SYSTEMATIC REVIEW: FAKTOR-FAKTOR YANG MENINGKATKAN NEUROPLASTISITAS PASIEN ALZHEIMER TINJAUAN TERAPI FARMAKOLOGIS DAN NON-FARMAKOLOGIS

SKRIPSI

Oleh :

ADELIA KHOLIJAH SIRAIT

2208260169

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2026

SYSTEMATIC REVIEW: FAKTOR-FAKTOR YANG MENINGKATKAN NEUROPLASTISITAS PASIEN ALZHEIMER TINJAUAN TERAPI FARMAKOLOGIS DAN NON-FARMAKOLOGIS

Skripsi ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Kelulusan Sarjana Kedokteran

Oleh :

ADELIA KHOLIJAH SIRAIT

2208260169

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2026

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Adelia Kholijah Sirait

NPM : 2208260169

Judul Skripsi : *SYSTEMATIC REVIEW* : FAKTOR-FAKTOR YANG MENINGKATKAN NEUROPLASTISITAS PASIEN ALZHEIMER TINJAUAN TERAPI FARMAKOLOGIS DAN NON-FARMAKOLOGIS

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 17 Desember 2025

Adelia Kholijah Sirait

Dipindai dengan CamScanner
Dipindai dengan CamScanner

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu@ac.id

HALAMAN PENGESAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَٰنِ الرَّحِيمِ

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : ADELIA KHOLIJAH SIRAIT
NPM : 2208260169
Judul : SYSTEMATIC REVIEW: FAKTOR-FAKTOR YANG MENINGKATKAN NEUROPLASTISITAS PASIEN ALZHEIMER TINJAUAN TERAPI FARMAKOLOGIS DAN NON-FARMAKOLOGIS

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing

(Dr. Emni Purwoningsih S.Pd, M.Kes)

Penguji 1

(dr. Anita Surya, M.Ked(Neu), Sp.S)

Penguji 2

(Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA)., Sp.PA)

Mengetahui,

DEKAN FK UMSU

(dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL., Subsp. Rino(K))
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd. Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan
Tanggal : 04 Februari 2026

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

iii

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

KATA PENGANTAR

Assalamu’alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur dan terima kasih saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala atas segala rahmat dan hidayah-Nya, sehingga saya bisa menyelesaikan skripsi ini dengan judul "Systematic Review: Faktor-Faktor Yang Meningkatkan Neuroplastisitas Pasien Alzheimer Tinjauan Terapi Farmakologis Dan Non-Farmakologis" dalam rangka memenuhi syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

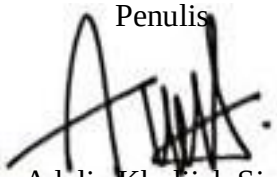
Alhamdulillah selama penelitian dan penulisan skripsi ini, penulis menyadari bahwa telah mendapatkan banyak dukungan, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak dari awal pembuatan skripsi hingga saat ini, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini:

1) dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2) dr. Desi Isnayanti, M.Pd., Ked, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3) Dr. Emni Purwoningsih, S.Pd., M.Kes, sebagai dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu, energi, dan pemikirannya untuk memberikan arahan dan membimbing selama proses penyusunan skripsi ini.
4) dr. Anita Surya, M.Ked(Neu), Sp.S, sebagai dosen penguji 1 yang telah memberikan masukkan dan saran yang berharga sehingga membantu penulis untuk penyempurnaan skripsi ini.
5) Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA)., Sp.PA, sebagai dosen penguji 2 yang telah memberikan masukkan dan saran yang berharga sehingga membantu penulis dalam menyempurnakan skripsi ini.

6) Terutama dan teristimewa penulis ucapkan banyak terima kasih kepada kedua orang tua penulis, Bapak Sirait dan Ibu Br. Tambunan, yang tak hentinya memberikan dukungan dan semangat kepada penulis dan doa restu yang selalu mengalir hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar dan tepat waktu.
7) Terima kasih penulis ucapkan kepada seluruh anggota keluarga terutama kakak dan abang yaitu Elpida Sirait dan Saiful Bahri Sirait yang selalu mendoakan dan memberi semangat sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
8) Nassya Nur Putri, Nisa Anggreini, Salsabila Putri R. Srg., Nurul Dwikhe, Arum Puspita, Wifa Sasabila, dan Alila Maharani selaku sahabat penulis yang telah mendukung dan membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
9) Seluruh teman sejawat angkatan 2022 yang telah menjadi bagian dari cerita perjuangan saat menempuh jenjang pendidikan.
10) Pihak lain yang telah membantu penulis dalam berproses dan meyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Medan, 30 Desember 2025

Penulis



Adelia Kholijah Sirait

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertandatangan di bawah ini,

Nama : Adelia Kholijah Sirait
NPM : 2208260169
Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

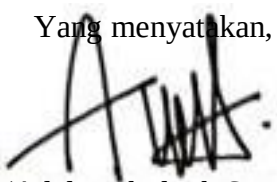
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non Ekslusif atau skripsi saya yang berjudul ***Systematic Review*: Faktor-Faktor Yang Meningkatkan Neuroplastisitas Pasien Alzheimer Tinjauan Terapi Farmakologis Dan Non-Farmakologis**.

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Univesitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/forumkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat : Medan
Pada tanggal : 03 Februari 2026

Yang menyatakan,



(Adelia Kholijah Sirait)

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit Alzheimer adalah penyebab utama demensia dengan patologi utama akumulasi beta-amiloid dan tau hiperfosforilasi yang mengganggu neuroplastisitas (kemampuan adaptasi otak). Upaya terapi farmakologis dan non-farmakologis berpotensi memodulasi neuroplastisitas untuk memperlambat progresi penyakit. **Tujuan**: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor-faktor farmakologis dan non-farmakologis yang dapat meningkatkan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer. **Metode**: Dilakukan *systematic review* dengan pencarian literatur di database PubMed, Scopus, dan Google Scholar hingga Desember 2025. Menggunakan strategi PICO dengan kata kunci terkait terapi Alzheimer dan neuroplastisitas. Seleksi artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi (studi 2020-2025, *full-text*, bahasa Inggris) dan eksklusi, dengan alur PRISMA. **Hasil**: Dari 13.661 artikel teridentifikasi, 14 artikel (7 farmakologis, 7 non-farmakologis) memenuhi kriteria. Terapi farmakologis (donepezil dan memantine) menunjukkan peningkatan indikator neuroplastisitas struktural-fungsional (seperti kadar BDNF, ekspresi protein sinaptik, LTP) dan fungsi kognitif. Terapi non-farmakologis (latihan aerobik, terapi musik, *cognitive stimulation therapy*) secara konsisten menunjukkan perbaikan fungsi kognitif, konektivitas otak, serta mekanisme neuroplastisitas. **Kesimpulan**: Baik terapi farmakologis maupun non-farmakologis berperan dalam meningkatkan neuroplastisitas pasien Alzheimer. Terapi non-farmakologis menunjukkan hasil yang lebih konsisten, sementara pendekatan kombinasi berpotensi memberikan manfaat optimal. Diperlukan penelitian lanjutan dengan desain lebih seragam untuk memperkuat bukti.

Kata Kunci: Alzheimer, Neuroplastisitas, Terapi Farmakologis, Terapi Non-Farmakologis, *Systematic Review.*

ABSTRACT

***Introduction**: Alzheimer's disease is the leading cause of dementia, with core pathologies of beta-amyloid accumulation and hyperphosphorylated tau impairing neuroplasticity (the brain's adaptive capacity). Both pharmacological and non-pharmacological therapeutic approaches hold potential for modulating neuroplasticity to slow disease progression.* ***Objective**: This study aimed to analyze the pharmacological and non-pharmacological factors that can enhance neuroplasticity in Alzheimer's disease patients.* ***Methods**: A systematic review was conducted by searching literature from PubMed, Scopus, and Google Scholar databases up to December 2025. The PICO strategy with keywords related to Alzheimer's therapy and neuroplasticity was used. Article selection followed inclusion (studies from 2020-2025, full-text, English) and exclusion criteria, with a PRISMA flow diagram.* ***Results**: From 13,661 identified articles, 14 articles (7 pharmacological, 7 non-pharmacological) met the criteria. Pharmacological therapies (donepezil and memantine) showed improvements in structural and functional neuroplasticity indicators (e.g., BDNF levels, synaptic protein expression, LTP) and cognitive function. Non-pharmacological therapies (aerobic exercise, music therapy, cognitive stimulation therapy) consistently demonstrated enhanced cognitive function, brain connectivity, and neuroplasticity mechanisms.* ***Conclusion**: Both pharmacological and non-pharmacological therapies play a role in enhancing neuroplasticity in Alzheimer's patients. Non-pharmacological interventions showed more consistent results, while a combined approach holds potential for optimal benefit. Further research with more uniform designs is needed to strengthen the evidence.*

***Keywords**: Alzheimer's, Neuroplasticity, Pharmacological Therapy, Non-Pharmacological Therapy, Systematic Review.*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL ..... **i**
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS ..... **ii**
HALAMAN PENGESAHAN ..... **iii**
KATA PENGANTAR ..... **iv**
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS ..... **vii**
ABSTRAK ..... **viii**
DAFTAR ISI ..... **ix**
DAFTAR GAMBAR ..... **xiii**
DAFTAR TABEL ..... **xiiii**
DAFTAR SINGKATAN ..... **xiv**
BAB 1 PENDAHULUAN **1**
1.1 Latar Belakang **1**
1.2 Rumusan Masalah **4**
1.3 Tujuan Penelitian **5**
1.3.1 Tujuan Umum 5
1.3.2 Tujuan Khusus 5
1.4 Manfaat Penelitian **5**
1.4.1 Manfaat Teoritis 5
1.4.2 Bagi Praktik Klinik dan Tenaga Kesehatan 5
1.4.3 Bagi Pasien dan Masyarakat 6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA **7**
2.1 Alzheimer **7**
2.1.1 Definisi Alzheimer 7
2.1.2 Anatomi Fisiologi Otak 7
2.2.3 Etiologi 9
2.2.4 Tanda dan Gejala 10
2.2.5 Patofisiologi Alzheimer 10
2.2.6 Diagnosa Alzheimer 12

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

2.2.7 Pemeriksaan Penunjang Alzheimer 13
2.2.8 Prognosis Alzheimer 15
2.2 Neuroplastisitas Pada Alzheimer 16
2.2.1 Definisi Neuroplastisitas 16
2.2.2 Jenis-jenis Neuroplastisitas 16
2.2.3 Mekanisme Molekuler Neuroplastisitas 17
2.3 Faktor-faktor farmakologis dan non-farmakologis yang mempengaruhi Neuroplastisitas 18
2.4 Mekanisme Gangguan Neuroplastistas pada Alzheimer 18
2.5 Terapi Farmakologis Pada Alzheimer 19
2.5.1 Terapi Alzheimer Dampaknya pada Neuroplastisitas 23
2.6 Terapi Non-Farmakologis Pada Alzheimer 24
2.6.1 Terapi Non-Farmakologis Dampaknya Pada Neuroplastisitas 25
2.7 Kerangka Teori 26
2.8 Kerangka Konsep 26
..... 26
BAB 3 METODE PENELITIAN 27
3.1 Definisi Operasional 27
3.2 Jenis penelitian 27
3.3 Tempat dan waktu penelitian 27
3.4 Populasi dan Sampel 28
3.5 Kriteria inklusi dan eksklusi 29
3.5.1 Kriteria Inklusi 29
3.5.2 Kriteria Eksklusi 30
3.5.3 Cara penentuan sampel 30
3.6 Teknik Pengumpulan Data 31
3.7 Pengolahan dan Analisis Data 35
3.7.1 Pengolahan data 35
3.7.2 Analisis data dan Penilaian kualitas studi 35
3.8 Alur penelitian 36
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN 37

4.1 Hasil Sintesis Literatur 37
4.1.1 Identifikasi dan seleksi artikel 37
4.1.2 Temuan Hasil 40
4.2 Pembahasan 50
4.2.1 Interpretasi Temuan Terapi Farmakologis 50
4.2.2 Interpretasi Temuan Terapi Non-farmakologis 51
4.2.3 Perbandingan farmakologis dan non-farmakologis terhadap neuroplastisitas 52
4.3 Keterbatasan Penelitian 53
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN 55
5.1 Kesimpulan 55
5.2 Saran 55
DAFTAR PUSTAKA 57
LAMPIRAN 67

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Anatomi otak manusia 8
Gambar 2. 2 Komunikasi antar neuron sumber shutterstock 8
Gambar 2. 3 Otak manusia normal (kiri), otak pasien Alzheimer (kanan) 9
Gambar 2. 4 Neuropatologis otak normal (kiri), otak pasien Alzheimer (kanan) . 10
Gambar 2. 5 Patologis Alzheimer 11
Gambar 2. 6 inhibitor kolinesterasi sebagai neuroprotection 23
Gambar 2. 7 Kerangka Teori 26
Gambar 2. 8 Kerangka Konsep 26
Gambar 3. 1 Diagram PRISMA 32
Gambar 3. 2 Pubmed 32
Gambar 3. 3 Scopus 33
Gambar 3. 4 Google Scholar 33
Gambar 3. 5 Penyaringan artikel duplikasi 33
Gambar 3. 6 Screening judul dan abstrak artikel 34
Gambar 3. 7 screening full text artikel 35
Gambar 4. 1 PRISMA 2020 37

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Definisi Operasional 27
Tabel 3. 2 Jadwal Penelitian 28
Tabel 4. 1 Penilaian Risiko Bias 39
Tabel 4. 2 Tabel sintesis temuan artikel farmakologis 40
Tabel 4. 3 Sintesis temuan artikel non-farmakologis 43
Tabel 4. 4 Pola Hasil dan frekuensi Temuan 48

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DAFTAR SINGKATAN

Aβ	: *Amyloid-beta*
AChE	: *Acetylcholinesterase*
Ach	: *Acetylcholine*
APOE	: *Apolipoprotein E*
APP	: *Protein Prekursor Amiloid*
BDNF	: *Brain-derived neurotrophic factors*
CSF	: *Cerebrospinal Fluid*
CST	: *Cognitive stimulation therapy*
DMN	: *Default Mode Network*
ECT	: *Electroconvulsive therapy*
FDA	: *Food and Drug Administration*
LTD	: *Long-Term Depression*
LTP	: *Long-Term Potentiation*
MMSE	: *Mini-Mental State Examination*
MoCA	: *Montreal Cognitive Assessment*
MRI	: *Magnetic Resonance Imaging*
NBM	: *Nucleus Basalis of Meynert*
NGF	: *Nerve Growth Factor*
NMDA	: *N-methyl-D-aspartate*
PICO	: *Population, Intervention, Comparative, Outcome*
PRISMA	: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
SSRI	: *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*
tDCS	: *transcranial Direct Current Stimulation*
TrkB	: *Tropomyosin Receptor Kinase B*
WHO	: *World Health Organization*

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

BAB 1
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Alzheimer adalah kasus demensia pikun yang paling umum, mencapai 60%-80%. Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) lebih dari 57 juta orang di seluruh dunia mengalami demensia[1]. Terdapat kasus baru demensia setiap tahun sekitar 10 juta dan setiap 3 detik 1 orang di dunia mengalami demensia[2]. Indonesia berada di peringkat ke-106 terhadap penyakit Alzheimer di dunia. Prevalensi Alzheimer di Indonesia menurut Pelayanan Kesehatan Kementerian Kesehatan adalah 27,9% dan sebanyak 4,2 juta orang mengalami penyakit tersebut di Indonesia. Data kematian penyakit Alzheimer di Indonesia sekitar 27,054 atau 1,60% total kematian[3].

