

Online: <https://jurnal.fk.uisu.ac.id/index.php/stm>

Jurnal Kedokteran STM (Sains dan Teknologi Medik)

ISSN 2614-610X (Print) | ISSN 2614-8218 (Online)



Tinjauan Pustaka

POTENSI STIMULASI SENSORIK GAMMA NONINVASIF PADA PASIEN GERIATRI DENGAN PENYAKIT ALZHEIMER: TINJAUAN LITERATUR

NON-INVASIVE GAMMA SENSORY STIMULATION POTENTIAL IN GERIATRIC ALZHEIMER'S PATIENTS: A LITERATURE REVIEW

Samira Amanda,^{a*} M. Ihsan,^a M. Nurdiansyah,^a Perawati^b

^a Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Jl. Diponegoro No. 1, Kota Pekanbaru, 28133, Indonesia

^b Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Riau, Jl. H.R Subrantas, Kota Pekanbaru, 28133, Indonesia

Histori Artikel

Diterima:
26 Mei 2025

Revisi:
26 Juli 2025

Terbit:
01 Januari 2026

Kata Kunci

Geriatrici, Stimulasi Sensorik
Gamma, Materi Putih, Mielin

Keywords

Geriatrics, Gamma Sensory
Stimulation, White Matter,
Myelin

*Korespondensi

Email:
Samiraamanda2020@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit alzheimer (AD) merupakan salah satu masalah kesehatan yang sangat sering dihadapi oleh lansia (usia 60 tahun keatas), yang dapat mempengaruhi kemampuan kognitif serta fungsi otak. Terapi yang tersedia saat ini belum begitu efektif dalam mengelola AD pada beberapa orang, sehingga masih diperlukan inovasi pengobatan lainnya dalam meningkatkan kualitas hidup pasien. Sehingga inovasi ini dihadirkan dengan tujuan untuk mengeksplorasi efektivitas stimulasi sensorik gamma dalam mencegah atrofi materi putih dan kehilangan mielin, serta dampaknya terhadap penurunan kognitif. Penelitian ini merupakan kajian pustaka yang bersumber dari beberapa mesin pencari internet. Kajian dilakukan melalui beberapa tahap, meliputi identifikasi, penyaringan, dan pemenuhan kriteria inklusi dan eksklusi, sehingga menghasilkan 7 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Penggunaan alat ini sebagai terapi pada pasien geriatri dengan AD telah teruji secara klinis dan menunjukkan hasil yang positif dalam mengatasi atrofi materi putih dan kehilangan mielin pada pasien geriatri dengan AD. Dengan memperbaiki kondisi ini, alat ini berpotensi memperlambat progresi atau bahkan mengurangi gejala yang dialami pasien, seperti penurunan kognitif. Sehingga, berdasarkan temuan kajian ini, stimulasi gamma bisa menjadi terapi pelengkap yang potensial untuk pasien Alzheimer, sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is one of the common health problems faced by the elderly, which can affect cognitive abilities and brain function. Currently available therapies are not very effective in managing AD in some people, so there is still a need for other treatment innovations in improving the QoL of patients. So this innovation presented with the aim to exploring the effectiveness of gamma sensory stimulation in preventing white matter atrophy and myelin loss, and its impact on cognitive decline. This research is a literature review sourced from several internet search engines. The review conducted through several stages, including identification, screening, and fulfillment inclusion and exclusion criteria, and finally resulting in 7 articles. The use of this device as therapy in geriatric patients with AD has been clinically tested and shown positive results in overcoming white matter atrophy and myelin loss in geriatric patients with AD. By improving these conditions, the device has the potential to slow the progression or even reduce symptoms experienced by patients, such as cognitive decline. Thus, based on the findings of this study, gamma stimulation could be a potential complementary therapy for Alzheimer's patients, thereby improving their quality of life.

DOI: <https://doi.org/10.30743/stm.v9i1.937>

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PENDAHULUAN

Meningkatnya angka harapan hidup, tantangan dalam bidang geriatri semakin kompleks akibat perubahan fisiologis yang mempengaruhi fungsi organ dan sistem tubuh. Kondisi ini meningkatkan risiko terjadinya berbagai penyakit degeneratif, termasuk demensia, yang merupakan sindrom akibat gangguan otak bersifat kronis dan progresif.¹ Salah satu bentuk demensia yang paling umum adalah *Penyakit alzheimer* (AD), yang banyak terjadi pada individu berusia 60 tahun ke atas. AD secara bertahap menyebabkan penurunan fungsi kognitif, termasuk memori dan kemampuan berpikir rasional, sehingga berdampak negatif terhadap kualitas hidup pasien serta meningkatkan ketergantungan pasien akan perawatan medis.²

Secara global, prevalensi penderita AD mencapai 50 juta pasien. Jumlah ini diperkirakan terus meningkat 2 kali lipat setiap lima tahun dan akan mencapai angka 152 juta penderita pada tahun 2050.³ Perempuan dilaporkan memiliki risiko 1,17 kali lebih tinggi untuk menderita AD dibandingkan laki-laki, meskipun perbedaannya tidak begitu signifikan.⁴

Berdasarkan data dari Kemenkes RI pada tahun 2019, perkiraan penderita demensia di Indonesia mencapai 987.673 dan diprediksi akan terus mengalami peningkatan hingga tahun 2050. Hal ini diperkirakan terjadi akibat meningkatnya jumlah lansia, dari 18 juta jiwa pada tahun 2010 menjadi 25,9 juta jiwa pada tahun 2019. Oleh karena itu, jumlah penderita AD juga diperkirakan akan meningkat setiap tahunnya.⁵

Saat ini, sebagian besar obat-obatan yang diberikan pada pasien AD hanya bersifat simptomatis, sehingga berbagai penelitian terkait pengobatan AD terus dikembangkan untuk menghambat progresi, mencegah, atau bahkan mengobati AD secara total. Hal ini diperlukan terutama untuk meningkatkan kualitas hidup pasien geriatri dengan AD, mengingat dampak penyakit ini yang dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif, kehilangan independensi, serta beban emosional dan ekonomi bagi pasien maupun keluarga.

