in diabetes: implications for stroke recovery. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(4):553–63.
6. Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, Moran C, Biessels GJ. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction—towards effective management of both comorbidities. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):535–45.
7. Sweetnam S, Holmes A, Tennant KA, Zamani A, Walle M, Jones P, et al. Diabetes impairs cortical plasticity and functional recovery following experimental stroke. *Diabetes*. 2016;65(6):1573–84.
8. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diabetes and risk of stroke outcomes: mechanisms of neurovascular impairment. *Stroke*. 2012;43(7):1927–33.
9. Winstein CJ, Kim B, Kim S, Martinez C, Schweighofer N. Motor practice in chronic stroke: neuroplasticity and functional gains. *Stroke*. 2019;50(7):1831–7.

- 10.Lang CE, Lohse KR, Birkenmeier RL. Dose and timing in neurorehabilitation after stroke. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(6):549–55.
- 11.Nishimura Y, Perlmutter SI, Eaton RW, Fetz EE. Spike-timing-dependent plasticity in primate corticospinal connections induced during motor recovery. *J Neurosci.* 2009;29(8):2431–42.
- 12.Laver KE, George S, Thomas S, Deutsch JE, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD008349.
- 13.Hao J, Xie H, Harp K, Chen Z, Siu KC. Effects of virtual reality intervention on neural plasticity in stroke rehabilitation: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(3):523–41.
- 14.Cameirão MS, Bermúdez i Badia S, Duarte Oller E, Verschure PFMJ. Neurorehabilitation using virtual reality: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil.* 2010;7:48.
- 15.Lin Y, Chen Y, Huang W, Li J. Task-oriented training combined with virtual reality improves cortical activation and motor function in stroke patients: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2023;37(2):95–106.
- 16.Lin KC, Chuang LL, Wu CY, Hsieh YW, Chang WY. Responsiveness and validity of stroke rehabilitation measures in task-oriented interventions. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011;25(5):445–53.