Penyakit Alzheimer dapat disebabkan dari faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah faktor yang tidak dapat diubah seperti usia, jenis kelamin, genetik APOE e4 dan riwayat keluarga. Usia lanjut (>65 tahun) meningkatkan persentase mengalami penyakit Alzheimer. Selain itu, wanita lebih rentan karena memiliki beban tau yang lebih tinggi[4]. Dari hasil penelitian sebelumnya dibuktikan bahwa wanita lebih berisiko mengalami demensia Alzheimer saat usia lanjut. Berdasarkan studi neuropatologi pada kelompok usia tua menunjukkan lesi Alzheimer dan komorbiditas umum ditemukan pada kelompok usia tua yang berhubungan dengan peningkatan risiko demensia Alzheimer. Sementara itu faktor yang dapat dimodifikasi mencakupi faktor gaya hidup, Riwayat penyakit sebelumnya, pola makan, dan kebiasaan merokok yang dapat diubah melalui perubahan gaya hidup. Pada faktor risiko riwayat penyakit sebelumnya (diabetes tipe 2, dislipidemia, obesitas, penyakit kardiovaskular, gangguan pendengaran), psikis (depresi dan stres), gaya hidup tidak sehat dan paparan lingkungan (gangguan tidur, merokok, dan polusi udara) [5].

Secara patologis Alzheimer disebabkan adanya akumulasi plak beta amiloid dan protein tau. Beta amyloid dalam tubuh manusia di produksi dalam

jumlah kecil namun apabila terjadi produksi beta amiloid yang berlebih maka beta amiloid yang awalnya berbentuk monomer, oligomer, dan fibril menumpuk menjadi sebuah plak beta amiloid. Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada pasien Alzheimer diketahui tingkat beta amyloid pasien meningkat mencapai ≥37 CL[6]. Plak beta amyloid memicu terjadinya hiperfosforilasi protein tau mengakibatkan neurofibrillary tangles. Akibat adanya penumpukan beta amiloid dan neurofibrillary tangles mengaktivasi respon inflamasi, stres oksidatif, disfungsi mitokondria berakhir terjadinya apoptosis neuron dan disfungsi sinaptik[7]. Apabila terjadi gangguan pada sinaptik mengakibatkan disfungsi (*Brain-derived neurotrophic factors*) BDNF. Protein BDNF berperan dalam pertahanan plastisitas sinaptik untuk pembelajaran dan memori serta menghubungkan antara peradangan dan neuroplastisitas dengan mengatur pelepasan neurotransmiter seperti glutamat dan asam-gamma-aminobutyric[8]. Pada pasien Alzheimer sistem kolinergik terganggu seperti *acetylcholine* (ACh) yang dihasilkan oleh *nucleus basalis of meynert* (NBM) terjadi penurunan produksi dan pelepasan. Pada jalur kolinergik di basal forebrain mengalami atrofi yang mengganggu interaksi saraf. Adapun enzim asetilkolinesterase (AChE) mengalami disfungsi regulasi menyebabkan penurunan asetilkolin[9].

Terganggunya fungsi sinaptik berhubungan dengan terjadinya gangguan plastisitas. Akumulasi plak beta amyloid berdampak menghambat *Long-Term Potentiation* (LTP) dalam membentuk memori baru dan meningkatkan *Long-Term Depression* (LTD) secara abnormal membuat koneksi sinaptik lemah mengakibatkan hilangnya memori yang sudah terbentuk[10]. Sinaptik plastisitas adalah dasar neuroplastisitas. Hal ini mengakibatkan gangguan Neuroplastisitas dengan menurunkan fungsi dan jumlah sinaps dan menghambat mekanisme plastisitas otak yang bahkan bisa terjadinya disfungsi pada jaringan otak yang berkaitan dengan terjadinya penurunan fungsi kognitif[11]. Dari penelitian sebelumnya proses neuroplastisitas dapat memengaruhi proses kognitif setelah *Electroconvulsive therapy* (ECT), karena peningkatan volume di hipokampus dan penurunan difusivitas rata-rata di hipokampus kiri berkorelasi dengan penurunan fungsi memori verbal dan kefasihan huruf[12].

Penyakit Alzheimer tidak hanya soal tentang lupa atau pikun namun mempengaruhi kehidupannya secara pribadi atau sosial masyarakat. Alzheimer mengganggu kemandirian, produktivitas serta menimbulkan dampak sosial dan ekonomi. Gejala yang dialami adalah tidak mengingat nama diri sendiri atau orang disekitarnya seperti anak dan keluarga, kesulitan tidur atau tidak dapat tidur, dan lupa untuk makan. Masalah yang dialami juga dari keluarga yang mengasuh cukup merasa terbebani dan apabila menggunakan pengasuh membutuhkan biaya cukup mahal. Demikian di kalangan sosial masyarakat yang tidak mengetahui Alzheimer beberapa menganggap pasien Alzheimer seperti orang gila[13].

Terapi Alzheimer saat ini adalah terapi farmakologis namun dapat di tambah dengan terapi non-farmakologis. Terapi farmakologis untuk mengobati gejala kognitif adalah inhibitor asetilkolinesterase terdiri dari donepezil, galantamine, rivastagmin, dan memantine[14]. Obat-obatan tersebut meningkatkan kognitif dengan cara menghambat enzim asetilkolinesterase agar tidak memecah asetilkolin dan sebagai antagonis reseptor NMDA serta mengurangi eksitotoksisitas pada penyakit Alzheimer karena kelebihan transmisi glutatermik[15]. Efek terapi farmakologis terhadap neuroplastisitas salah satu contohnya memantin, memantin bekerja dengan memblokir reseptor NMDA ekstrasinaps yang berlebihan hingga mencegah kematian neuronal akut dan melindungi integritas sirkuit saraf yang berguna untuk plastisitas serta memulihkan LTP.[16]

Namun obat yang digunakan penderita Alzheimer memiliki efek samping berupa gangguan gastrointestinal berupa gejala yang dialami mual, diare bisa sampai menyebabkan bradikardia, selain itu obat hanya mengurangi perburukan gejala penyakit[17]. Penelitian yang dilakukan real-world terhadap 234 pasien di WashU terdapat 37% pasien mengalami reaksi infuse ringan dan 22% pasien mengalami efek samping dari penggunaan obat antibody anti amyloid seperti edema dan perdarahan.[18]

Terapi non-farmakologis yang sering dilakukan untuk penyakit Alzheimer adalah intervensi terapi musik, latihan aerobik, dan *transcranial Direct Current*

Stimulation (tDCS)[19]. Penelitiannya sebelumnya mendapatkan hasil 45% penurunan risiko terjadi penyakit Alzheimer pada seorang yang melakukan aktivitas fisik lebih aktif ketika olahraga aerobic minimal 30 menit/hari dilakukan setiap 5 hari dalam seminggu [20]. Berdasarkan studi yang dilakukan sebelumnya memberikan intervensi latihan aerobik selama 6 bulan bermanfaat bagi kemampuan kinerja memori terkait penyakit Alzheimer namun belum signifikan[21]. efek terapi non-farmakologis terhadap neuroplastisitas dari latihan aerobik berguna meningkatkan volume otak, fungsi kognitif dan konektivitas saraf dengan bekerja meningkatkan BDNF. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan volume hipokampus 1-2% dan fungsi eksekutif 5-10% pada lansia.[22]

Maka untuk memperbaiki kemampuan otak dalam belajar, mengingat, dan beradaptasi dengan pendekatan baru yang dapat menstimulasi peningkatan kognitif penyakit Alzheimer adalah terapi neuroplastisitas agar otak dapat membentuk dan memperkuat koneksi sinaptik baru sebagai respon pada pembelajaran atau pengalaman.[23] Hal tersebut dapat mempertahankan fungsi kognitif pasien penyakit Alzheimer dalam jangka panjang. Dengan pendekatan *systematic review* penelitian ini bertujuan untuk menyusun atau mengevaluasi dari faktor-faktor yang dapat meningkatkan neuroplastisitas baik dari aspek terapi farmakologis dan terapi non-farmakologis.[24]

Meskipun berbagai penelitian telah mengevaluasi efek terapi farmakologis dan non-farmakologis pada fungsi kognitif pasien Alzheimer, sintesis sistematis yang secara khusus menelaah mekanisme dan indikator neuroplastisitas sebagai outcome utama masih terbatas.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini adalah apa saja faktor-faktor terapi farmakologis dan non-farmakologis yang dapat meningkatkan neuroplastisitas?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor-faktor terapi farmakologis dan non-farmakologis yang dapat meningkatkan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Identifikasi studi tentang faktor-faktor terapi farmakologis yang dapat meningkatkan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer.
2. Indentifikasi studi tentang faktor-faktor terapi non-farmakologis yang dapat meningkatkan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer.
3. Membandingkan studi tentang faktor terapi farmakologis dan non-farmakologis yang paling efektif dalam meningkatkan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Melalui penelitian ini, diharapkan dapat menambah wawasan dan pemahaman terkait peran terapi farmakologis dan non-farmakologis dalam peningkatan neuroplastisitas pasien Alzheimer.

1.4.2 Bagi Praktik Klinik dan Tenaga Kesehatan

1. Menjadi referensi dalam menyusun pedoman terapi rehabilitas dan program intervensi jangka panjang untuk pasien Alzheimer.
2. Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan tentang pentingnya neuroplastisitas dalam perawatan pasien Alzheimer.

1.4.3 Bagi Pasien dan Masyarakat

1. Memberikan peluang untuk penanganan yang tepat sasaran dengan pendekatan non-farmakologis dalam mendukung fungsi otak.
2. Meningkatkan kesadaran masyarakat akan pentingnya deteksi dini, intervensi, dan dukungan bagi penderita Alzheimer.
3. Memperlambat penurunan fungsi kognitif secara progresif.
4. Peningkatan kualitas hidup melalui strategi peningkatan neuroplastisitas.
5. Mengurangi beban sosial dan ekonomi akibat Alzheimer melalui penatalaksanaan yang lebih efisien.

BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Alzheimer

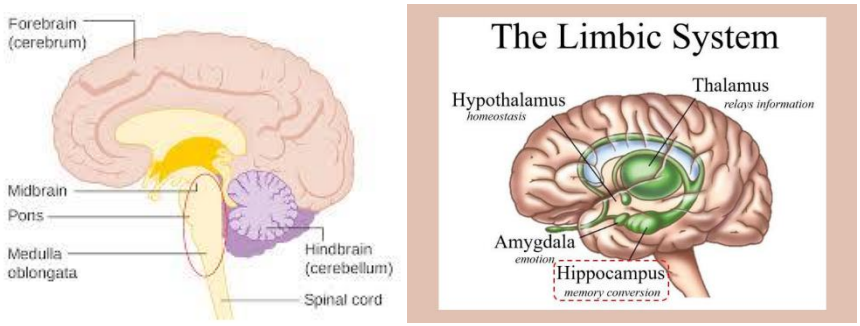
2.1.1 Definisi Alzheimer

Alzheimer merupakan penyakit neurodegenerative progresif ditandai penurunan fungsi kognitif secara progresif disertai penurunan aktivitas kehidupan sehari-hari dan perubahan perilaku[25]. Penurunan terjadi pada otak yang bekerja sebagai fungsi kognitif terdiri dari sel-sel saraf yang mengalami kerusakan. Alzheimer penyakit progresif, penyakit yang berlangsung secara bertahap dalam beberapa tahun yang semakin buruk. Didahului dengan kehilangan memori sampai kehilangan kemampuan berbicara dan merespon lingkungan sekitar[26].

2.1.2 Anatomi Fisiologi Otak

Otak merupakan organ yang sangat penting memiliki fungsi disetiap bagiannya untuk manusia. Otak dibagi menjadi empat bagian yaitu: Cerebrum (Otak Besar), Cerebellum (Otak Kecil), Brainstem (Batang Otak), dan Sistem Limbik.[27] Cerebrum salah satu bagian otak yang berfungsi untuk berpikir, Bahasa, kesadaran, perencanaan, memori dan kemampuan visual serta kecerdasan intelektual. Cerebrum terdiri dari girus dan sulcus disebut lobus[28]. Cerebellum berfungsi mengatur sikap, keseimbangan, dan gerakan tubuh. Brainstem terdiri tiga bagian yaitu, mesencephalon, medulla oblongata, dan pons. Brainstem bekerja dlam mengatur fungsi dasar seperti bernapas, denyut jantung, suhu tubuh, pencernaan dan insting manusia[29]. Sistem limbik adalah berperan dalam pengaturan emosi seperti rasa takut, memori, perilaku, dan motivasi[30].

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

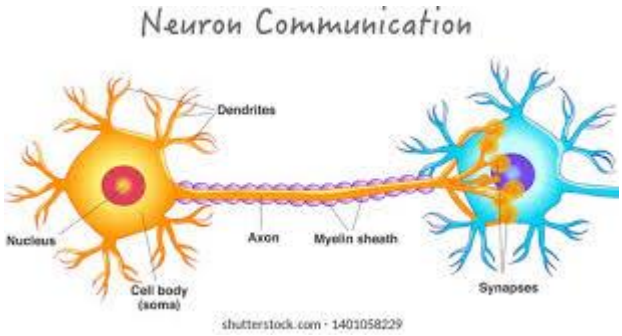


Gambar 2. 1 Anatomi otak manusia

Sumber: http://www.markijar.com/2018/12/bagian-otak-manusia-dan-fungsinya.html?m=1

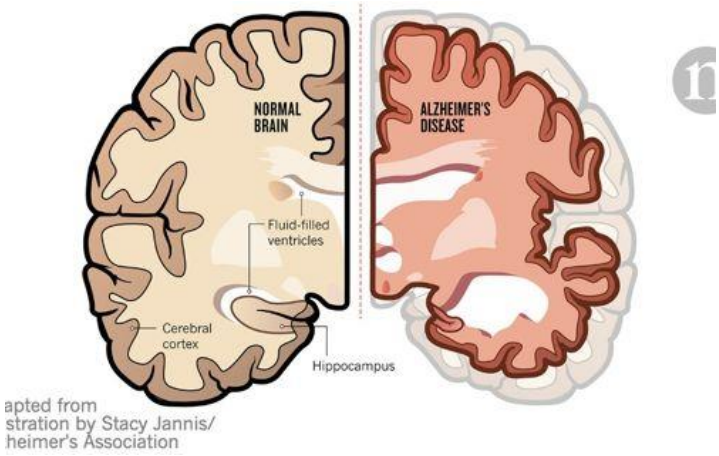
https://psikologi.untag-sby.ac.id/web/beritadetail/hippocampus-menilik-bagian-otak-berbentuk-kuda-laut-yang-berperan-dalam-pengolahan-memori.html

Pada penyakit Alzheimer berhubungan dengan neurosains yang mempelajari mengenai fisiologi dan patologi sistem saraf. Penyakit ini berhubungan dengan neurotransmitter, yang merupakan komunikasi antar sel saraf[31]. Neurotransmiter berasal dari neuron. Otak memiliki peran sebagai fungsi kognitif, dapat mengalami perubahan berdasarkan penggunaannya. Otak manusia memiliki kurang lebih 10 miliar neuron untuk berkomunikasi dalam menjalankan fungsi otak.[32]



Gambar 2. 2 Komunikasi antar neuron sumber shutterstock

Penderita Alzheimer mengalami penyusutan dengan pelebaran sulkus dan ventrikel, girus mengalami penipisan menyebabkan otak seperti semakin mengecil. Dengan berat otak menurun mencapai 35%[33].



Gambar 2. 3 Otak manusia normal (kiri), otak pasien Alzheimer (kanan)
Sumber: Alzheimer's Indonesia

2.2.3 Etiologi

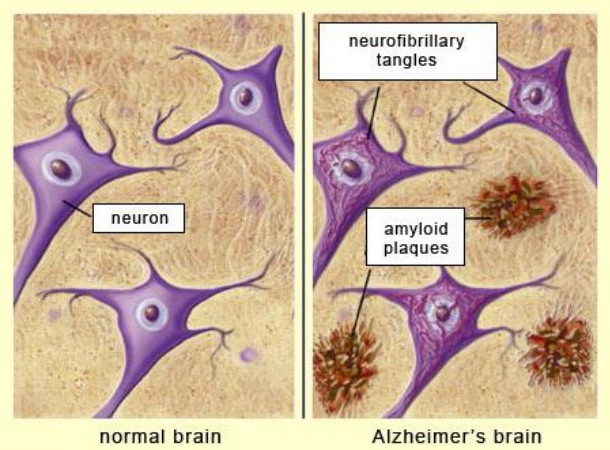
Etiologi penyakit Alzheimer belum diketahui namun faktor yang mempengaruhi adalah faktor usia atau penuaan, zat toksik, Riwayat penyakit seperti hipo/hipertiroid, diabetes, dan autoimun. Adapun yang berperan besar pada penyakit ini yaitu: Faktor genetik, adanya kelainan kromosom 1,14,19, 21 yang menjadi penyebab penyakit Alzheimer. Apabila terjadi kelainan pada kromososm 21 mempengaruhi aktivitas amyloid precurson protein (APP) yang berlebihan. Hal tersebut menyebabkan pembentukan APP terganggu[32]. Penumpukan beta amyloid, terjadi karena disfungsi neuron, neurodegenerasi. Apabila terjadi peningkatan penumpukan beta amyloid akan menyebabkan disfungsi kognitif pada penyakit Alzheimer[34]. Hiperfosforilasi protein tau, menyebabkan neurofibrillary tangles yang berhubungan dengan penurunan kognitif[35]. Ekspresi alel spesifik apoprotein E (ApoE), berperan dalam penyaluran dan pengolahan APP dalam mengikat beta amyloid untuk meningkatkan fibril amyloid[36].