Maka dari itu, penulis tertarik membahas mengenai potensi teknologi *non- invasive stimulasi sensorik gamma* dalam mencegah atrofi *materi putih* dan kehilangan mielin pada pasien geriatri dengan AD. Teknologi ini diharapkan dapat menjadi sebuah inovasi yang adekuat untuk membantu mengurangi permasalahan pasien geriatri dengan AD, memberikan alternatif terapi yang lebih efektif, mudah digunakan, dan minim efek samping. Selain itu, teknologi ini diharapkan dapat pula menjadi terapi pendamping dalam pengobatan AD, sehingga dapat mengurangi efek samping ataupun risiko polifarmasi pada pasien geriatri.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian kajian pustaka atau *literature review*. Pembuatan kajian pustaka ini diawali dengan menentukan PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*), yakni sebagai berikut.

P: Pasien geriatri berusia >50 tahun, dengan AD.

I: Pemberian terapi stimulasi sensorik gamma (GSS).

C: Pasien yang tidak diberi terapi GSS.

O: Mempengaruhi tingkat atrofi materi putih, kehilangan mielin, dan biomarker terkait keduanya.

Kemudian kajian pustaka dilanjutkan dengan pencarian literatur dengan menggunakan berbagai mesin pencarian di internet, seperti *Pub Med*, *Science Direct*, *Google Scholar*, *Lilacs*, *Cochrane*, *Taylor & Francis*, *Pro Quest*, dan *Wiley*. Kata kunci yang digunakan meliputi: “*Geriatric*” OR “*Elderly*” AND “*Noninvasive stimulasi sensorik gamma*” AND “*Penyakit alzheimer*”. Proses pemilihan artikel dilakukan melalui beberapa tahapan, di antaranya adalah identifikasi, skrining, dan kesesuaian terhadap variabel inklusi dan eksklusi. Untuk kriteria variabel inklusi terdiri dari: (1) Publikasi dalam 10 tahun terakhir, (2) Menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris, (3) *Full text*, serta (4) Penelitian merupakan studi *randomized controlled trial* (RCT) dan *experimental study*. Sementara itu,

kriteria variabel eksklusi diantaranya artikel yang tidak dapat diakses atau terkunci serta tidak relevan dengan kata kunci yang sudah ditentukan. Dari keseluruhan hasil yang didapatkan, kemudian akan diseleksi kembali berdasarkan judul, abstrak, dan isi. Kemudian pada akhirnya, ditemukan 7 studi inklusi yang digunakan sebagai bahan pembahasan dalam artikel ini.

HASIL

1. Hasil Studi Inklusi

Dalam tinjauan ini, beberapa studi penelitian yang membahas mengenai terapi dengan menggunakan stimulasi sensorik gamma untuk meneliti berbagai parameter kesehatan yang berkaitan dengan Penyakit alzheimer dari berbagai negara diikutsertakan. Studi-studi ini menggunakan desain penelitian *randomized controlled trial* dan *experimental study*.

Tabel 1. Hasil Studi Inklusi

Sumber	Negara	Studi	Usia	Total Sampel	Jenis Kelamin	MMSE Score
Hajos, 20256	USA	Clinical Trial	61-80 tahun	n= 10 (intervensi), n= TD (kontrol)	L=6, P= 4	Intervensi: 17-29
Hajos, 20247	USA	Randomized clinical trial	53-90 tahun	n= 70 (intervensi), n=70 (kontrol)	L= 68, P= 72	Intervensi= 19.7 ± 3.85, kontrol= 20.8 ± 3.59
Lahijanani, 20248	Iran	Clinical Trial	54-89 tahun	n= 33 (intervensi), n= TD (kontrol)	L=18, P=15	Intervensi = 13-30, Kontrol= TD
Xiao Da, 20249	USA	Randomized Controlled Trial	62-86 tahun	n= 25 (intervensi), n= 13 (kontrol)	L = 15, P = 23	Intervensi= 20.64±3.15, Kontrol= 19.77±3.27
Xiao Da, 202410	USA	Randomized Control Trial	51-91 tahun	n= 33 (intervensi), n=17 (kontrol)	L=20, P=30	Intervensi = 21.15 ± 3.45, Kontrol= 18.88 ± 3.33, General:14-26
Chan, 202211	USA	Randomized Controlled Trial	59-82 tahun	n= 8 (intervensi), n= 7 (kontrol)	L = 5, P = 10	Intervensi= 23.5 (19.0–27.0), Kontrol= 22.0 (18.0–24.0)
He, 202012	USA	Clinical Trial	61-80 tahun	n= 10 (intervensi), n= TD (kontrol)	L = 5, P = 5	TD

Ket: L, Laki-laki; MMSE Score, Mini-Mental State Examination score; P, Perempuan; TD, Tidak dilaporkan.

Kemudian subjek dalam studi-studi ini memiliki karakteristik yang bervariasi, mulai dari perbedaan usia hingga jenis kelamin untuk masing-masing kelompok. Semua penelitian yang diinklusi menggunakan kelompok kontrol yang bertujuan untuk meningkatkan validitas hasil (Tabel 1).

2. Hasil Potensi Stimulasi Sensorik Gamma Noninvasif dalam Mencegah Atrofi Materi Putih dan Kehilangan Mielin pada Pasien Geriatri dengan AD

Stimulasi sensorik gamma noninvasif memiliki potensi sebagai alat yang dapat mencegah Atrofi materi putih dan Kehilangan mielin pada Pasien Geriatri dengan Penyakit alzheimer. Studi oleh Hajos tahun 2025 menunjukkan perbaikan pada jalur mielinasi, fungsi sinaptik, dan regulasi imun. Beberapa protein yang biasanya meningkat pada AD, justru mengalami penurunan setelah terapi, sedangkan *leukotriene A4 hydrolase* meningkat sejalan dengan ekspresi pada AD.⁶

Sementara studi Hajos tahun 2024 dan Chan tahun 2022 menyatakan bahwa dari analisis volumetrik otak menggunakan MRI, kelompok intervensi mengalami perlambatan atrofi otak.^{7,11} Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lahijanian tahun 2024 stimulasi gamma 40 Hz juga berkontribusi dalam mempertahankan volume materi putih dan memperlambat penurunan mielin, yang menunjukkan potensi protektif terhadap degenerasi mielin.⁸ Atrofi corpus callosum pada individu dengan gangguan kognitif ringan (MCI) atau AD juga mengalami perlambatan pada kelompok intervensi.

Dari segi konektivitas otak, terjadi peningkatan signifikan antara korteks frontal dan parietal (F2P) yang ditunjukkan oleh peningkatan *Phase Locking Value* (PLV) selama stimulasi.⁹ Peningkatan konektivitas juga teramati pada *Default Mode Network* (DMN), yang berperan dalam memori dan fungsi kognitif, serta *Medial Visual Network* (MVN), yang bertanggung jawab atas pemrosesan visual.¹⁰ Konektivitas antara *Posterior Cingulate Cortex* (PCC) dan *Precuneus* (PCu) meningkat setelah 8 minggu stimulasi, sedangkan konektivitas antara PCC dan *medial Prefrontal Cortex* (mPFC) tidak mengalami perubahan signifikan (Tabel 2).¹²

DISKUSI

1. Patofisiologi Penyakit Alzheimer

AD awalnya ditandai dengan adanya karakteristik histopatologi yang khas, yakni plak *Amyloid β* ($A\beta$), dan agregat intraseluler yang disebut *neurofibrillary tangles* (NFTs). Proses patofisiologi dari penyakit ini dimulai dari pembentukan plak *Amyloid β* , yang berawal dari perubahan dalam pemotongan *amyloid precursor protein* (APP) oleh enzim *β -secretase* (BACE1) dan *γ -secretase*. APP merupakan protein integral yang berada di membran sel. $A\beta$ kemudian berkumpul menjadi oligomer dan menyebar ke celah-celah sinaptik, sehingga proses komunikasi antar sel saraf terganggu. Kondisi ini menyebabkan $A\beta$ membentuk fibril amiloid yang tidak larut, sehingga mengendap menjadi plak amiloid. Proses pembentukan plak $A\beta$ ini mengaktifkan enzim *kinase*, yang mengakibatkan fosforilasi berlebihan pada protein tau yang terikat di mikrotubulus. Protein

Tabel 2. Hasil Potensi Stimulasi Sensorik Gamma Noninvasif pada Pasien Geriatri dengan Penyakit Alzheimer

Sumber	Negara	Frekuensi (Hz)	Area Otak	Jenis Stimulasi	Frekuensi (n)	Durasi	Hasil	Interpretasi	Efek Samping
Hajos, 2025 ⁶	Amerika Serikat	40 Hz	Cairan Serebrospinal serta beberapa komponen biologis otak lainnya.	Kombinasi stimulasi visual dan auditori secara simultan	Setiap hari selama 4 minggu dan 8 minggu	60 menit	M26 ($p = 0,02$), M3 ($p = 0,03$), dan M1 (Sinaps/Neuron, 4 protein, $p = 0,04$), menunjukkan perbaikan pada jalur mielinasi, fungsi sinaptik, dan regulasi imun. Beberapa protein yang biasanya meningkat pada AD, seperti <i>proteolipid protein 1</i> ($p = 0,031$) dan <i>ecotropic viral integration site 2A</i> ($p = 0,028$), justru mengalami penurunan setelah terapi, sedangkan protein lain seperti <i>leukotriene A4 hydrolase</i> ($p = 0,037$) meningkat sejalan dengan ekspresi pada AD. Analisis GO <i>Elite</i> mengungkap perubahan signifikan pada jalur metabolisme lipid dan fosfolipid ($p = 0,021$), regulasi transmisi sinaptik ($p = 0,015$), dan aktivasi sel imun ($p = 0,018$), yang mendukung efek neuroprotektif dari terapi ini.	Stimulasi sensori gamma osilasi 40 Hz selama 8 minggu menunjukkan perubahan signifikan pada 110 protein CSF, seperti penurunan PLP1 dan EVI2A menunjukkan kemungkinan perlindungan terhadap degradasi mielin, dan peningkatan LTA4H mengindikasikan efek modulasi neuroinflamasi.	Tidak ada efek samping yang dilaporkan.
Hajos, 2024 ⁷	Amerika Serikat	40 Hz	Volume otak secara keseluruhan	Kombinasi stimulasi visual dan auditori	Setiap hari selama 6 bulan, lalu dilanjutkan follow-up selama 12 bulan	60 menit	Dalam aspek MMSE menunjukkan penurunan kognitif yang lebih rendah sebesar 76% pada kelompok stimulasi dibandingkan kontrol (Δ LS Mean = 2.10, $p = 0.0417$). Selain itu, ADCS-ADL menunjukkan penurunan 77% lebih rendah dalam kelompok stimulasi dibandingkan kontrol (Δ LS Mean = 6.61, $p = 0.0004$), dengan skor instrumental ADCS-ADL juga menunjukkan hasil signifikan (Δ LS Mean = 5.40, $p = 0.0001$). Dari analisis volumetrik otak menggunakan MRI, kelompok stimulasi mengalami penurunan volume otak yang lebih rendah dibandingkan kontrol ($p = 0.0049$), dengan perlindungan lebih kuat pada lobus oksipital, yang menunjukkan penurunan volume lebih rendah ($p = 0.0131$) dan ketebalan kortikal yang lebih terjaga ($p = 0.0193$).	Pada stimulasi gamma 40 Hz ditemukan pengurangan progresi penurunan MMSE dan ADCS-ADL. Dari perspektif neuroanatomi, stimulasi ini mengurangi atrofi otak secara keseluruhan, terutama di lobus oksipital. Terapi ini dapat menjadi terapi neuroproteksi yang dapat menghambat progresivitas penyakit.	Sakit kepala dan tinnitus.
Lahijanian, 2024 ⁸	Iran	40 Hz	Jalur auditori: Korteks auditori di lobus temporal	Stimulasi auditori	Sesi pendek: 6 × (40 detik stimulasi + 20 detik istirahat) Sesi panjang: 10 × (40 detik stimulasi + 20 detik istirahat)	Sesi pendek: 6 menit, sesi panjang: 10 menit	Terjadi peningkatan konektivitas otak, terutama antara korteks frontal dan parietal (F2P), yang mengalami peningkatan <i>Phase Locking Value</i> (PLV) selama stimulasi ($p < 0,001$).	Stimulasi auditory gamma-band 40 Hz mampu meningkatkan konektivitas otak, terutama dalam <i>Default Mode Network</i> (DMN), yang sering mengalami gangguan pada pasien demensia.	Tidak ada efek samping yang dilaporkan.