2.2.4 Tanda dan Gejala

Manifestasi klinis utama penyakit Alzheimer adalah kehilangan daya ingat dan penurunan fungsi kognitif mengakibatkan kemampuan dalam mengurus diri menurun dan hilang[37]. Adapun gejala awal yang berhubungan dengan Alzheimer adalah kehilangan memori jangka pendek seperti lupa nama atau kejadian terbaru, tidak mampu bersosial dengan baik dengan mengucapkan Bahasa tidak pantas atau makan dari piring orang lain, merasa depresi dan apatis, sering jatuh, dan mengalami gangguan tidur[38].

2.2.5 Patofisiologi Alzheimer

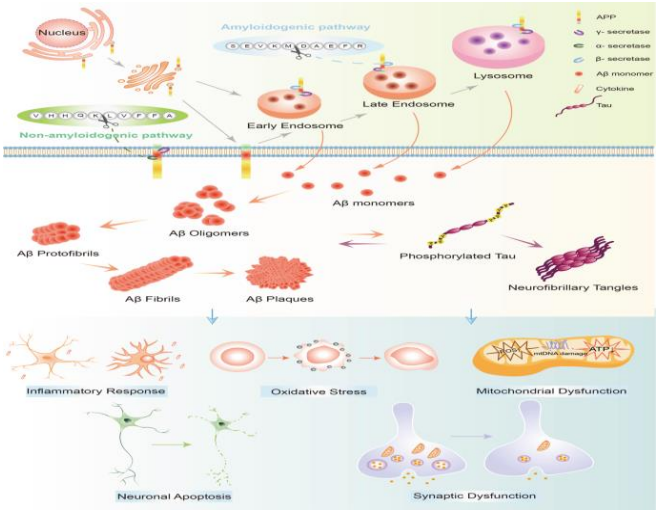
Penyakit Alzheimer secara neuropatologis ditandai adanya plak amyloid-B disertai kusut neurofibrillary intraseluler yang terdiri dari protein tau hiperfosforilasi[39].



Gambar 2. 4 Neuropatologis otak normal (kiri), otak pasien Alzheimer (kanan)
Sumber:https://thebrain.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_cl/d_08_cl_alz/d_08_cl_alz.html

Beta-amyloid secara normal tidak akan membentuk plak yang dapat mengganggu kerja saraf terhadap otak. Karena adanya misfolding protein, plak yang terbentuk memberi stimulus kematian sel saraf[40]. Beta-amyloid adalah peptide kecil yang larut dalam air. Plak beta-amyloid tidak dapat terjadi apabila struktur tidak stabil karena adanya mutasi yang menyebabkan distabilisasi struktur. Fragmen beta-amyloid yang utama adalah isoform beta-amyloid-42 bersifat sitotoksik menyebabkan kematian sel. Komponen penyebab plak adalah

protein Tau. Protein tau mendorong proses spesifik protein tubulin. Hiperfosforilasi protein tau menghasilkan serat neurofibril yang terkait dengat patogenesis penyakit Alzheimer. Terdapat 2 jalur neurotoksisitas protein tau: hilangnya fungsi fisiologis oleh protein tau normal mengakibatkan distabilisasi mikrotubulus atau peningkatan fungsi racun ke neuron dan berakhir apoptosis[41].



Gambar 2. 5 Patologis Alzheimer

Proses patologis penyakit Alzheimer yang diawali oleh pemotongan protein prekursor amiloid (APP) melalui jalur amyloidogenic oleh enzim β- dan γ-sekretase, menghasilkan peptida beta-amiloid (Aβ) yang kemudian membentuk monomer, oligomer, protofibril, fibril, hingga plak Aβ. Akumulasi plak Aβ memicu fosforilasi protein tau yang membentuk neurofibrillary tangles. Kedua agregat ini menyebabkan respon inflamasi, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan gangguan fungsi sinaps, yang akhirnya berujung pada kematian sel saraf (apoptosis) dan penurunan fungsi kognitif khas Alzheimer[7]

2.2.6 Diagnosa Alzheimer

Diagnosa penyakit Alzheimer adalah penilaian medis yang didasarkan pada standar yang sudah ditetapkan, di mana tes tambahan digunakan untuk membantu memastikan dan menghilangkan kemungkinan penyebab lainnya. Diagnosis yang tepat hanya bisa ditentukan melalui pemeriksaan otak secara patologi (autopsi).

Anamnesa, mencari dan menggali informasi pasien terkait penyakit dari anggota keluarga atau teman dekat mengenai perubahan yang dapat dilihat seperti gejala dalam masalah ingatan, Bahasa atau ucapan, awal mula gejala, perkembangannya, dan obat-obatan yang di konsumsi, serta Riwayat keluarga demensia atau penyakit neurologis lainnya[42].

Pemeriksaan fisik dan neurologis, Pemeriksaan neurologis memeriksa tanda-tanda gangguan otak dengan menilai: Refleks Koordinasi, keseimbangan, dan tonus otot Pergerakan mata dan penglihatan Kemampuan bicara[43].

Tes status mental dan kognitif, adalah tes standar ("tes kertas dan pensil") untuk menilai secara objektif memori, pemikiran, dan penalaran. MMSE (Mini-Mental State Examination) atau MoCA (Montreal Cognitive Assessment): Tes singkat yang umum digunakan untuk menilai orientasi, memori, perhatian, bahasa, dan kemampuan visual-spasial. Tes ini membantu mengukur tingkat gangguan kognitif dan melacak perkembangannya dari waktu ke waktu[43].

Pemeriksaan penunjang lanjutan**,** pendekatan terbaru untuk mendiagnosis, sesuai dengan yang dianjurkan oleh National Institute on Aging dan Alzheimer's Association, membagi biomarker menjadi tiga kelompok (ATN)[44] :

- A (Amyloidosis): Tanda positif bisa terlihat pada Amyloid-PET atau jika kadar Aβ42 dalam CSF rendah.
- T (Tauopathy): Tanda positif terlihat pada Tau-PET atau jika ada kadar p-tau tinggi dalam CSF.
- N (Neurodegeneration): Tanda positif dapat dilihat pada FDG-PET (metabolisme rendah), MRI (pengecilan hipokampus), atau jika ada kadar total-tau tinggi dalam CSF.

Diagnosis biologis Alzheimer disebutkan jika seseorang menunjukkan biomarker A dan T yang positif, tanpa mempedulikan apakah dia memiliki gejala atau tidak[45].

2.2.7 Pemeriksaan Penunjang Alzheimer

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan dalam pemeriksaan penyakit Alzheimer adalah sebagai berikut:

a. Pemeriksaan Neuropsikologis

Pemeriksaan neuropsikologis merupakan evaluasi komprehensif terhadap fungsi kognitif dan perilaku yang dilakukan oleh psikolog klinis atau neuropsikolog. Berbeda dengan tes skrining singkat seperti MMSE, pemeriksaan ini berlangsung selama 1-3 jam dan mendalam untuk memetakan profil kekuatan dan kelemahan kognitif pasien secara detail. Pemeriksaan ini menilai berbagai domain, termasuk memori episodik (kemampuan mengingat informasi baru dan peristiwa), fungsi eksekutif (perencanaan, penyelesaian masalah, fleksibilitas mental), bahasa (penamaan, kefasihan verbal), dan kemampuan visuospasial. Pola defisit yang dihasilkan seperti gangguan memori yang sangat menonjol sangat khas untuk Alzheimer dan membantu membedakannya dari jenis demensia lain, seperti Frontotemporal Dementia atau Dementia dengan Lewy Body. Hasil pemeriksaan ini juga menjadi tolok ukur objektif untuk memantau perkembangan penyakit dari waktu ke waktu.[46]

b. Pencitraan Struktural Otak (MRI)

Magnetic Resonance Imaging (MRI) otak adalah pemeriksaan pencitraan struktural utama dalam evaluasi Alzheimer. Pemeriksaan ini memberikan gambaran detail anatomi otak dengan resolusi tinggi. Tujuannya adalah dua hal: pertama, untuk menyingkirkan penyebab lain dari gejala demensia yang mungkin dapat diobati, seperti tumor otak, stroke, perdarahan, atau hidrosefalus tekanan normal. Kedua, untuk mendukung diagnosis Alzheimer dengan mengidentifikasi pola atrofi (penyusutan) otak yang khas. Pada Alzheimer, atrofi seringkali paling jelas terlihat di hipokampus, suatu struktur yang sangat penting untuk pembentukan memori baru, serta di daerah korteks temporal dan parietal.

Pengukuran volume hipokampus secara kuantitatif pada MRI bahkan dapat digunakan sebagai penanda progresivitas penyakit.[47]

c. Pencitraan Molekuler dan Fungsional (PET Scan)

Positron Emission Tomography (PET) scan merupakan teknik pencitraan mutakhir yang mampu memvisualisasikan berbagai proses biologis di dalam otak. Dalam konteks Alzheimer, terdapat beberapa variasi PET dengan fungsi khusus. Amyloid-PET memanfaatkan penanda radioaktif yang secara selektif berikatan dengan plak amiloid di jaringan otak. Temuan positif pada pemeriksaan ini memberikan bukti langsung adanya patologi utama Alzheimer. Tau-PET, yang saat ini masih banyak diterapkan dalam lingkup penelitian, berfungsi mendeteksi kusut neurofibriler tau di dalam otak. Di sisi lain, FDG-PET mengukur tingkat metabolisme glukosa sebagai indikator aktivitas sel saraf. Pada penyakit Alzheimer, FDG-PET typically menunjukkan pola hipometabolisme (penurunan aktivitas metabolik) yang khas di area parietal, temporal, dan korteks singulat posterior.[48]

d. Analisis Biomarker Cairan Serebrospinal (CSF)

Cairan serebrospinal (CSF) merupakan cairan pelindung yang membungkus otak dan sumsum tulang belakang, dapat diakses melalui prosedur tusuk lumbal. Analisis terhadap CSF memungkinkan evaluasi langsung terhadap kondisi biokimia di lingkungan otak. Pada penyakit Alzheimer, pola perubahan biomarker protein menunjukkan karakteristik yang khusus: kadar protein Amyloid-beta 42 (Aβ42) mengalami penurunan akibat pengendapan protein ini menjadi plak di jaringan otak, sedangkan kadar total-tau (t-tau) meningkat sebagai penanda kerusakan sel saraf secara umum, dan kadar fosfo-tau (p-tau) yang meningkat secara spesifik mengindikasikan proses pembentukan kusut neurofibriler. Kombinasi temuan rendahnya Aβ42 dengan tingginya t-tau dan p-tau dalam CSF menunjukkan akurasi diagnostik yang tinggi untuk mengonfirmasi keberadaan patologi Alzheimer.[49]

e. Pemeriksaan Biomarker Darah

Pemeriksaan biomarker darah merepresentasikan kemajuan paling inovatif dalam mendiagnosis Alzheimer. Berbeda dengan analisis cairan serebrospinal

(CSF) yang memerlukan prosedur invasif, metode ini mengidentifikasi konsentrasi protein abnormal amiloid dan tau langsung dari sampel darah yang pengambilannya lebih sederhana dan minim risiko. Biomarker tertentu, khususnya p-tau217 dan p-tau181, telah terbukti memiliki tingkat akurasi yang luar biasa dalam mendeteksi keberadaan patologi Alzheimer di jaringan otak. Kehadiran tes darah ini membuka peluang pemanfaatan sebagai alat skrining primer dan mekanisme triase di fasilitas kesehatan, yang pada gilirannya dapat menurunkan frekuensi penggunaan pemeriksaan mahal dan invasif seperti PET scan atau pungsi lumbal. Inovasi ini menandai perubahan paradigma menuju pendekatan diagnostik yang lebih praktis dan terjangkau.[50]

f. Pemeriksaan Laboratorium darah Rutin

Pemeriksaan darah rutin menjadi pondasi penting dalam penilaian pasien yang mengalami penurunan kognitif. Fungsinya terutama untuk mengeliminasi berbagai kondisi medis lain yang memiliki gejala mirip demensia, namun masih potensial untuk disembuhkan. Serangkaian tes yang umumnya dilakukan meliputi evaluasi fungsi tiroid (melalui TSH) guna mendeteksi kemungkinan hipotiroidisme, pengecekan tingkat vitamin B12 untuk mengetahui ada-tidaknya defisiensi, serta pemeriksaan fungsi organ hati dan ginjal, disertai dengan analisis darah lengkap. Walaupun tes-tes ini tidak secara langsung mendiagnosis Alzheimer, perannya krusial dalam memastikan bahwa gejala yang muncul bukan berasal dari masalah metabolik atau kekurangan nutrisi yang masih dapat dipulihkan.[51]

2.2.8 Prognosis Alzheimer

Penyakit Alzheimer memiliki prognosis yang kurang baik karena bersifat progresif dan belum dapat disembuhkan. Rata-rata harapan hidup setelah diagnosis berkisar antara 4 hingga 8 tahun, meskipun beberapa pasien dapat hidup hingga 20 tahun, dengan variasi yang sangat tergantung pada usia dan jenis kelamin. Analisis besar yang diterbitkan pada awal 2025 menunjukkan bahwa usia saat diagnosis adalah penentu prognosis yang paling penting; seorang wanita yang didiagnosa pada usia 60 tahun memiliki harapan hidup rata-rata 8,9 tahun,

sementara jika didiagnosis pada usia 85 tahun, harapan hidupnya turun menjadi 4,5 tahun. Pola serupa terlihat pada pria, dengan harapan hidup 6,5 tahun pada diagnosis usia 60 tahun dan 2,2 tahun pada usia 85 tahun. Sebuah studi komunitas prospektif menemukan bahwa median waktu dari diagnosis hingga kematian adalah 3,8 tahun. Alzheimer bukan hanya penyakit memori, melainkan kondisi yang fatal. Pada usia 70 tahun, individu dengan Alzheimer memiliki kemungkinan dua kali lipat lebih besar untuk meninggal sebelum usia 80 tahun dibandingkan mereka yang tidak mengidapnya, dan penyakit ini merupakan penyebab kematian utama yang terdaftar.[52]

2.2 Neuroplastisitas Pada Alzheimer

2.2.1 Definisi Neuroplastisitas

Neuroplastisitas merupakan kemampuan otak untuk membentuk ulang koneksi sinaptik sebagai respon terhadap pembelajaran, pengalaman, cedera dan intervensi terapeutik[53]. Neuroplastisitas adalah kemampuan otak dalam adaptasi structural dan fungsional. Proses neurofisiologis pada neuroplastisitas bervariasi dari adaptasi cepat kekuatan sinaptik yang bersifat sementara hingga modifikasi structural jangka panjang. Mekanisme neuroplastisitas adalah sinaptogenesis (pembentukan koneksi sinaptik baru), neurogenesis (pengembangan neuron baru), angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru) dan gliogenesis (generasi sel glial non-neuronal di otak)[54].

2.2.2 Jenis-jenis Neuroplastisitas

Klasifikasi neuroplastisitas terdapat beberapa perspektif:

- Berdasarkan sifat perubahan; plastisitas struktural adalah perubahan fisik secara anatomi pada otak terkait sinaptogenesis, dan neurogenesis. Plastisitas fungsional adalah kemampun otak dalam pemindahan fungsi dari area yang rusak ke area sehat dengan melibatkan kekuatan sinyal antar neuron.