Xiao Da, 2024 ⁹	Amerika Serikat	40 Hz	Region Entorhinal, lobus temporal, lobus parietal, lobus oksipital, lobus frontal	Kombinasi stimulasi visual dan auditori secara simultan.	Setiap hari selama 6 bulan	60 menit	Terdapat perbedaan hasil yang signifikan ($p < 0,038$) dalam hal peningkatan volume materi putih antara kelompok intervensi, hal ini menunjukkan bahwa stimulasi gamma 40 Hz dapat membantu mencegah penyusutan materi putih otak yang biasa terjadi pada Alzheimer. Selain itu, terdapat perbedaan hasil yang signifikan dalam hal penurunan mielin lebih lambat ($p < 0,025$) antara kelompok intervensi, hal ini menunjukkan bahwa stimulasi <i>gamma</i> 40 Hz dapat membantu melindungi mielin.	Stimulasi sensorik gamma 40 Hz selama 6 bulan dapat memperlambat atrofi materi putih dan kehilangan myelin di otak penderita Alzheimer.	Sakit kepala ringan dan tinnitus.
Xiao Da, 2024 ¹⁰	Amerika Serikat	40 Hz	Keseluruhan area Corpus Callosum dan subregio -nya	Kombinasi stimulasi visual dan auditori secara simultan	Setiap hari selama 6 bulan	60 menit	Memperlambat laju atrofi corpus callosum pada individu dengan gangguan kognitif ringan (MCI) atau penyakit Alzheimer (AD) pada kelompok intervensi ($p < 0.02$).	Stimulasi sensorik gamma 40 Hz dapat memperlambat laju penyusutan corpus callosum pada individu dengan penyakit Alzheimer atau gangguan kognitif ringan.	Tidak ada efek samping yang dilaporkan.
Chan, 2022 ¹¹	Amerika Serikat	40 Hz	Jalur visual: Korteks visual (V1) di lobus oksipital. Jalur auditori: Korteks auditori di lobus temporal.	Kombinasi stimulasi visual dan auditori secara simultan.	Setiap hari selama 3 bulan	60 menit	Perlambatan atrofi otak teramati pada kelompok intervensi, dengan pelebaran ventrikel yang lebih kecil ($p = 0.024$) dan atrofi <i>hippocampus</i> yang lebih lambat ($p = 0.034$). Kemudian meningkatkan konektivitas antar jaringan otak, terutama pada <i>Default Mode Network</i> (DMN) yang berperan dalam memori dan fungsi kognitif, serta <i>Medial Visual Network</i> (MVN) yang bertanggung jawab atas pemrosesan visual.	Stimulasi sensorik gamma 40 Hz dapat memperlambat atrofi otak, meningkatkan konektivitas otak, meningkatkan memori, dan menstabilkan ritme harian pada pasien Alzheimer ringan.	Mengantuk atau merasa lelah, mata kering
He, 2021 ¹²	Amerika Serikat	40 Hz	Korteks visual (V1, lobus oksipital) dan korteks auditori (lobus temporal)	Kombinasi stimulasi visual dan auditori secara simultan.	Setiap hari selama 1-2 bulan	60 menit	Terdapat peningkatan konektivitas antara <i>posterior cingulate cortex</i> (PCC) dan <i>precuneus</i> (PCu) setelah 8 minggu stimulasi ($p = 0.016$), tidak ada perubahan signifikan pada konektivitas antara PCC dan medial prefrontal cortex (mPFC).	Stimulasi gamma dapat membantu memperlambat atau mengurangi gangguan konektivitas otak yang terjadi pada Alzheimer	Pusing, tinnitus, dan gangguan pendengaran ringan.

Keterangan: ADCS-ADL, *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*; FDR, *False Discovery Rate*; MMSE, *Mini Mental State Examination*

tau ini kemudian membentuk agregat yang disebut dengan *neurofibrillary tangles* (NFTs).¹³

Pada pasien AD, plak A β terbentuk di hipokampus dan area korteks serebral lainnya, yang memiliki peran dalam fungsi berpikir serta pengambilan keputusan. Sedangkan, NFTs akan lebih terdistribusi di regio otak yang fungsinya berkaitan dengan memori. Penumpukan plak A β dan NFTs memicu mikroglia, yaitu sel imun pada otak, untuk berkumpul di sekitar plak. Aktivasi mikroglia ini akan mengakibatkan terjadinya proses peradangan lokal, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap kerusakan saraf dan neurotoksisitas.¹³ Kondisi ini semakin memperburuk disfungsi otak pada pasien AD.

Setiap lansia memiliki risiko terkena AD, hal ini dikarenakan berbagai faktor biologis yang berkaitan dengan penuaan yang dapat mempercepat proses neurodegeneratif. Selain itu, beberapa faktor risiko juga dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya penyakit ini. Faktor risiko tersebut meliputi faktor genetik dan faktor yang didapat, seperti penyakit serebrovaskular, diabetes mellitus, hipertensi, serta penyakit yang berkaitan dengan kardiovaskular, obesitas, dislipidemia. Selain itu, stress dan pola tidur yang tidak teratur juga dapat memicu stress oksidatif dalam tubuh, yang turut berkontribusi pada perkembangan AD.¹⁴

2. Stimulasi Sensorik Gamma (GSS)

Gelombang gamma atau osilasi gamma adalah gelombang otak tercepat pada manusia, dihasilkan oleh pulsasi listrik tersinkronisasi dari sel-sel neuron yang berkomunikasi satu sama lain di berbagai area otak dalam memproses suatu informasi. Gelombang ini, memiliki frekuensi pada rentang 30-100 Hz, dan dalam

beberapa literatur dikatakan dapat mencapai 150 Hz.¹⁵ Osilasi gamma memiliki peran penting dalam fungsi kognitif yang kompleks, meliputi proses pembelajaran, persepsi, sensasi, emosi, rekognisi, memori, kesadaran, dan pengambilan keputusan.¹⁶ Namun, dalam kondisi patologis, osilasi gamma dapat mengalami gangguan yang berdampak pada kesehatan otak.

Penurunan atau ketidakaturan aktivitas gamma sering ditemukan pada berbagai penyakit neurodegeneratif dan gangguan psikiatri. Pada AD, aktivitas gelombang gamma cenderung melemah, yang berdampak pada penurunan fungsi memori dan kognitif. Beberapa penelitian bahkan menunjukkan bahwa berkurangnya osilasi gamma berhubungan dengan peningkatan akumulasi plak A β .¹⁷ Sementara itu, pada gangguan seperti skizofrenia, disregulasi osilasi gamma berkontribusi terhadap gangguan persepsi dan defisit kognitif yang dialami oleh penderitanya.¹⁸ Demikian pula, dalam kasus autisme, abnormalitas dalam aktivitas gamma dikaitkan dengan kesulitan dalam pemrosesan sensorik dan komunikasi sosial.¹⁸

Dalam upaya mengatasi gangguan yang berkaitan dengan disfungsi osilasi gamma, para peneliti mengembangkan stimulasi sensorik gamma (GSS) sebagai metode non invasif dalam memperbaiki osilasi gamma di otak. Metode ini bertujuan untuk merangsang aktivitas gelombang gamma di otak melalui rangsangan sensorik, seperti cahaya berkedip (*flickering light*) dan suara dengan frekuensi tertentu. Sebagaimana berdasarkan penelitian menunjukkan bahwa stimulasi ini dapat membantu mengembalikan atau meningkatkan aktivitas gamma yang terganggu pada penderita

berbagai gangguan neurologis, termasuk AD, skizofrenia, dan *autism*.¹⁹

3. Metode dan Perangkat dalam GSS

Secara umum, stimulasi sensoris yang diberikan melalui perangkat GSS berada pada frekuensi sekitar 40 Hz.¹⁵ Metode ini dapat dilakukan melalui berapa cara, seperti stimulasi auditorik gamma, stimulasi visual gamma, dan kombinasi keduanya dalam bentuk stimulasi audiovisual gamma.¹⁸

a. Stimulasi Auditorik Gamma

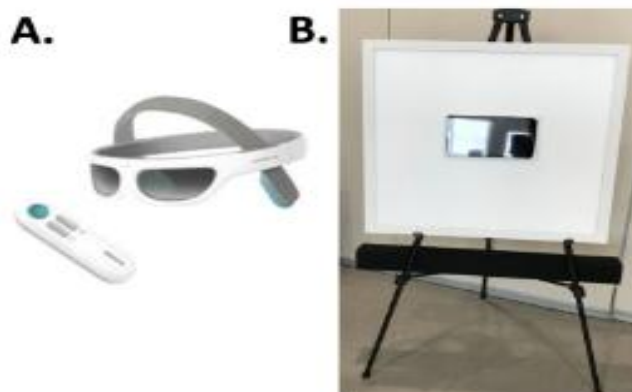
Metode stimulasi gamma auditori dilakukan dengan memutar suara pada frekuensi sekitar 40 Hz yang dapat berbentuk nada murni, pulsa suara, atau modulasi amplitudo dari suara alami.¹⁵ Stimulasi ini bertujuan untuk menyesuaikan aktivitas neuron di korteks auditori dan meningkatkan sinkronisasi gelombang gamma di otak. Umumnya, partisipan mengenakan headphone atau speaker khusus yang dapat mereproduksi frekuensi gamma dengan akurasi tinggi.⁸

b. Stimulasi Visual Gamma

Stimulasi visual gamma dilakukan dengan menampilkan cahaya berkedip atau pola visual pada frekuensi 40 Hz.¹⁵ Biasanya, peserta akan melihat layar atau perangkat pencahayaan, seperti kacamata LED khusus, yang menghasilkan stimulasi gamma dalam lingkungan yang dikontrol. Cahaya berkedip ini merangsang aktivitas di korteks visual dan dapat meningkatkan sinkronisasi gamma di area otak lainnya yang berhubungan dengan memori dan persepsi sensorik.²⁰

c. Stimulasi Audiovisual Gamma

Metode ini mengkombinasikan suara dan cahaya berkedip pada frekuensi 40 Hz secara simultan untuk meningkatkan efek stimulasi gamma di otak. Kombinasi ini menghasilkan aktivasi neuron yang lebih luas karena melibatkan dua jalur sensorik sekaligus, yaitu auditori dan visual.²⁰ Peserta biasanya menggunakan headphone sambil menatap layar LED berkedip yang telah dikalibrasi dengan pola suara gamma, ataupun menggunakan alat khusus seperti yang terlihat pada gambar.¹⁵ Metode ini umumnya lebih efektif dibandingkan stimulasi tunggal, karena melibatkan area otak yang lebih luas.⁹