- Menurut Grafman (2000); membedakan neuroplastisitas menjadi empat jenis. 1) Homologus Area Adaptation adalah satu bagian otak yang rusak fungsinya akan diambil alih oleh bagian otak lain. 2) Map Expansion adalah suatu area di koteks otak akan mengalami perkembangan karena pembelajaran dan latihan. 3) Cross-Modal Reassignment adalah kemampuan otak dalam mengatur ulang area yang biasanya memproses satu indera dialihkan untuk memproses indera lain. 4) Compensatory Marquerade adalah kemampuan otak dalam menyelasaikan tugas dengan jaringan saraf lain ketika strategi utama terganggu.[55]

2.2.3 Mekanisme Molekuler Neuroplastisitas

Neuroplastisitas melalui beberapa proses biologis dapat memungkinkan otak untuk berubah dengan adanya adaptasi. Untuk tingkat molekuler, aktivasi reseptor NMDA memicu sinyal di intraseluler, leading perubahan ekspresi gen terjadi melalui faktor transkripsi seperti CREB. BDNF sebagai modulator berperan penting dalam neuroplastisitas. Mekanisme ini mendorong plastisitas sinaptik, dimana LTP berperan dalam memperkuat hubungan sinaptik yang sering digunakan, sementara LTD berperan melemahkan koneksi yang jarang aktif. Perubahan molekuler mencakup percabangan dendrit sebagai pertumbuhan cabang dendrit baru, sinaptogenesis, dan koneksi yang koneksi yang tidak efisien. Terjadinya neurogenesis yang membentuk neuron baru berada di hipokampus otak dan zona subventrikular.[56]

Adapun faktor persinyalan molekuler terdiri dari, BDNF sebagai protein berperan menjadi pupuk dalam otak. Membantu pemebnetukan sinapsis baru dan penting dalam proses LTP sebagai dasar pembelajaran dan memori. Kadar BDNF berkaitan dengan gangguan neurodegeneratif. Gen dan ekspresi protein dapat aktif atau nonaktif dengan adanya pembelajaran atau pengalaman baru yang mengarah pada perubahan struktural dan fungsional pada jaringan saraf. Adapun faktor lain juga yang mempengaruhi seperti fosforilasi protein, peran sitokin inflamasi dan energi yang di produksi mitokondria.[57]

2.3 Faktor-faktor farmakologis dan non-farmakologis yang mempengaruhi Neuroplastisitas

Neuroplastisitas terdiri dari yaitu; neuroplastisitas fungsional, merujuk pada perubahan sinaps tanpa perubahan struktural. Mekanisme utama termasuk *long-term potentiation* (LTP) dan *long-term depression* (LTD) yang melibatkan proses pembelajaran dan memori[58]. Neuroplastisitas struktural meliputi perubahan morfologi neuron dengan dibentuknya cabang dendrit baru, pertumbuhan akson, dan neurogenesis di area hipokampus[59].

Neuroplastisitas dapat dipengaruhi beberapa faktor. Faktor intrinsik yaitu usia. Usia adalah faktor dari dalam diri. Sejalan dengan penambahan usia plastisitas otak ikut mengalami penurunan. Namun dapat dimodulasi dengan latihan kognitif dan aktivitas fisik[60]. Adapun faktor ekstrinsik yaitu aktivitas fisik, stimulasi kognitif dan lingkungan, intervensi farmakologis, dan nutrisi atau mikrobiota. Pada aktivitas fisik dengan Latihan aerobic dapat meningkatkan kadar BDNF dan neurogenesis di hipokampus[61]. Dengan lingkungan yang kaya rangsangan melibatkan kognitif mampu merangsang plastisitas neural dan memperkuat jalur memori[62]. Dalam penggunaan obat-obatan SSRI atau agonis NMDA dapat memodulasi LTP dan meningkatkan ekspresi BDNF[58]. Untuk nutrisi seperti asam lemak omega-3 dan polifenol serta keseimbangan microbiota usus memiliki peran dalam regulasi neuroplastisitas[62].

2.4 Mekanisme Gangguan Neuroplastistas pada Alzheimer

- Penurunan BDNF dan Neurotrophin, BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) sangat penting untuk pertumbuhan sinaps dan pemeliharaan neuron. Pada pasien Alzheimer, kadar BDNF menurun signifikan, yang berkaitan dengan penurunan kapasitas neuroplastisitas dan kognisi (ingatan, belajar). Selain BDNF, neurotrophin lain seperti NGF (*Nerve Growth Factor*) dan NT-3 juga mengalami penurunan[63].
- Stres Oksidatif dan Kerusakan Mitokondria, Akumulasi radikal bebas dan disfungsi mitokondria menyebabkan kerusakan membran sel, protein dan

DNA neuron. Kondisi oksidatif tinggi menghambat pembentukan spine sinaptik dan memperlambat *remodelling* struktural neuron.[64]

- Peradangan Neurogenik (*Neuroinflammation*), Aktivasi mikroglia dan astrosit di otak Alzheimer melepaskan sitokin pro inflamasi (IL-1Beta, TNF-alfa). Sitokin memicu sinaptotoksisitas dan menekan jalur yang mendukung plastisitas contohnya pada jalur CREB/Akt.[65]
- Akumulasi Beta-Amiloid dan Tau Patologis, Oligomer beta-amiloid menghambat LTP (*Long-Term Potentiation*) dan mempromosikan LTD (*Long-Term Depression*), berakibat penurunan fungsi sinaptik. *Neurofibrillary tangles* dari tau patologis mengganggu transport aksonal dan stabilitas sitoskeleton, yang memengaruhi arsitektur dendrit dan sinaps[66].
- Disfungsi Neurotransmitter, Sistem glutamat-GABA dan kolinergik terganggu → keseimbangan eksitasi-inhibisi rusak, menyebabkan *flattening* kurva LTP dan sinaptotoksisitas. Penurunan *acetylcholine* berkaitan langsung dengan gangguan memori dan pengurangan pembentukan koneksi baru[67].

2.5 Terapi Farmakologis Pada Alzheimer

Terapi farmakologis penyakit Alzheimer menurut *food and drug administration* (FDA) bersifat simptomatik dengan memperlambat penurunan gejala fungsi kognitif. Golongan obat yang direkomendasikan oleh FDA adalah inhibitor kolinesterase, antagonis reseptor NMDA, dan anti amyloid.[68] Berdasarkan Kementrian Kesehatan (Kemenkes) melalui Ayo Sehat Kemkes, obat-obat yang digunakan untuk terapi penyakit Alzheimer adalah donepezil, rivastigmine, dan memantine disertai pentingnya dikombinasi dengan terapi perilaku, terapi music atau seni.[69]

a. Inhibitor Kolinesterase

Inhibitor kolinesterase merupakan terapi farmakologis utama yang digunakan dalam penanganan penyakit Alzheimer. Kelompok obat ini bekerja dengan cara menghambat pemecahan asetilkolin di sinaps saraf, sehingga meningkatkan ketersediaan neurotransmiter penting ini di otak. Mekanisme kerja ini memberikan manfaat terapeutik dalam memperbaiki gejala kognitif seperti daya ingat, perhatian, dan kemampuan berbahasa, serta meningkatkan fungsi dalam aktivitas kehidupan sehari-hari. Obat-obatan dalam kelompok ini tidak hanya membantu memperbaiki gejala kognitif, tetapi juga efektif dalam mengurangi gejala perilaku dan psikologis yang sering menyertai demensia Alzheimer. Respons terapeutik umumnya mulai terlihat dalam kurun waktu 4-6 minggu setelah pengobatan dimulai. Inhibitor kolinesterase juga memiliki beberapa keterbatasan. Efek samping gastrointestinal seperti mual, muntah, dan diare merupakan keluhan yang sering dilaporkan. Beberapa pasien mungkin mengalami bradikardi (denyut jantung lambat) dan sinkop (pingsan), sehingga pemantauan kardiovaskular menjadi penting. Keterbatasan lain termasuk efek samping kram otot dan insomnia, serta penurunan efektivitas terapi setelah 1-2 tahun penggunaan.[70 71]

Beberapa contoh jenis obat golongan ini seperti donepezil, rivastagmin dan galantamine. Donepezil diberikan dengan dosis awal 5 mg per hari yang dapat ditingkatkan menjadi 10 mg setelah 4-6 minggu. Rivastigmin tersedia dalam bentuk oral dengan dosis 1.5 mg dua kali sehari yang dapat ditingkatkan secara bertahap, maupun dalam bentuk transdermal patch dengan kekuatan 4.6 mg/24 jam hingga 13.3 mg/24 jam. Sementara Galantamin diberikan dengan dosis awal 4 mg dua kali sehari dan dapat ditingkatkan hingga dosis pemeliharaan 8-12 mg dua kali sehari. Pemantauan ketat diperlukan selama terapi berlangsung, meliputi evaluasi fungsi kognitif secara berkala setiap 6 bulan, pemantauan frekuensi jantung untuk mendeteksi kemungkinan bradikardi, pengawasan fungsi gastrointestinal, serta pemantauan berat badan mengingat risiko penurunan nafsu makan. Pendekatan individualisasi terapi dengan mempertimbangkan kondisi

spesifik setiap pasien menjadi kunci keberhasilan penatalaksanaan jangka panjang.[72]

b. Antagonis receptor NMDA

Antagonis reseptor NMDA bekerja dengan memblokir reseptor N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) secara non-kompetitif. Glutamat, neurotransmiter eksitatorik utama, dalam kondisi normal berikatan dengan reseptor NMDA untuk proses belajar dan memori. Namun, pada penyakit Alzheimer, terjadi kelebihan glutamat yang menyebabkan eksitotoksisitas - kerusakan dan kematian sel saraf akibat stimulasi berlebihan. Obat ini melindungi sel otak dengan mengatur aktivitas glutamat yang abnormal, sehingga mencegah kerusakan saraf lebih lanjut. Kelebihan utama antagonis reseptor NMDA antara lain kemampuan untuk mengurangi gejala kognitif pada tahap sedang hingga berat penyakit Alzheimer, memiliki profil efek samping yang dapat ditoleransi dengan baik, serta dapat dikombinasikan dengan inhibitor kolinesterase untuk efek terapi yang sinergis.[73] Namun, obat ini juga memiliki beberapa keterbatasan, seperti efektivitas yang terbatas pada tahap ringan penyakit, respons terapi yang bervariasi antar individu, serta tidak mampu menghentikan progresivitas penyakit secara keseluruhan.[74]

Contoh pada obat ini adalah memantin. Terapi dimulai dengan dosis 5 mg per hari pada minggu pertama, kemudian ditingkatkan secara bertahap hingga mencapai dosis pemeliharaan 10 mg dua kali sehari pada minggu keempat. Obat ini tersedia dalam berbagai sediaan termasuk tablet konvensional 5 mg dan 10 mg, tablet lepas lambat dengan kekuatan 7-28 mg, serta sediaan larutan oral 10 mg/5 mL. Pemantauan ketat diperlukan selama terapi dengan antagonis reseptor NMDA, meliputi evaluasi fungsi kognitif secara berkala setiap 3-6 bulan, pemantauan fungsi ginjal mengingat ekskresi obat terutama melalui ginjal, serta observasi terhadap efek samping seperti pusing, sakit kepala, dan konstipasi. Meskipun umumnya ditoleransi dengan baik, pada beberapa pasien dapat terjadi efek samping seperti mengantuk, kebingungan, hipertensi, sesak napas, dan kelelahan yang biasanya bersifat sementara dan ringan hingga sedang.[75]

c. Antibodi Monoklonal Anti-Amiloid

Antibodi Monoklonal Anti-Amiloid merupakan terapi inovatif yang secara spesifik menargetkan patologi dasar penyakit Alzheimer. Kelompok obat ini bekerja dengan mengikat protein amiloid-beta yang membentuk plak di otak penderita Alzheimer, kemudian memfasilitasi pembuangan plak tersebut melalui sistem imun. Berbeda dengan obat simtomatik sebelumnya, terapi ini bertujuan untuk memodifikasi perjalanan penyakit dengan mengurangi beban amiloid di otak.[76] Kelebihan utama terapi ini terletak pada kemampuannya untuk memperlambat progresi penyakit pada tahap dini Alzheimer.[77] Studi klinis menunjukkan penurunan laju penurunan kognitif sebesar 27-35% dalam skor CDR-SB pada pasien yang menerima terapi ini. Keunggulan lainnya adalah efeknya yang spesifik terhadap patologi amiloid, yang tidak dimiliki oleh terapi sebelumnya. Namun, terapi ini memiliki keterbatasan signifikan, termasuk risiko ARIA yang mencakup edema otak dan mikrohemoragi, biaya pengobatan yang sangat tinggi, serta kebutuhan infus intravena rutin dan pemantauan MRI yang ketat.[78]

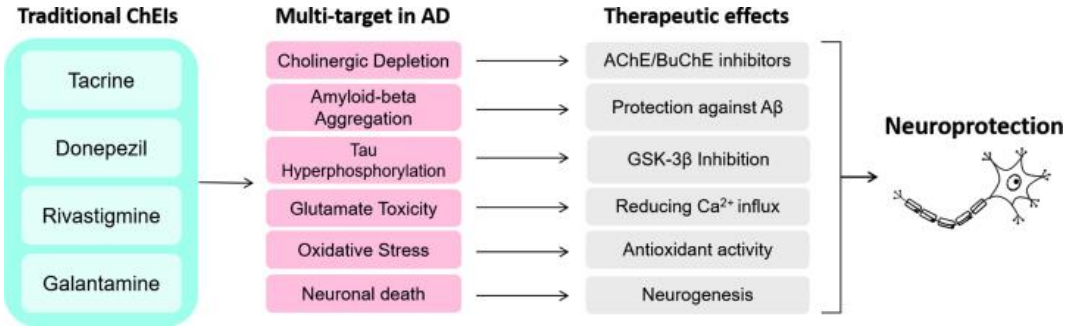
Lecanemab dan Donanemab merupakan dua antibodi monoklonal yang telah mendapatkan persetujuan FDA. Lecanemab diberikan melalui infus intravena 10 mg/kg setiap dua minggu,[79] sementara Donanemab diberikan dengan regimen 700 mg untuk tiga dosis pertama dilanjutkan 1400 mg setiap empat minggu.[80] Terapi ini hanya diindikasikan untuk pasien dengan penyakit Alzheimer tahap dini yang telah dikonfirmasi adanya patologi amiloid melalui PET scan atau pemeriksaan cairan serebrospinal. Pemantauan ketat sangat diperlukan selama terapi, terutama untuk mendeteksi dini ARIA melalui MRI sebelum pengobatan dan secara periodik selama terapi. Pemantauan juga mencakup evaluasi fungsi kognitif secara berkala dan observasi terhadap efek samping seperti reaksi infus, sakit kepala, dan gangguan visual.[81]

2.5.1 Terapi Alzheimer Dampaknya pada Neuroplastisitas

Intervensi farmakologis memiliki peran modulasi neuroplastisitas bertujuan untuk memperlambat progresi penyakit dan meningkatkan fungsi kognitif pasien Alzheimer yaitu inhibitor asetilkolinesterase dan antagonis reseptor NMDA.

a) Inhibitor Asetilkolinesterse (AChEI)

Obat-obatan seperti donepezil dan rivastigmine bekerja menghambat enzim asetilkolinesterase agar kadar asetilkolin di sinaps meningkat. Apabila asetilkolin meningkat dapat membantu pelepasan dan pengambilan faktor pertumbuhan saraf (NGF) yang berkontribusi pada neuron kolinergik dan memperlambat neurodegeneratif[82].



Gambar 2. 6 inhibitor kolinesterasi sebagai neuroprotection

Sumber: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9108627/#ref080

Obat inhibitor kolinesterase bekerja untuk melindungi otak dengan cara mengaktifkan jalur sinyal protein kinase (MAPK) dan induksi fosfoinositide 3-kinase (PI3K) agar memperkuat plastisitas sinaptik sebagai neuroprotektif.

b) Antagonis Reseptor NMDA

Memantine adalah antagonis reseptor NMDA bekerja menghambat aktivitas reseptor NMDA yang berlebihan bisa mengakibatkan eksitotoksisitas dan kematian neuron. Memantine meningkatkan kepadatan sinaps dan mengurangi deposisi plak beta-amyloid di hipokampus dan korteks. Mekanisme kerja memantine melakukan pemblokiran aktivitas patologis tanpa mengganggu transmisi sinaptik normal untuk pembelajaran dan memori. Hal tersebut berfungsi untuk

mengurangi eksitotoksisitas dengan mempertahankan fungsi neuroplastisitas yang sehat[83].

2.6 Terapi Non-Farmakologis Pada Alzheimer

Terapi non-farmakologis pada penyakit Alzheimer bisa dilakukan dengan kombinasi dengan terapi lain bukan hanya tunggal. Terapi non-farmakologis yang direkomendasikan WHO dan American Geriantrics Society adalah cognitive stimulation therapy (CST). Namun terapi lain telah diteliti memberikan bukti sebagai terapi Alzheimer.[84]

a. Cognitive stimulation therapy (CST)

Cognitive stimulation therapy adalah terapi non-farmakologi yang terbukti untuk demensia ringan hingga sedang. Terapi ini bekerja dengan merangsang kognitif dan komunikasi social. Terapi ini dilakukan dalam 14 sesi setiap 2 kali seminggu dengan tema yang terfokus seperti makanan, masa kanak-kanak. Terapi ini dilakukan dengan diskusi, permainan kata, identifikasi benda dan Latihan fisik ringan.[85]

b. Terapi Reminiscence

Terapi reminiscence adalah intervensi dengan menggunakan kenangan masa lalu untuk merangsang percakapan atau refleksi tentang kehidupan di masa lalu. Terapi ini dilakukan dengan sesi tanya jawab dengan terapis atau diskusi kelompok dengan tema yang mengingatkan tentang masa lalu.[86]

c. Aktivitas Fisik dan Olahraga

Aktivitas fisik dan olahraga adalah salah satu terapi untuk menjaga kebugaran tubuh yang berhubungan dengan pertumbuhan otak dan mengatur neurotransmitter dalam perbaikan gejala dan perilaku. Terapi ini dapat dilakukan dengan Latihan aerobic, Latihan kekuatan, ataupun Latihan keseimbangan dan fleksibilitas.[87]

2.6.1 Terapi Non-Farmakologis Dampaknya Pada Neuroplastisitas

a. Cognitive stimulation therapy (CST)

Cognitive stimulation therapy melibatkan aktivitas kognitif karena mendorong kemampuan otak untuk beradaptasi pengaturan ulang dan membentuk saraf baru sebagai respon pada pengalaman. [88]

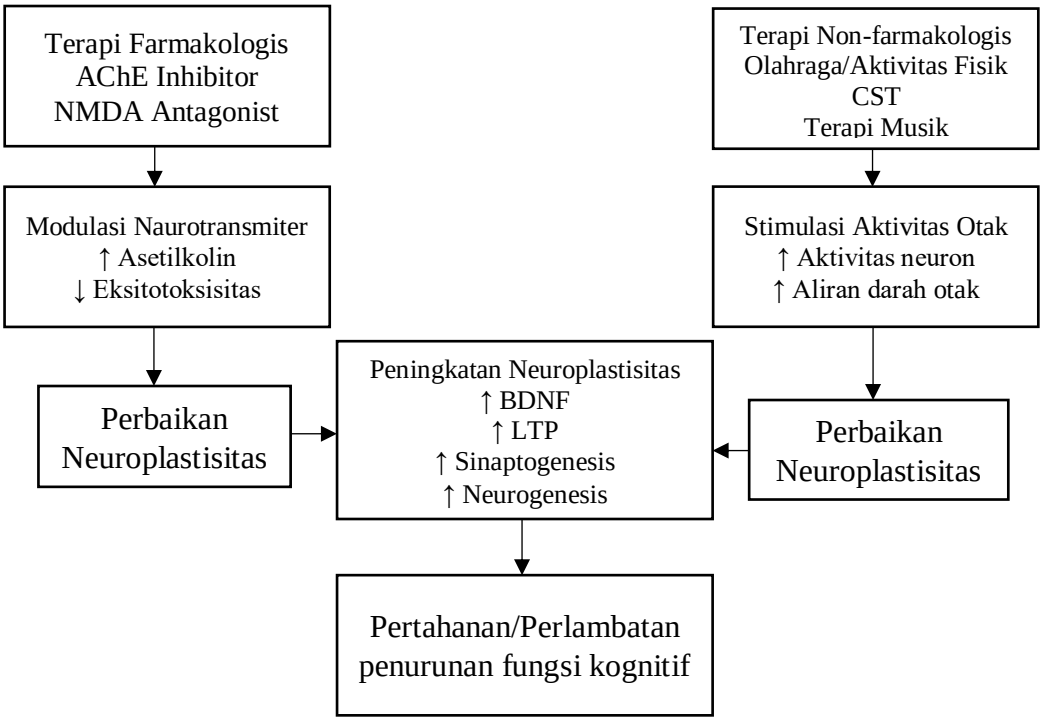
b. Aktivitas fisik dan olahraga

Aktivitas fisik seperti olahraga dapat memodulasi neuroplastisitas mendorong pertumbuhan neuron baru dan memperkuat koneksi sinaptik. Dengan aktivitas fisik yang meningkatkan aliran darah dan oksigenasi ke otak memperbaiki fungsi neuron.[87]

c. Terapi musik

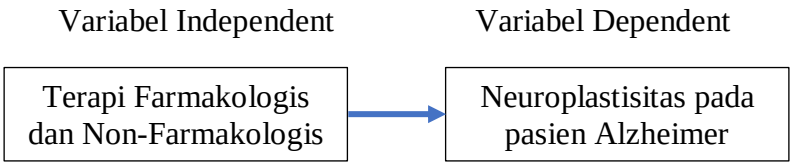
Terapi musik adalah penggunaan musik yang terstruktur dengan tujuan kognitif, emosional dan sosial. Terapi musik membantu membentuk dan memperkuat koneksi sinaptik baru dan meningkatkan konektivitas fungsional di jalur saraf.[89]

2.7 Kerangka Teori



Gambar 2. 7 Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2. 8 Kerangka Konsep

BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional
1.	Terapi Farmakologis pada penyakit Alzheimer	Pendekatan pengobatan yang melibatkan penggunaan obat-obatan atau zat kimia untuk mengobati penyakit, mengurangi gejala, atau mencegah komplikasi.
2.	Terapi Non-Farmakologis pada penyakit Alzheimer	Pendekatan pengobatan yang tidak melibatkan penggunaan obat-obatan, namun berfokus pada pendekatan holistik dan alami untuk meredakan gejala serta meningkatkan kualitas hidup pasien.
3.	Neuroplastisitas pada penyakit Alzheimer	Kemampuan otak untuk berubah dan beradaptasi sebagai respon dalam membentuk koneksi baru untuk dapat mengorganisir diri dalam konteks pembelajaran dan memori.

3.2 Jenis penelitian

Penelitian ini merupakan jenis observasional deskriptif yang menggunakan pendekatan *systematic review* untuk menganalisis mekanisme faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan neuroplastisitas tinjauan terapi farmakologis dan non-farmakologis terhadap pasien Alzheimer.

3.3 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan dengan menelusuri artikel didatabase *Pubmed*, Scopus dan *Google Scholar* yang relevan dengan topik penelitian tentang neuroplastisitas, terapi farmakologis dan non-farmakologis pasien Alzheimer.

Penelitian dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Muhammadiyah Sumatera Utara pada bulan Juni hingga Desember 2025.

Tabel 3. 2 Jadwal Penelitian

No.	Kegiatan	Juni 2025	Juli 2025	Agustus 2025	September 2025	Oktober 2025	November 2025	Desember 2025
1.	Pembuatan proposal							
2.	Sidang proposal							
3.	Persiapan sampel penelitian							
4.	Penelitian							
5.	Penyusunan data dan hasil							
6.	Analisis data							
7.	Pembuatan laporan hasil							

3.4 Populasi dan Sampel

Populasi dan sampel pada penelitian adalah sejumlah artikel yang tersedia di database *Pubmed*, Scopus dan *Google Scholar* yang relevan dengan topik penelitian yaitu tentang neuroplastisitas dan terapi farmakologis dan non-farmakologis penyakit Alzheimer.

Strategi pencarian artikel menggunakan formula PICO yang terdiri dari:

1. P (*Population/problem*): penyakit Alzheimer
2. I (*Intervention*): terapi farmakologis dan terapi non-farmakologis
3. C (*Comparative*): kelompok kontrol tanpa terapi
4. O (*Outcome*): peningkatan neuroplastisitas

Pencarian artikel dilakukan pada database PubMed, Scopus, dan Google Scholar menggunakan strategi pencarian yang disusun berdasarkan komponen PICO. Populasi yang digunakan adalah pasien dengan penyakit Alzheimer. Intervensi meliputi terapi farmakologis (donepezil, memantine, rivastigmine, dan galantamine) serta terapi non-farmakologis (exercise atau aktivitas fisik, terapi musik, dan cognitive stimulation therapy). Outcome yang ditelusuri adalah neuroplastisitas. Kata kunci dikombinasikan menggunakan operator Boolean AND dan OR dengan penyesuaian pada masing-masing database untuk mengoptimalkan hasil pencarian. Artikel yang diperoleh selanjutnya diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

3.5 Kriteria inklusi dan eksklusi

3.5.1 Kriteria Inklusi

a. Studi yang dilakukan dalam lima tahun terakhir (dari tahun 2020 hingga 2025)
b. Artikel *free full acces*
c. Artikel berbahasa Inggris
d. Artikel yang membahas peran faktor terapi Alzheimer pada neuroplastisitas pada model in vivo, atau studi klinis
e. Original *research article*
f. Terapi farmakologis (AChE-I, agonis reseptor NMDA)
g. Terapi non-farmakologis (Olahraga/Latihan fisik, Musik, Cognitive stimulation therapy (CST))
h. Rentang usia (60-85 tahun)

3.5.2 Kriteria Eksklusi

a. Artikel yang dipublikasi sebelum tahun 2020
b. Artikel berbahasa selain Inggris
c. Artikel yang hanya abstrak
d. Artikel duplikasi
e. Studi yang tidak relevan dengan topik faktor terapi Alzheimer pada neuroplastisitas
f. Selain terapi farmakologis (AChE-I, Agonis reseptor NMDA)
g. Selain terapi farmakologis (Olahraga/Latihan fisik, Musik, Cognitive stimulation therapy (CST))
h. Rentang usia (< 60 tahun dan > 85 tahun)

3.5.3 Cara penentuan sampel

Cara penentuan sampel dalam penelitian ini menggunakan metode purposive sampling. Database yang digunakan untuk pencarian artikel adalah *Pubmed*, Scopus dan *Google Scholar* pemilihan sampel pada penelitian ini ditentukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan. Pencarian artikel dimulai dengan memasukkan keyword di masing-masing database berdasarkan PICO yaitu *Donepezil* AND plasticity* AND Alzheimer**, *Memantine* AND plasticity* AND Alzheimer**, *rivastigmine* AND plasticity* AND Alzheimer**, *galantamine* AND plasticity* AND Alzheimer**, *Music* AND Alzheimer* AND plasticity**, *Pharmacology* OR Nonpharmacologycal* AND Alzheimer**, *Exercises* AND Plasticity* AND Alzheimer* OR Dementia, Dementia alzheimer* NOT Dementia vascular AND neuroplasticity**, *Cognitive stimulation therapy* AND neuroplasticity* AND Alzheimer**, *Alzheimer* NOT Diabetes AND nonpharmacological OR therapy**. Setelah diperoleh total jumlah artikel dari kedua database, artikel diidentifikasi dan dieliminasi berdasarkan pertanyaan-pertanyaan penelitian. Artikel yang tidak relevan tidak dimasukkan menjadi sampel. Sampel yang dipilih untuk dianalisis adalah artikel yang sudah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, sesuai dengan pertanyaan penelitian, dan

topik yang relevan dengan topik penelitian yaitu tentang faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan neuroplastisitas pasien Alzheimer tinjauan terapi farmakologis dan non-farmakologis.

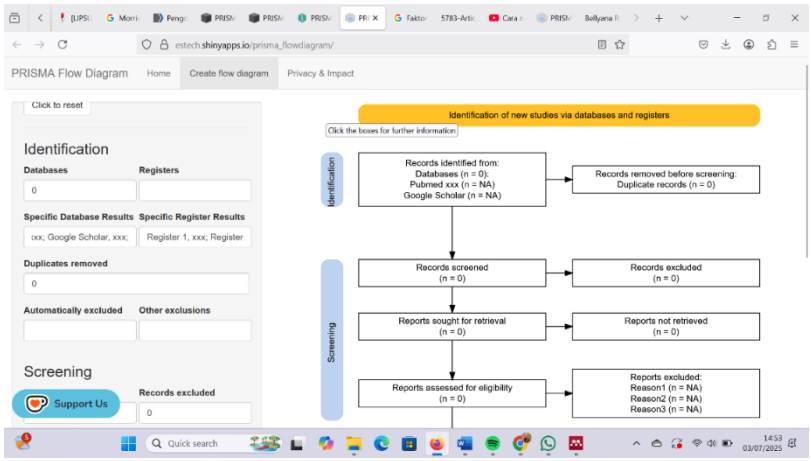
3.6 Teknik Pengumpulan Data

Pengumpulan data pada penelitian menggunakan data sekunder, yaitu studi yang sudah dilakukan sebelumnya terhadap neuroplastisitas dan terapi Alzheimer. Pencarian data dilakukan menggunakan keyword yang dimasukkan ke database *Pubmed*, Scopus dan *Google Scholar* yaitu *Donepezil* AND plasticity* AND Alzheimer*, Memantine* AND plasticity* AND Alzheimer*, rivastigmine* AND plasticity* AND Alzheimer*, galantamine* AND plasticity* AND Alzheimer*, Music* AND Alzheimer* AND plasticity*, Pharmacology* OR Nonpharmacologycal* AND Alzheimer*, Exercises* AND Plasticity* AND Alzheimer* OR Dementia, Dementia alzheimer* NOT Dementia vascular AND neuroplasticity*, Cognitive stimulation therapy* AND neuroplasticity* AND Alzheimer*, Alzheimer* NOT Diabetes AND nonpharmacological OR therapy*,* kemudian didapatkan jumlah total dari seluruh artikel, lalu dikumpulkan referensi dari kedua database, selanjutnya dilakukan identifikasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Artikel yang telah diperoleh disimpan menggunakan perangkat lunak Mendeley yang bertujuan untuk memudahkan pengelolaan referensi dan membantu untuk mendeteksi artikel duplikasi secara otomatis. Kemudian untuk transparansi proses kajian literatur menggunakan kerangka kerja PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Prosedur PRISMA meliputi *identification, screening, eligibility, dan included.* Dalam penelitian ini PRISMA digunakan untuk transparansi informasi mulai dari pengumpulan hingga penyaringan artikel.