Gambar 1. Perangkat Stimulasi Audiovisual Gamma; A). *Cognito's light and Sound Goggles*. B) *MIT Light and Sound Device*.¹⁵

4. Mekanisme Kerja Stimulasi Sensorik Gamma terhadap Penyakit alzheimer

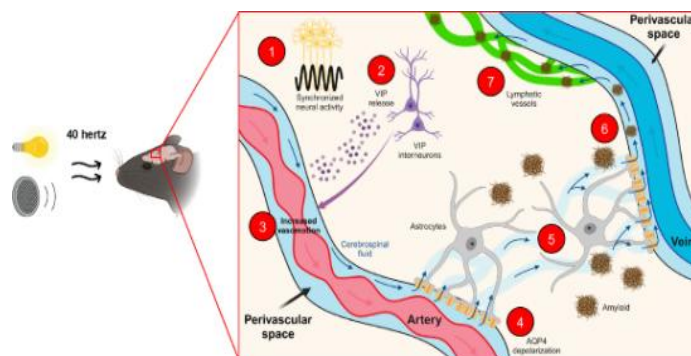
Stimulasi sensorik gamma pada frekuensi 40 Hz telah diteliti sebagai metode potensial untuk mengurangi akumulasi protein A β dan *tau* yang terkait dengan AD.²¹ Mekanisme utamanya melibatkan peningkatan osilasi gamma di otak, yang biasanya terganggu pada individu dengan AD, serta aktivasi interneuron yang melepaskan *vasoactive*

intestinal peptide (VIP).¹⁵ Peptida ini berperan dalam peningkatan aktivitas ritmis kontraksi-relaksasi otot polos pada arteriol dengan meningkatkan produksi *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) dalam sel endotel dan otot polos pembuluh darah.⁵

Peningkatan kadar cAMP ini mengaktifkan *protein kinase A* (PKA), yang pada akhirnya menyebabkan fosforilasi dan relaksasi protein kontraktile dalam sel otot polos, sehingga meningkatkan aliran darah ke jaringan otak dan depolarisasi kanal *aquaporin 4* (AQP4) pada astrosit. AQP4 adalah protein transmembran utama yang berfungsi sebagai kanal air pada kaki akhir (*endfoot*) astrosit, yang secara langsung mengontrol dinamika aliran cairan serebrospinal (CSF) ke dalam jaringan parenkim otak dan pembuangan limbah metabolik, termasuk plak A β dan protein *tau* terfosforilasi. Depolarisasi AQP4 terjadi ketika stimulasi gamma meningkatkan pelepasan VIP, yang kemudian berikatan dengan reseptor VIP pada astrosit, menginduksi peningkatan kadar cAMP dan aktivasi jalur pensinyalan PKA. PKA kemudian memfosforilasi AQP4, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kanal terhadap pergerakan air.¹⁵ Dengan aktivasi sistem ini, pembersihan plak A β meningkat, sehingga mengurangi akumulasi plak A β dan protein *tau* terfosforilasi, yang merupakan ciri khas patologi AD.

Studi pada model hewan menunjukkan bahwa stimulasi cahaya dan suara pada 40 Hz dapat meningkatkan osilasi gamma dan mendorong pelepasan peptida dari interneuron, yang kemudian mempercepat pembersihan plak A β melalui sistem limfatik. Sementara itu,

penelitian awal pada manusia, *Transcranial alternating current stimulation* (tACS) pada 40 Hz menunjukkan bahwa metode ini aman dan berpotensi mengurangi beban *p-tau* di area temporal otak.²¹



Gambar 2. Stimulasi Visual dan Auditori pada Model Hewan.²¹

Stimulasi sensorik gamma pada frekuensi 40 Hz telah terbukti memengaruhi aktivitas interneuron GABAergik yang mengekspresikan *parvalbumin* (PV+), yang memiliki peran penting dalam mengontrol eksitabilitas jaringan saraf melalui inhibisi *feedforward* terhadap neuron *piramidal* di korteks dan *hippocampus*. Ketika otak menerima stimulasi sensorik pada frekuensi ini, interneuron PV+ mengalami depolarisasi berulang yang menyebabkan pelepasan neurotransmitter GABA ke sinaps dengan neuron *piramidal*. GABA kemudian berikatan dengan reseptor GABA-A, yang merupakan kanal ionotropik permeabel terhadap ion klorida (Cl⁻), menyebabkan influx Cl⁻ ke dalam neuron *piramidal*. Proses ini menginduksi hiperpolarisasi membran dan mengurangi kemungkinan neuron *piramidal* untuk menembakkan potensial aksi secara spontan. Dengan adanya inhibisi yang lebih kuat dan teratur, stimulasi gamma meningkatkan sinkronisasi osilasi gamma di berbagai area otak,

terutama *prefrontal cortex*, *sensory cortex*, *motoric cortex*, dan *hippocampus* yang berperan penting dalam fungsi kognitif. Studi elektrofisiologi menunjukkan bahwa stimulasi ini meningkatkan amplitudo osilasi gamma dan memperkuat koherensi aktivitas neuronal di korteks, yang berkontribusi terhadap perbaikan fungsi memori dan proses kognitif yang terganggu pada AD.²²

Selain memperbaiki komunikasi neuronal, stimulasi 40 Hz juga berperan dalam meningkatkan *Long Term Potentiation* (LTP), yang merupakan dasar dari pembelajaran dan memori. Dengan menstabilkan eksitasi neuron *pyramidal* pada waktu yang tepat, stimulasi gamma membantu mempertahankan plastisitas sinaptik tanpa menyebabkan hiperaktivitas yang berlebihan. Efek ini juga dikaitkan dengan peningkatan pelepasan neurotransmitter seperti glutamat dan asetilkolin, yang penting dalam regulasi fungsi kognitif.²²

Stimulasi 40 Hz juga berperan dalam meningkatkan aktivitas mikroglia, sel imun otak yang bertanggung jawab atas pembersihan plak A β . Mikroglia memiliki dua fenotipe utama, yaitu fenotipe pro-inflamasi (M1) yang berperan dalam respons imun terhadap patogen atau cedera tetapi dapat bersifat neurotoksik jika berlebihan, dan fenotipe anti-inflamasi (M2) yang mendukung perbaikan jaringan, peningkatan fagositosis, serta regulasi lingkungan otak yang sehat.²³

Pada individu dengan AD, mikroglia cenderung berada dalam keadaan aktivasi M1 yang kronis. Stimulasi gamma 40 Hz dapat menggeser mikroglia dari fenotipe M1 ke M2 melalui beberapa mekanisme yang melibatkan

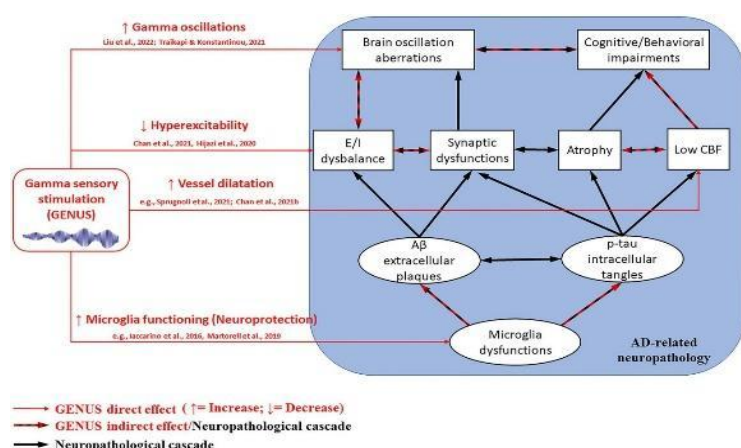
regulasi jalur pensinyalan inflamasi. Salah satu mekanisme utama adalah inhibisi jalur *NF- κ B* yang merupakan regulator utama inflamasi di otak.²⁴ Stimulasi 40 Hz diketahui dapat menekan aktivasi *NF- κ B* dengan meningkatkan ekspresi faktor transkripsi anti-inflamasi seperti *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PDR- γ), yang berperan dalam menghambat ekspresi gen inflamasi dan mendorong ekspresi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan TGF- β . Selain itu, stimulasi gamma juga meningkatkan ekspresi *arginase-1* dan *chitinase-like 3*, yang merupakan penanda utama mikroglia M2 yang terlibat dalam degradasi A β dan perbaikan jaringan.

Selain itu, stimulasi gamma juga berperan dalam meningkatkan neuroplastisitas melalui ekspresi *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) yang mendukung fungsi M2 sebagai induktor fagositosis dan faktor pertumbuhan saraf yang membantu dalam pembentukan sinaps baru dan perbaikan neuron yang rusak. Dengan meningkatnya kadar BDNF, sel saraf lebih tahan terhadap proses degenerasi yang terjadi pada AD. Lebih lanjut, stimulasi ini juga dapat mencegah kehilangan sinaps yang sering terjadi akibat penumpukan plak A β dengan cara mempertahankan aktivitas saraf yang stabil.²⁵ Efek protektif ini juga terkait dengan pengurangan stres oksidatif dan peradangan otak, yang sering menjadi faktor yang memperburuk progresi penyakit.

Lebih lanjut, stimulasi sensorik gamma juga berkontribusi terhadap peningkatan aliran darah ke *hippocampus*, area utama dalam regulasi memori dan kognisi. Dengan meningkatnya perfusi darah, suplai oksigen dan nutrisi ke

neuron meningkat, sehingga mendukung fungsi otak yang lebih optimal.²⁶ Selain itu, stimulasi ini membantu mengatasi hipometabolisme glukosa yang sering terjadi pada pasien AD. Hipometabolisme ini menyebabkan defisit energi bagi neuron, yang berkontribusi pada kematian sel saraf. Stimulasi gamma mampu meningkatkan aktivitas enzim mitokondria, sehingga memperbaiki metabolisme energi di otak dan mempertahankan fungsi neuron.²⁵

Secara keseluruhan, stimulasi sensorik gamma 40 Hz memiliki efek yang luas terhadap fungsi otak yang mengalami degenerasi akibat AD. Dengan meningkatkan aktivitas osilasi gamma, stimulasi ini membantu menjaga komunikasi saraf, memperbaiki sinaptik, meningkatkan ekspresi faktor neurotropik, serta mendukung proses pembersihan limbah otak yang berkaitan dengan akumulasi A β dan protein *tau*. Efek perlindungan ini juga diperkuat dengan meningkatnya aliran darah dan metabolisme glukosa di otak, yang secara keseluruhan berkontribusi pada perlambatan progresi AD.



Gambar 3. Efek Stimulasi Sensorik Gamma pada AD.²⁷

KESIMPULAN

Stimulasi sensorik gamma (GSS) adalah metode non-invasif yang menstimulasi gelombang gamma otak, terutama pada frekuensi 40 Hz melalui rangsangan sensorik, seperti cahaya berkedip (*flickering light*), suara, ataupun kombinasi keduanya. Studi-studi sebelumnya menyatakan bahwa stimulasi ini meningkatkan sinkronisasi osilasi gamma, memperbaiki komunikasi saraf, dan mendukung plastisitas sinaptik. Dari hasil yang didapatkan, diketahui bahwa stimulasi gamma sensorik visual dan auditori secara simultan dapat meningkatkan konektivitas otak, memperlambat atrofi struktur otak seperti *corpus callosum* dan *hippocampus*, serta mengurangi degradasi mielin. Beberapa penelitian juga mencatat peningkatan fungsi sinaps, regulasi neurotransmitter, dan perlambatan penurunan kognitif berdasarkan skor MMSE dan ADCS-ADL. Secara keseluruhan, terapi stimulasi gamma 40 Hz, pada pasien geriatri dengan AD, memiliki efikasi yang baik serta berpotensi sebagai intervensi non-invasif untuk memperlambat progresivitas AD dan meningkatkan fungsi otak pasien geriatri.