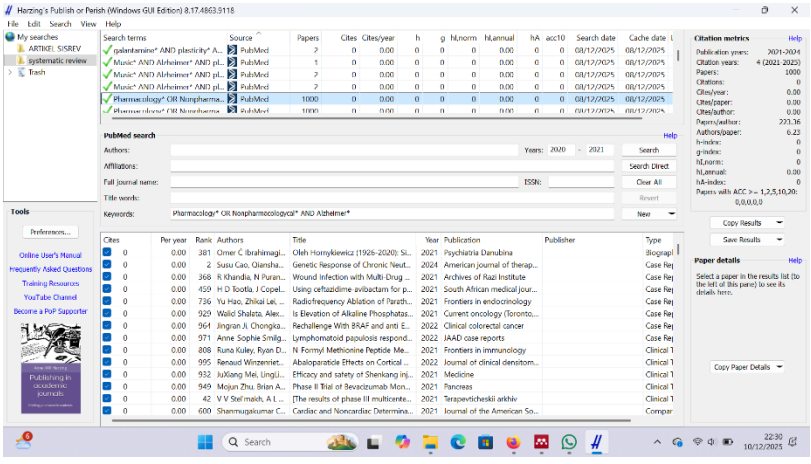
Tahapan pengumpulan data:

1. Mengunduh diagram PRISMA dari website: https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/

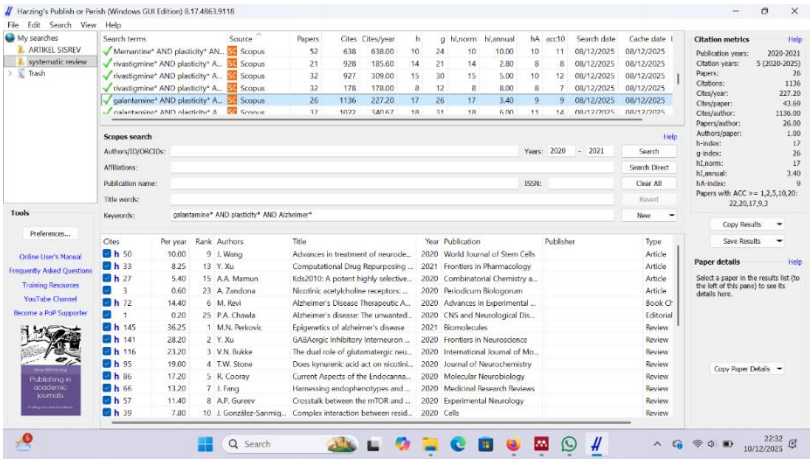


Gambar 3. 1 Diagram PRISMA

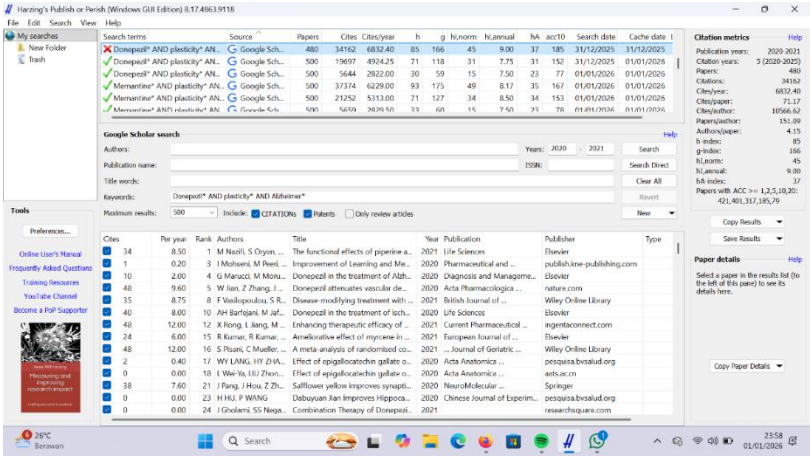
2. Tahap identifikasi awal, dilakukan pencarian artikel di Publish or Perish database *Pubmed*, Scopus dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci yang telah ditentukan di atas. Dijumpai total 13.661 artikel, yaitu sebanyak 4.020 artikel Pubmed, 2395 artikel Scopus, dan 7426 artikel Google Scholar pada 10 Desember 2025.



Gambar 3. 2 Pubmed

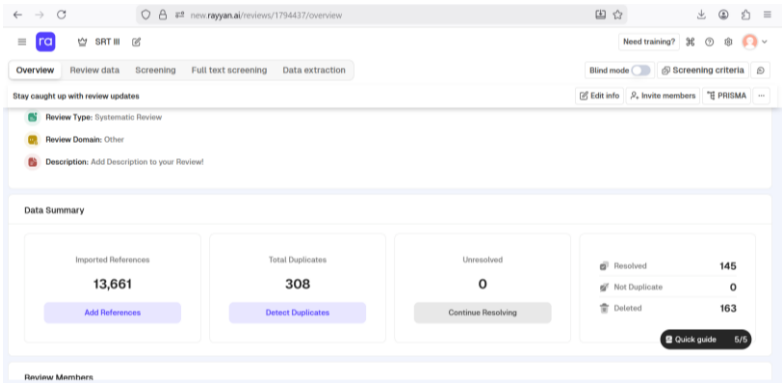


Gambar 3. 3 Scopus



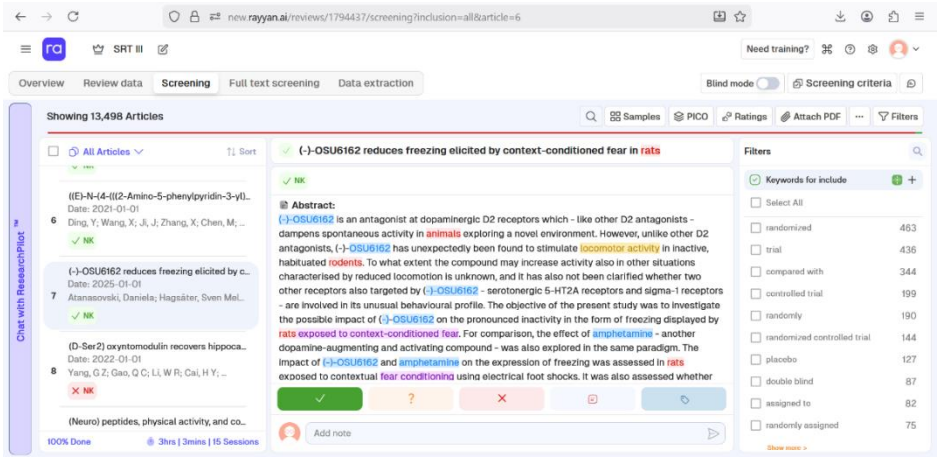
Gambar 3. 4 Google Scholar

3. Pemilahan artikel duplikasi menggunakan aplikasi Rayyan, dan dijumpai sebanyak 308 duplikasi dan yang dihapus sebanyak 163 artikel, kemudian 163 artikel duplikasi tersebut dikeluarkan dari sampel penelitian.



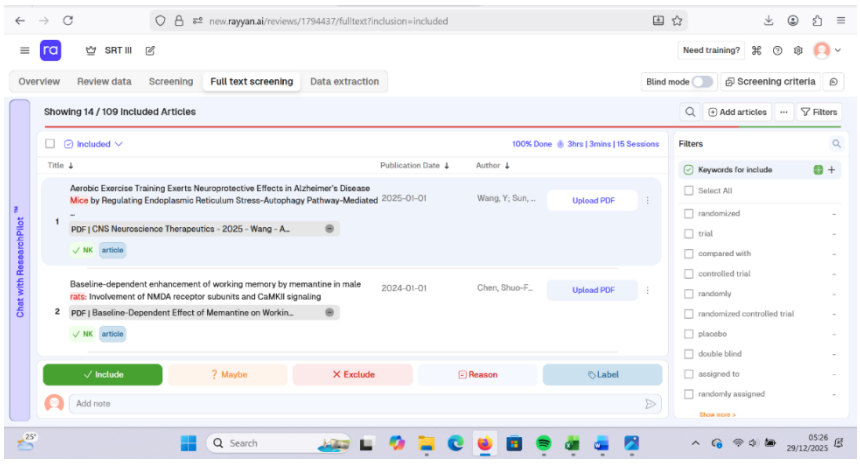
Gambar 3. 5 Penyaringan artikel duplikasi

4. Pemilihan artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan ekslusi. Kemudian dilakukan proses *screening* judul dan abstrak dengan menggunakan aplikasi *Rayyan* terhadap 13.498 artikel dengan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.



Gambar 3. 6 Screening judul dan abstrak artikel

5. Setelah dilakukan screening judul dan abstrak berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, terpilih sebanyak 109 artikel yang kemudia dilakukan analisis lebih lanjut dengan dilakukan screening full text. Namun beberapa artikel tidak relevan dengan intervensi dan hasil akhir temuan sehingga tidak berfokus pada terapi Alzheimer dan neuroplastisitas. Kemudian artikel tersebut dieliminasi sebanyak 95 dari 109 artikel. Sehingga pada tahap akhir, dikumpulkan sebanyak 14 artikel yang akan digunakan dalam pembuatan skripsi.



Gambar 3. 7 *screening full text article*

3.7 Pengolahan dan Analisis Data

3.7.1 Pengolahan data

a. Pengumpulan data

   Pada tahap awal, dilakukan pengumpulan data berupa artikel dari database *Pubmed* , Scopus dan *Google Scholar* menggunakan *keyword* yang sudah ditetapkan.

b. Seleksi data

   Pada tahap seleksi data menggunakan diagram alur PRISMA digunakan untuk penyaringan artikel. Kemudian artikel yang diperoleh, dieliminasi berdasarkan kriteria inklusi dan ekslusi yang sudah ditentukan.

c. Ekstraksi data

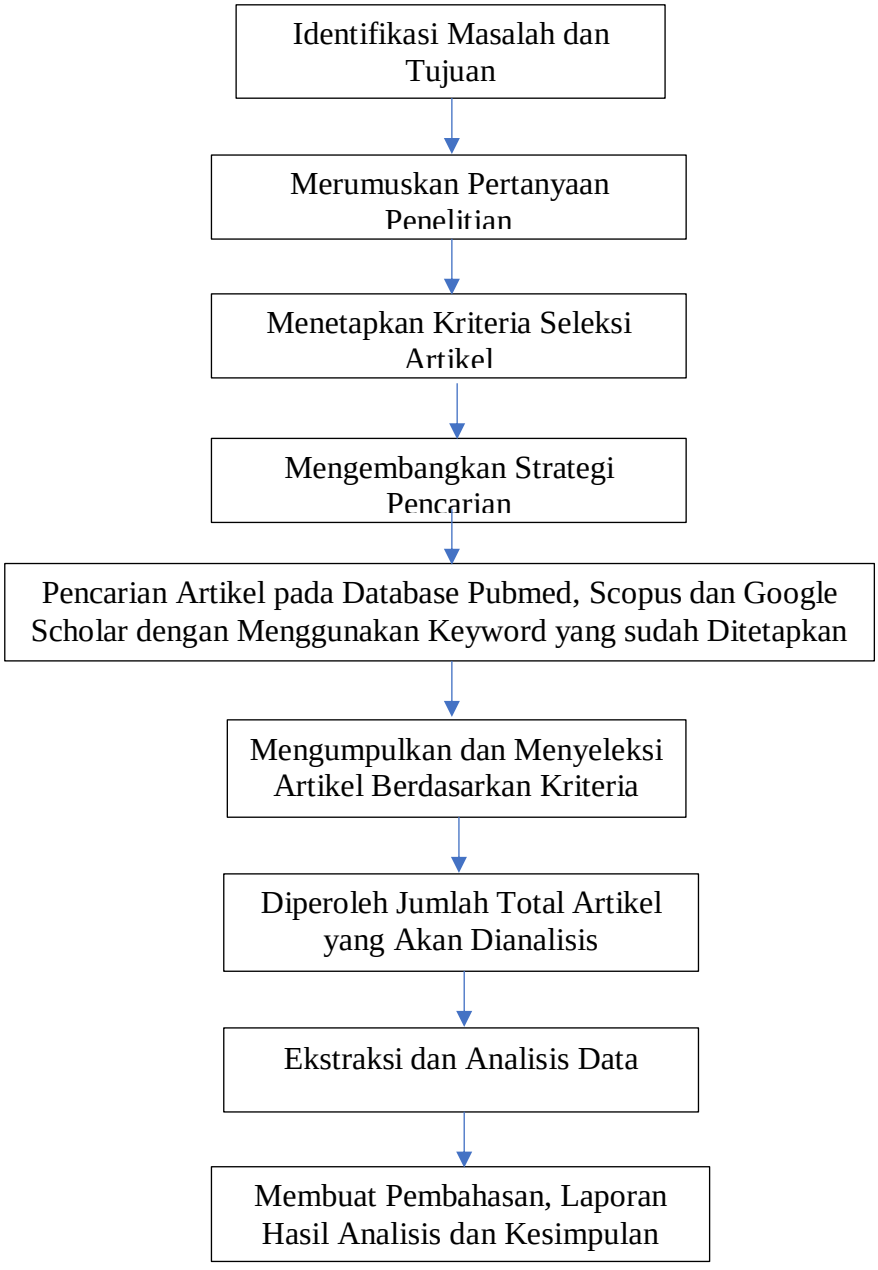
   Data diekstraksi dari artikel yang telah dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Informasi yang dikumpulkan meliputi populasi studi, intervensi, hasil yang diukur, dan temuan dalam studi sebelumnya

3.7.2 Analisis data dan Penilaian kualitas studi

Semua data yang telah diekstraksi digabungkan kemudian dianalisis secara deskriptif dan sistematis untuk mengidentifikasi terapi Alzheimer dan neuroplastisitas. Hasil dari analisis kemudian dipresentasikan dalam bentuk narasi, tabel, dan gambar untuk memudahkan pemahaman dan interpretasi.

Penilaian kualitas studi adalah penilaian risiko bias dilakukan untuk mengevaluasi kualitas metodologis studi yang termasuk dalam tinjauan. Untuk studi eksperimental pada hewan menggunakan SYRCLE'S Risk of Bias (RoB) Tool. Untuk studi klinis digunakan Cochrane Risk of Bias 1 untuk non-randomized dan Risk of Bias 2 untuk yang randomized. Penilaian dilakukan oleh peneliti tunggal, hasil penilaian dirangkum dalam tabel.

3.8 Alur penelitian



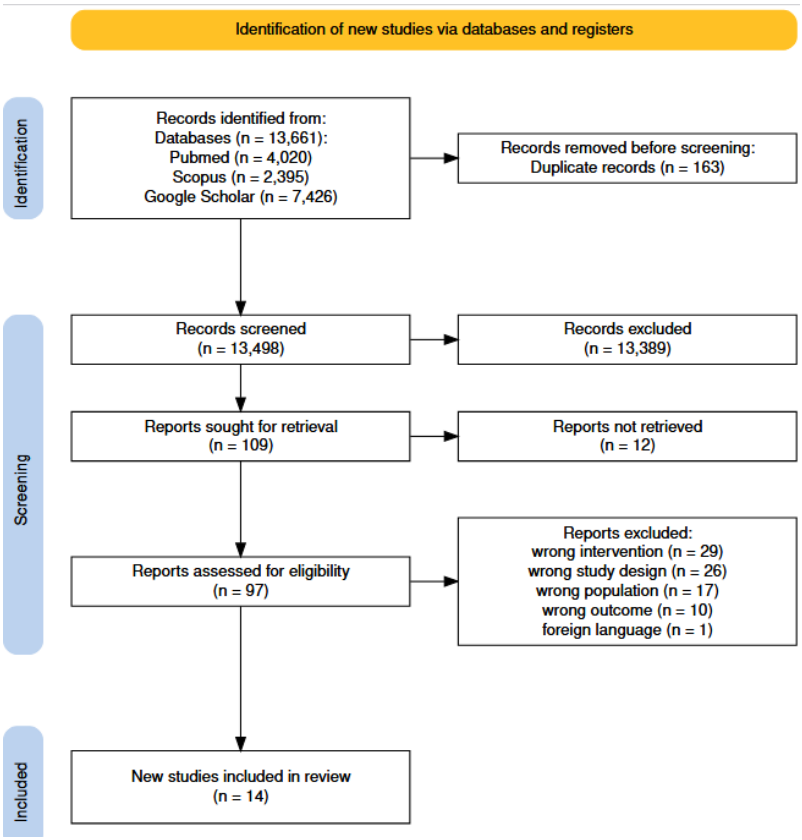
Gambar 3. 8 Alur penelitian

BAB 4
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Sintesis Literatur

4.1.1 Identifikasi dan seleksi artikel

Dalam proses penelitian ini dilakukan dengan menelusuri artikel ilmiah berbasis data *Pubmed*, *Scopus* dengan *Google Scholar* sebagai tambahan. Kata kunci pencarian disusun dengan operator *Boolean* yang telah ditentukan sebelumya. Kemudian dimasukkan ke pencarian pada dua sumber utama dan satu sumber tambahan. Hasil yang diperoleh kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Proses identifikasi, penyaringan, dan seleksi artikel disajikan dalam divisualisasikan dalam diagram alur PRISMA 2020 sebagai berikut untuk menunjukkan artikel yang sistematis dan transparan.