DAFTAR REFERENSI

1. Bagi Caregiver Tentang Perawatan Orang P, Evi Martina S. Darmabakti Cendekia: Journal of Community Service and Engagements Caregiver Training on Care for People with Dementia in Medan, North Sumatera. Darmabakti Cendekia: Journal of Community Service and Engagements [Internet]. 2020;02:1–3. Available from: www.e-journal.unair.ac.id/index.php/DC
2. Arfina Program Studi AS, Payung Negeri Pekanbaru Stik. Pengaruh Edukasi Terhadap Pengetahuan Masyarakat Tentang Deteksi Dini Alzheimer di

3. Kelurahan Labuh Baru Pekanbaru.
3. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Vol. 25, *Molecules*. MDPI; 2020.
4. Agudelo-Botero M, Giraldo-Rodríguez L, Rojas-Russell ME. Systematic and Comparative Analysis of the Burden of Alzheimer's Disease and Other Dementias in Mexico. Results at the National and Subnational Levels, 1990–2019. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2023 Jan 1;10(1):120–9.
5. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Feb 1;7(2):e105–25.
6. Hajós M, Pandey K, Singer AC, Duong D, Bitarafan S, Shpokayte M, et al. CSF proteomics reveals changes in myelin and synaptic biology after Spectris treatment. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. 2025 Jan 1;11(1).
7. Hajós M, Boasso A, Hempel E, Shpokayte M, Konisky A, Seshagiri C V., et al. Safety, tolerability, and efficacy estimate of evoked gamma oscillation in mild to moderate Alzheimer's disease. *Frontiers in Neurology*. 2024;15.
8. Lahijanian M, Aghajan H, Vahabi Z. Auditory gamma-band entrainment enhances default mode network connectivity in dementia patients. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1).
9. Da X, Hempel E, Ou Y, Rowe OE, Malchano Z, Hajós M, et al. Noninvasive Gamma Sensory Stimulation May Reduce White Matter and Myelin Loss in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2024 Jan 2;97(1):359–72.
10. Da X, Hempel E, Brickman AM, Hajós M, Kern R, Cimenser A. Spectris™ treatment preserves corpus callosum structure in Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2024;15.
11. Chan D, Suk HJ, Jackson BL, Milman NP, Stark D, Klerman EB, et al. Gamma frequency sensory stimulation in mild probable Alzheimer's dementia patients: Results of feasibility and pilot studies. *PLoS One*. 2022 Dec 1;17(12 December).
12. He Q, Colon-Motas KM, Pybus AF, Piendel L, Seppa JK, Walker ML, et al. A feasibility trial of gamma sensory flicker for patients with prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. 2021;7(1).
13. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. Vol. 14, *International Journal of Nanomedicine*. Dove Medical Press Ltd.; 2019. p. 5541–54.
14. Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV, De Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci*. 2019 May 9;26(1).
15. Blanco-Duque C, Chan D, Kahn MC, Murdock MH, Tsai LH. Audiovisual gamma stimulation for the treatment of neurodegeneration. Vol. 295, *Journal of Internal Medicine*. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 146–70.
16. Traikapi A, Konstantinou N. Gamma Oscillations in Alzheimer's Disease and Their Potential Therapeutic Role. Vol. 15, *Frontiers in Systems Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2021.
17. Arroyo-García LE, Isla AG, Andrade-Talavera Y, Balleza-Tapia H, Loera-Valencia R, Alvarez-Jimenez L, et al. Impaired spike-gamma coupling of area CA3 fast-spiking interneurons as the earliest functional impairment in the App NL-G-F mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2021 Oct 1;26(10):5557–67.
18. Deng Q, Wu C, Parker E, Zhu J, Liu TCY, Duan R, et al. Mystery of gamma wave stimulation in brain disorders. Vol. 19, *Molecular Neurodegeneration*. BioMed Central Ltd; 2024.
19. Sahu PP, Tseng P. Gamma sensory entrainment for cognitive improvement in neurodegenerative diseases: opportunities and challenges ahead. Vol. 17, *Frontiers in Integrative Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2023.
20. Ichim AM, Barzan H, Moca VV, Nagy-Dabacan A, Ciuparu A, Hapca A, et al. The gamma rhythm as a guardian of brain health. Vol. 13, *eLife*. 2024.
21. Park JM, Tsai LH. Innovations in noninvasive sensory stimulation treatments

- to combat Alzheimer's disease. *PLoS Biol.* 2025 Feb 1;23(2 February).
22. Adaikkan C, Tsai LH. Gamma Entrainment: Impact on Neurocircuits, Glia, and Therapeutic Opportunities. Vol. 43, *Trends in Neurosciences*. Elsevier Ltd; 2020. p. 24–41.
 23. Tang Y, Le W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. Vol. 53, *Molecular Neurobiology*. Humana Press Inc.; 2016. p. 1181–94.
 24. Garza KM, Zhang L, Borron B, Wood LB, Singer AC. Gamma visual stimulation induces a neuroimmune signaling profile distinct from acute neuroinflammation. *Journal of Neuroscience*. 2020 Feb 5;40(6):1211–25.
 25. Kim TH, James BT, Kahn MC, Blanco-Duque C, Abdurrob F, Islam MR, et al. Gamma entrainment using audiovisual stimuli alleviates chemobrain pathology and cognitive impairment induced by chemotherapy in mice. *Sci Transl Med*. 2024;16(737).
 26. Assogna M, Sprugnoli G, Press D, Dickerson B, Macone J, Bonni S, et al. Gamma-induction in frontotemporal dementia (GIFTeD) randomized placebo-controlled trial: Rationale, noninvasive brain stimulation protocol, and study design. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. 2021;7(1).
 27. Manippa V, Palmisano A, Filardi M, Vilella D, Nitsche MA, Rivolta D, et al. An update on the use of gamma (multi)sensory stimulation for Alzheimer's disease treatment. Vol. 14, *Frontiers in Aging Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2022.