Gambar 4. 1 PRISMA 2020

Pada tahap identifikasi awal dilakukan pencarian artikel dari dua sumber utama yaitu Pubmed dan Scopus serta sumber tambahan Google Scholar dengan kata kunci *Donepezil* AND plasticity* AND Alzheimer*, Memantine* AND plasticity* AND Alzheimer*, rivastigmine* AND plasticity* AND Alzheimer*, galantamine* AND plasticity* AND Alzheimer*, Music* AND Alzheimer* AND plasticity*, Pharmacology* OR Nonpharmacologycal* AND Alzheimer*, Exercises* AND Plasticity* AND Alzheimer* OR Dementia, Dementia alzheimer* NOT Dementia vascular AND neuroplasticity*, Cognitive stimulation therapy* AND neuroplasticity* AND Alzheimer*, Alzheimer* NOT Diabetes AND nonpharmacological OR therapy**, sebanyak 13.661 artikel teridentifikasi pada tahap awal. Setelah penghapusan 163 artikel duplikasi tersisa 13.498 artikel untuk proses screening judul dan abstrak menggunakan aplikasi *Rayyan* dengan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, Sebagian besar artikel dieliminasi karena tidak tentang penyakit Alzheimer, artikel tidak melaporkan outcome neuroplastisitas secara langsung atau tidak menggunakan intervensi yang relevan. Setelah proses ini didapatkan sebanyak 109 artikel yang akan diseleksi tahap akhir dengan *screening full text*. Pada tahap akhir tereliminasi sebanyak 97 dari 109 artikel. Sehingga menghasilkan 14 artikel yang relevan memenuhi seluruh kriteria inklusi dan dianalisis lebih lanjut dalam *systematic review* ini.

4.1.1.1 Hasil penilaian kualitas studi

Total 14 studi yang didapatkan dan dievaluasi, terdapat 11 studi dinilai memiliki risiko bias tinggi, sedangkan 3 studi memiliki risiko bias sedang. Tidak terdapat studi yang dinilai memiliki risiko bias rendah. Domain yang paling banyak bermasalah adalah pada bliding peneliti dan pastisipan dan randomisasi yang tidak dijelaskan dengan jelas. Tingginya risiko bias mengindikasikan bahwa validitas temuan perlu ditafsirkan dengan hati-hati. Namun hasil beberapa studi memberikan nilai informatif, seperti mengidentifikasi pola respons terhadap intervensi farmakologis dan non-farmakologis pada penyakit Alzheimer.

Tabel 4. 1 Penilaian Risiko Bias

No.	Judul Studi	Jenis Studi	Alat Penilaian	Risiko Bias
1	Memantine ameliorates cognitive deficit in AD mice via enhancement of entorhinal–CA1 projection	Eksperimental hewan	SYRCLE	Tinggi
2	Baseline-dependent effect of memantine on working memory in male rats	Eksperimental hewan	SYRCLE	Tinggi
3	Cerebralcare Granule® enhances memantine hydrochloride efficacy in APP/PS1 mice	Eksperimental hewan	SYRCLE	Tinggi
4	Comparative study between irisin and donepezil on cognitive functions in scopolamine-induced Alzheimer's disease	Eksperimental hewan	SYRCLE	Tinggi
5	Effects of donepezil on the amplitude of low-frequency fluctuations in the brain of patients with Alzheimer's disease	Klinis (observasional dengan intervensi)	Cochrane ROBINS-I	Tinggi
6	Effects of thymoquinone and memantine alone and in combination on memory in rats with STZ-induced Alzheimer's disease	Eksperimental hewan	SYRCLE	Tinggi
7	Memantine improves memory and hippocampal proliferation in adult male rats	Eksperimental hewan	SYRCLE	Sedang
8	Improvement of Learning and Memory Deficits With Aerobic Exercise in Aβ-injected Rats	Eksperimental hewan	SYRCLE	Tinggi
9	Beneficial effects of physical exercise and an orally active mGluR2/3 antagonist pro-drug on neurogenesis in Alzheimer's amyloidosis model	Eksperimental hewan	SYRCLE	Sedang
10	Comparative Efficacy of Active Group Music Intervention versus Group Music Listening in Alzheimer's Disease	Kuasi-eksperimental (kluster)	Cochrane RoB 2	Tinggi
11	Effects of Nordic walking in Alzheimer's disease: A single-blind randomized controlled clinical trial	RCT	Cochrane RoB 2	Tinggi
12	Changes in Default Mode Network Connectivity in Resting-State fMRI in People with Mild Dementia Receiving Cognitive Stimulation Therapy	Kuasi-eksperimental	Cochrane RoB 2	Tinggi
13	Cognitive Effects of Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial	RCT	Cochrane RoB 2	Sedang
14	Aerobic Exercise Training Exerts Neuroprotective Effects in Alzheimer's Disease Mice by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress-Autophagy Pathway-Mediated Pyroptosis	Eksperimental hewan	SYRCLE	Tinggi

4.1.2 Temuan Hasil

Temuan terapi farmakologis terhadap neuroplastisitas sebagai berikut:

Tabel 4. 2 Tabel sintesis temuan artikel farmakologis

No.	Judul Artikel	Desain Studi	Intervensi	Outcome terkait Neuroplastisitas	Temuan Utama
1	Comparative study between irisin and donepezil (*Anticholinesterase*) on cognitive functions in disease: Like condition in male albino rats[90]	Studi eksperimental laboratorium (in vivo)	Donepezil: 1 mg/kg (i.p.) setiap hari selama 2 minggu	Kadar *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) di hipokampus, aktivitas enzim AChE, penanda inflamasi (TNF-α), serta fungsi memori melalui Passive Avoidance Test dan T-Maze Test	Pada model hewan, pemberian donepezil terbukti meningktkan kadar BDNF hipokampus dan memperbaiki performa kognitif yang mengindikasikan peningkatan mekanisme neuroplastisitas.
2	Effects of donepezil on the amplitude of low-frequency fluctuations in the brain of patients with Alzheimer's disease: evidence from resting-state functional magnetic resonance imaging[91]	Studi intervensi prospektif (rs-fMRI monitoring)- (Human study)	Donepezil: Dosis awal 5 mg/hari, hingga 10 mg/hari	Spontaneous neuronal activity (SNA) atau aktivitas saraf spontan yang diukur melalui Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (ALFF) menggunakan resting-state functional MRI (rs-fMRI) pada seluruh otak.	Donepezil secara signifikan meningkatkan skor MMSE dan menurunkan skor ADAS-cog. Terjadi peningkatan signifikan nilai ALFF pada lobus frontal (girus frontal inferior kanan bagian triangular dan orbital), mencerminkan peningkatan aktivitas neuronal spontan yang diasosiasikan dengan peningkatan plastiistas fungsional jaringan otak. Perubahan skor ADAS-cog berkorelasi positif dengan perubahan ALFF pada girus frontal inferior kanan

No.	Judul Artikel	Desain Studi	Intervensi	Outcome terkait Neuroplastisitas	Temuan Utama
3	Cerebralcare Granule® enhances memantine hydrochloride efficacy in APP/ PS1 mice by ameliorating amyloid pathology and cognitive functions[92]	Studi eksperimental laboratorium (in vivo)	Memantine: 5 mg/kg per hari melalui gavage selama 4 minggu	Ekspresi protein sinaptik: Synaptophysin (SYN), Postsynaptic density 95 (PSD95), dan Growth-associated protein 43 (GAP43) di hipokampus. Serta analisis densitas duri dendritik (dendritic spines) melalui pewarnaan Golgi	Memantine meningkatkan ekspresi protein sinaptik (PSD95, SYN, GAP43) dan densitas duri dendritik di hipokampus yang merupakan indikator struktural neuroplastisitas.
4	Effects of thymoquinone and memantine alone and in combination on memory and hippocampal morphology in ratscombination on memory and hippocampal morphology in rats with streptozotocin-induced Alzheimer's diseasewith streptozotocin-induced Alzheimer's disease[93]	Studi eksperimental laboratorium (in vivo)	Memantine (MEM): 5 mg/kg (i.p.) setiap hari selama 2 minggu.	Morfologi Hipokampus: Densitas neuron dan intensitas pewarnaan (kerusakan sel) di wilayah CA1, CA2, dan CA3. Serta fungsi memori melalui Passive Avoidance Learning (PAL) test (mengukur latency time).	Memantine secara signifikan meningkatkan jumlah neuron yang bertahan dan mengurangi kerusakan sel di wilayah CA1, CA2, dan CA3 dibandingkan kelompok kontrol dan juga secara signifikan memperpanjang latency time (meningkatkan memori)
5	Memantine improves memory and hippocampal proliferation in adult male rats[94]	Studi eksperimental laboratorium (in vivo)	Memantine (MEM): Dosis 2.5 mg/kg (i.p.) sebanyak 7 kali pemberian (setiap dua hari sekali)	Proliferasi sel hipokampus yang diukur melalui imunohistokimia Ki67 pada gyrus dentate, serta memori spasial menggunakan tugas Novel Location Recognition (NLR)	Memantine secara signifikan meningkatkan jumlah sel positif Ki67 (proliferasi sel baru) di gyrus dentate dibandingkan kelompok kontrol. MEM juga menunjukkan performa memori spasial yang superior
6	Baseline-dependent effect of memantine on working memory in male rats: the role of glutamate NMDA receptor subunit and CaMKII signaling[95]	Studi eksperimental laboratorium (in vivo)	Memantine (MEM): Pemberian dosis akut sebesar 2.5, 5.0, dan 10 mg/kg secara	Ekspresi protein terkait plastisitas sinaptik: CaMKII dan subunit reseptor NMDA (GluN1, GluN2A, GluN2B) di lima area otak (mPFC, dSTR,	Memantine meningkatkan akurasi memori kerja, terutama pada kelompok Low-performers di semua dosis. Pada High-performers, hanya dosis 5

No.	Judul Artikel	Desain Studi	Intervensi	Outcome terkait Neuroplastisitas	Temuan Utama
			intraperitoneal (IP).	NAc, Hippo, dan AMYG)	mg/kg yang menunjukkan peningkatan signifikan. Temuan molekuler menunjukkan kelompok Low-performers memiliki ekspresi CaMKII di amygdala (AMYG) dan GluN2A di dorsal striatum (dSTR) yang lebih tinggi daripada kelompok High-performers. Perbaikan memori pada kelompok Low-performers bertahan hingga 2 minggu setelah perlakuan
7	Memantine ameliorates cognitive deficit in AD mice via enhancement of entorhinal–CA1 projection[96]	Studi eksperimental laboratorium (in vivo) menggunakan pendekatan perilaku, elektrofisiologi, optogenetik, dan morfologi	Memantine: Dosis terapeutik 20 mg/kg/hari diberikan melalui administrasi intragastrik (gavage) selama 2 bulan	Plastisitas Sinaptik dan Sirkuit Saraf: Diukur melalui Long-Term Potentiation (LTP) di wilayah CA1 hipokampus, densitas duri dendritik (dendritic spines) pada neuron Entorhinal Cortex (EC) yang memproyeksi ke CA1, serta rasio paired-pulse (PPR) untuk mengukur konektivitas fungsional	Memantine secara signifikan meningkatkan kemampuan belajar spasial dan memori pada uji Morris Water Maze. Secara biologis, Memantine memulihkan gangguan LTP di hipokampus dan mendorong regenerasi duri dendritik pada neuron EC yang memproyeksi ke CA1 yang sebelumnya mengalami degenerasi. Selain itu, Memantine memperbaiki transmisi neurotransmisi sinaptik pada sirkuit EC-CA1 dengan menurunkan nilai PPR yang abnormal, yang mengindikasikan peningkatan probabilitas pelepasan sinaptik

Temuan terapi non-farmakologis terhadap neuroplastisitas sebagai berikut:

Tabel 4. 3 Sintesis temuan artikel non-farmakologis

No.	Judul Artikel	Desain Studi	Intervensi	Outcome terkait Neuroplastisitas	Temuan Utama
1	Aerobic Exercise Training Exerts Neuroprotective Effects in Alzheimer's Disease Mice by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress-Autophagy Pathway-Mediated Pyroptosis[97]	Experimental animal study (in vivo)	Aerobic Exercise Training (Treadmill)	Proliferasi dan diferensiasi neuronal di hipokampus CA1 (penanda BrdU+/DCX+ untuk neuron imatur baru dan BrdU+/NeuN+ untuk neuron matang baru), Jumlah Nissl bodies, dan Tingkat kerusakan neuronal	Meningkatkan jumlah sel BrdU+/DCX+ dan BrdU+/NeuN+ secara signifikan di wilayah CA1 hipokampus, Meningkatkan jumlah Nissl bodies, serta Mengurangi akumulasi Aβ1−42 dan p-Tau
2	Cognitive Effects of Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial[98]	Pilot Randomized Controlled Trial (RCT)-(human study)	Aerobic Exercise: Bersepeda (cycling)-sepeda statis	Fungsi kognitif global (ADAS-Cog) serta domain kognitif spesifik mencakup memori episodik (Logical Memory, HVLT-R), Fungsi eksekutif (TMT Part B, EXIT-25, Executive Clock Drawing Task), Atensi (Digit Span), Kecepatan pemrosesan (Digit Symbol, Stroop, TMT Part A), dan Bahasa	Penurunan kognisi global (ADAS-Cog) dalam 6 bulan (1.0 ± 4.6) secara signifikan lebih kecil dibandingkan penurunan alami sebesar 3.2 ± 6.3 poin yang biasanya terjadi pada progresivitas penyakit Alzheimer.
3	Effects of Nordic walking in Alzheimer's disease: A single-blind randomized controlled clinical trial[99]	Single-blind, randomized, controlled clinical trial	Kombinasi: Nordic Walking (NW), ROT (Terapi musik, serta Rehabilitasi motorik, Proprioseptif, dan postural)	Pengukuran fungsi kognitif melalui MMSE, Frontal Assessment Battery (FAB), Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Raven's Colored Progressive Matrices (CPM), dan Stroop Word-Color Interference test (SWCT).	Peningkatan signifikan pada skor FAB, RAVLT delayed recall, CPM, dan waktu penyelesaian SWCT dibandingkan kelompok kontrol. NW memperbaiki domain kognitif berupa penalaran visual-spasial, memori episodik verbal, atensi selektif, dan kecepatan pemrosesan.
4	Improvement of Learning and Memory Deficits With Aerobic Training and Donepezil Co therapy in Amyloid-β beta-injected Male Rats	Studi eksperimental laboratorium (in vivo)	Monoterapi Aerobic Training: Latihan treadmill 2.	Ekspresi gen CREB dan BDNF di wilayah CA1 hipokampus (menggunakan RT-PCR), densitas neuron yang bertahan hidup (surviving	Monoterapi (Training atau Donepezil): Kedua intervensi secara terpisah secara signifikan meningkatkan ekspresi gen CREB dan BDNF

No.	Judul Artikel	Desain Studi	Intervensi	Outcome terkait Neuroplastisitas	Temuan Utama
	Through the CREB and BDNF Signaling Pathway[100]		Monoterapi Donepezil: Pemberian Donepezil hydrochloride (2 mg/kg/hari via gavage) 3. Kombinasi: Latihan treadmill DAN pemberian Donepezil hydrochloride dengan dosis dan durasi yang sama	neurons) melalui analisis histomorfometrik, serta memori spasial melalui Morris Water Maze (MWM)	serta memperbaiki latensi memori pada probe test dibandingkan kelompok Aβ. Kombinasi: Secara signifikan meningkatkan ekspresi gen BDNF dan densitas neuron yang bertahan hidup (menunjukkan peningkatan tertinggi dibandingkan monoterapi). Namun, kelompok kombinasi tidak menunjukkan perubahan signifikan pada ekspresi gen CREB dan performa memori pada probe test dibandingkan kelompok Aβ
5	Beneficial effects of physical exercise and an orally active mGluR2/3 antagonist pro-drug on neurogenesis and behavior in an Alzheimer's amyloidosis model[101]	Studi eksperimental laboratorium (in vivo)	Physical exercise (PE): Akses ad libitum ke roda lari (running wheel) selama 1 bulan	Adult hippocampal neurogenesis (AHN) yang diukur melalui jumlah sel terlabeli BrdU (proliferasi progenitor) dan doublecortin (DCX) (neuron muda), ekspresi mRNA BDNF, serta profil transkriptomik gyrus dentate	Memulihkan memori pengenalan (novel object recognition), namun tidak secara signifikan meningkatkan jumlah sel DCX atau BrdU pada model ini
6	Comparative Efficacy of Active Group Music Intervention versus Group Music Listening in Alzheimer's Disease[102]	Quasi-experimental study (klaster acak)-(human study)	1. Terapi Active Music Intervention (AMI) 2. Terapi Receptive Music Intervention (RMI)	Perubahan klinis yang merefleksikan perubahan plastis pada jaringan otak (plastic changes in brain networks), diukur melalui: Fungsi kognitif global (MMSE), gejala perilaku (NPI), status fungsional (Barthel Index), dan fungsi motorik (Tinetti Scale)	Active Music Intervention (AMI): Secara signifikan meningkatkan kognisi (skor MMSE naik), memperbaiki perilaku (skor NPI turun drastis), dan meningkatkan status fungsional (skor Barthel Index naik) dibandingkan kelompok kontrol dan RMI. Efek pada kognisi dan perilaku memiliki

No.	Judul Artikel	Desain Studi	Intervensi	Outcome terkait Neuroplastisitas	Temuan Utama
					ukuran efek (effect size) yang besar. Receptive Music Intervention (RMI): Memberikan efek stabilisasi pada gejala perilaku dibandingkan kelompok kontrol yang mengalami perburukan, namun tidak menunjukkan perbaikan signifikan pada kognisi atau fungsi fisik
7	Changes in Default Mode Network Connectivity in Resting-State fMRI in People with Mild Dementia Receiving Cognitive Stimulation Therapy[103]	Prospective non-randomized controlled trial (Sub-studi MRI)-(human study)	Cognitive Stimulation Therapy (CST)	Konektivitas fungsional resting-state (rs-FC) pada tiga jaringan saraf utama: Default Mode Network (DMN), Central Executive Network (CEN), dan Language Network (LAN). Serta analisis struktur otak menggunakan Voxel-based morphometry (VBM) untuk mengukur rasio volume otak total (TBV/TICV)	1. Secara signifikan meningkatkan konektivitas DMN, khususnya pada area posterior cingulate cortex (PCC) dan korteks parietal bilateral. 2. Mempertahankan rasio volume otak total (TBV/TICV), sementara kelompok TAU menunjukkan penurunan rasio yang signifikan. 3. Tidak ditemukan perubahan signifikan pada jaringan CEN atau LAN. 4. Perbaikan kognitif (skor ADAS-Cog) berkorelasi dengan cadangan kognitif dasar (jumlah tahun bekerja) dan rasio volume otak dasar

Dari total 14 artikel yang dianalisis, masing-masing terdiri atas 7 artikel yang mengevaluasi terapi farmakologis dan 7 artikel yang mengevaluasi terapi non-farmakologis, baik pada model hewan maupun pada pasien dengan penyakit Alzheimer.

Terapi farmakologis yang dikaji dalam penelitian-penelitian tersebut meliputi inhibitor asetilkolinesterase dan antagonis reseptor NMDA, yaitu donepezil dan memantine. Pada penelitian berbasis model hewan maupun studi klinis pada manusia, donepezil dilaporkan berhubungan dengan perubahan aktivitas neuronal dan elektrofisiologis otak, disertai peningkatan kinerja kognitif. Sementara itu, memantine menunjukkan efek yang konsisten dalam memperbaiki berbagai domain memori, termasuk memori kerja, memori pengenalan, dan pembelajaran spasial. Beberapa studi juga melaporkan adanya peningkatan indikator neuroplastisitas struktural, seperti peningkatan neurogenesis atau proliferasi sel saraf di area hipokampus setelah pemberian memantine.

Outcome yang digunakan untuk menilai neuroplastisitas pada terapi farmakologis menunjukkan keragaman antar artikel. Penilaian neuroplastisitas dilakukan menggunakan berbagai indikator yang mencakup parameter molekuler, seluler, struktural, neurofisiologis, serta kognitif, sesuai dengan desain dan subjek penelitian masing-masing studi. Pada studi eksperimental berbasis hewan, neuroplastisitas dinilai melalui indikator molekuler, seperti kadar brain-derived neurotrophic factor (BDNF) di hipokampus, aktivitas enzim asetilkolinesterase (AChE), serta ekspresi protein yang berkaitan dengan plastisitas sinaptik, termasuk PSD95, synaptophysin, GAP43, CaMKII, dan subunit reseptor NMDA (GluN1, GluN2A, dan GluN2B). Selain itu, beberapa penelitian mengevaluasi parameter seluler dan struktural, seperti proliferasi sel hipokampus yang diukur melalui penanda Ki67, densitas dan jumlah neuron, morfologi neuron, serta densitas duri dendritik pada area hipokampus, termasuk CA1, CA2, CA3, dan gyrus dentatus. Sejumlah studi juga mengombinasikan penilaian biologis dengan luaran fungsional dan perilaku, khususnya fungsi memori, yang diukur menggunakan berbagai uji kognitif pada hewan, seperti Passive Avoidance

Learning, T-Maze, dan Novel Location Recognition. Sementara itu, pada studi intervensi pada manusia, neuroplastisitas dievaluasi melalui aktivitas neuronal spontan menggunakan resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI), dengan parameter Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (ALFF). Selain indikator neuroimaging, beberapa penelitian juga menggunakan luaran kognitif klinis, seperti skor Mini-Mental State Examination (MMSE) dan Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog), sebagai indikator fungsional yang berkaitan dengan perubahan neuroplastisitas. Demikian, outcome neuroplastisitas pada terapi farmakologis dalam studi-studi yang diinklusi bersifat heterogen, mencerminkan perbedaan pendekatan penilaian neuroplastisitas antar penelitian.

Terapi non-farmakologis yang dianalisis meliputi latihan fisik, terapi musik, dan *cognitive stimulation therapy* (CST). Intervensi latihan fisik secara konsisten menunjukkan perbaikan fungsi kognitif serta peningkatan indikator yang berkaitan dengan neuroplastisitas dibandingkan dengan kelompok kontrol atau kelompok perawatan biasa. Terapi musik juga dilaporkan memberikan peningkatan yang bermakna pada performa kognitif, disertai perubahan pada parameter konektivitas fungsional otak. Selain itu, intervensi *cognitive stimulation therapy* menunjukkan peningkatan fungsi eksekutif, memori, serta skor kognitif global yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol. Berdasarkan tabel sintesis temuan artikel non-farmakologis, outcome yang digunakan untuk menilai neuroplastisitas menunjukkan keragaman antar studi. Penilaian neuroplastisitas pada intervensi non-farmakologis umumnya dilakukan melalui luaran kognitif, fungsional, dan neurofisiologis, yang digunakan sebagai indikator perubahan neuroplastisitas. Pada studi yang mengevaluasi Cognitive Stimulation Therapy (CST), outcome neuroplastisitas terutama dinilai melalui perubahan fungsi kognitif, baik secara global maupun pada domain tertentu, menggunakan instrumen penilaian kognitif standar. Selain itu, beberapa penelitian juga melaporkan luaran fungsi sehari-hari dan kualitas hidup sebagai bagian dari penilaian dampak intervensi terhadap fungsi otak. Pada music therapy, outcome

neuroplastisitas dinilai melalui kombinasi luaran kognitif, emosional, dan perilaku, termasuk perubahan fungsi memori, perhatian, serta respons afektif. Beberapa studi juga melaporkan perubahan aktivitas otak atau respons neurofisiologis sebagai indikator yang berkaitan dengan neuroplastisitas. Sementara itu, pada intervensi exercise, penilaian neuroplastisitas dilakukan menggunakan luaran kognitif dan fisik, serta pada beberapa penelitian dikombinasikan dengan indikator biologis, seperti perubahan kadar biomarker yang berkaitan dengan fungsi otak. Selain itu, peningkatan fungsi kognitif dan kapasitas fungsional juga digunakan sebagai luaran yang diasosiasikan dengan perubahan neuroplastisitas. Secara keseluruhan, outcome neuroplastisitas pada intervensi non-farmakologis bersifat heterogen, mencerminkan perbedaan pendekatan penilaian antar studi serta variasi jenis intervensi yang digunakan.

Outcome kognitif dalam studi-studi tersebut dinilai menggunakan instrumen neuropsikologis terstandar, antara lain *Mini Mental State Examination* (MMSE), *Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale* (ADAS-Cog), *Frontal Assessment Battery* (FAB), *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), serta berbagai uji perilaku memori pada penelitian berbasis model hewan.

Tabel 4.4 Pola Hasil dan frekuensi Temuan

Kategori temuan	Frekuensi Studi	Pola Umum
Efek positif terhadap indikator neuroplastisitas	Mayoritas studi	Kosisten menunjukkan perbaikan indikator biologis/kognitif
Peningkatan BDNF atau jalur neurotropik	Beberapa studi	Lebih sering pada terapi non-farmakologis
Perbaikan fungsi kognitif (MMSE/MoCA)	Mayoritas studi klinis	Digunakan sebagai indikator tidak langsung
Efek neuroprotektif (penurunan eksitotoksisitas)	Beberapa studi	Dominan pada terapi farmakologis
Hasil tidak signifikan/terbatas	Sebagian kecil studi	Umumnya terkait durasi intervensi singkat atau sampel kecil
Bukti langsung neuroplastisitas (imaging/molekuler)	Terbatas	Lebih banyak studi eksperimental

Berdasarkan analisis berbagai penelitian, baik farmakologis dan non-farmakologis sama-sama memberi pengaruh positif terhadap kemampuan otak untuk beradaptasi (neuroplastisitas) pada pasien Alzheimer. Namun, besarnya efek yang ditemukan berbeda-beda di tiap studi karena metode penelitian, jenis pasien, dan cara pengukurannya tidak seragam. Pada terapi farmakologis, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa penggunaan inhibitor asetilkolinesterase seperti donepezil, rivastigmine, dan galantamine, serta antagonis reseptor NMDA yaitu memantine, berhubungan dengan perbaikan fungsi sinaps dan regulasi jalur yang terlibat dalam neuroplastisitas. Efek ini terutama terkait dengan peningkatan kadar asetilkolin, penurunan efek toksik glutamat, serta aktivasi mekanisme neuroprotektif yang melibatkan BDNF dan proses *long-term potentiation* (LTP). Meskipun demikian, efek yang dihasilkan umumnya bersifat sedang dan lebih terlihat pada pasien Alzheimer dengan tingkat keparahan ringan hingga sedang. Sementara itu, terapi non-farmakologis seperti latihan fisik, terapi musik, dan *cognitive stimulation therapy* (CST) umumnya menunjukkan peningkatan indikator neuroplastisitas secara tidak langsung. Hal ini ditunjukkan melalui perbaikan fungsi kognitif, peningkatan konektivitas antar sel saraf, serta peningkatan faktor neurotropik. Temuan ini menunjukkan bahwa terapi non-farmakologis berperan sebagai rangsangan lingkungan dan aktivitas otak yang mendukung proses adaptasi dan reorganisasi jaringan saraf. Secara keseluruhan, terapi farmakologis lebih berperan dalam mempertahankan fungsi neuroplastisitas yang masih tersisa, sementara terapi non-farmakologis lebih berfungsi untuk merangsang dan mengoptimalkan kemampuan adaptasi otak. Kombinasi kedua pendekatan ini diyakini dapat memberikan hasil terbaik dalam menangani pasien Alzheimer.

Berdasarkan hasil sintesis literatur yang dianalisis, sebagian besar studi melaporkan temuan positif yang berkaitan dengan indikator neuroplastisitas pada pasien Alzheimer. Meskipun demikian, konsistensi hasil antar penelitian belum sepenuhnya sama, karena masih ditemukan variasi temuan di antara studi yang direview. Pada terapi farmakologis, mayoritas penelitian menunjukkan adanya

perbaikan atau setidaknya stabilisasi fungsi kognitif setelah pemberian intervensi. Namun, beberapa studi melaporkan hasil yang terbatas atau tidak signifikan, terutama pada pasien dengan stadium Alzheimer lanjut atau pada intervensi dengan durasi yang relatif singkat. Sementara itu, pada terapi non-farmakologis, sebagian besar penelitian juga menunjukkan hasil yang positif, khususnya dalam hal perbaikan fungsi kognitif dan kemampuan adaptasi pasien. Temuan positif pada kelompok ini cenderung lebih konsisten, meskipun terdapat variasi hasil yang dipengaruhi oleh perbedaan jenis intervensi, intensitas, serta lama pelaksanaan terapi. Secara umum, frekuensi temuan dalam literatur menunjukkan bahwa hasil positif lebih sering dilaporkan pada pasien dengan stadium Alzheimer ringan hingga sedang, terutama ketika intervensi dilakukan secara berkelanjutan.

4.2 Pembahasan

4.2.1 Interpretasi Temuan Terapi Farmakologis

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer melalui intervensi farmakologis dan non-farmakologis. Berdasarkan hasil ekstraksi dan sintesis dari penelitian yang telah diinklusi, ditemukan bahwa intervensi terapi dapat memberikan perbaikan outcome kognitif dan indikator yang berkaitan dengan neuroplastisitas, meskipun dengan tingkat konsistensi yang bervariasi antar studi.

Temuan dalam *systematic review* ini menunjukkan bahwa terapi farmakologis, khususnya donepezil dan memantine, tidak hanya berperan dalam memperbaiki fungsi kognitif, tetapi juga berhubungan dengan perubahan mekanisme neuroplastisitas pada penyakit Alzheimer. Donepezil sebagai inhibitor asetilkolinesterase, diketahui meningkatkan transmisi kolinergik yang berperan penting dalam modulasi aktivitas sinaptik dan plastisitas neuronal.[82] Peningkatan aktivitas elektrofisiologis dan perubahan aktivitas neuronal yang dilaporkan dalam beberapa studi seperti pada studi peningkatan amplitude of low-freqeuncy fluctuations (ALFF) di korteks frontal pada pasien Alzheimer setelah pemberian

donepezil mengindikasikan adanya peningkatan efisiensi jaringan saraf, yang berkontribusi terhadap perbaikan fungsi kognitif.[91]

Sementara itu, memantine bekerja sebagai antagonis reseptor NMDA yang memodulasi eksitotoksisitas glutamat, sehingga menciptakan lingkungan sinaptik yang lebih stabil untuk terjadinya proses plastisitas.[83] Beberapa studi pada model hewan menunjukkan bahwa pemberian memantine berhubungan dengan peningkatan ekspresi protein sinaptik serta peningkatan neurogenesis di hipokampus,[104] suatu area otak yang berperan sentral dalam proses pembelajaran dan memori. Temuan ini memperkuat dugaan bahwa efek kognitif memantine tidak semata-mata bersifat simptomatik, tetapi juga melibatkan mekanisme neuroplastisitas struktural.[94]

Faktor-faktor yang tampak berperan dalam peningkatan neuroplastisitas melalui terapi farmakologis meliputi jenis obat yang digunakan, durasi pemberian terapi, serta karakteristik subjek penelitian. Namun demikian, konsistensi hasil antar penelitian relatif bervariasi. Beberapa studi melaporkan perbaikan yang signifikan pada outcome kognitif dan indikator neuroplastisitas, sementara studi lain menunjukkan efek yang terbatas. Variasi temuan tersebut mengindikasikan bahwa peningkatan neuroplastisitas melalui terapi farmakologis tidak bersifat seragam dan dipengaruhi oleh konteks desain penelitian, jenis intervensi, serta metode pengukuran yang digunakan. Dengan demikian, meskipun terapi farmakologis memiliki potensi dalam memodulasi neuroplastisitas, efektivitasnya sangat bergantung pada kondisi dan karakteristik intervensi yang diterapkan.

4.2.2 Interpretasi Temuan Terapi Non-farmakologis

Pada intervensi non-farmakologis dalam systematic review ini menunjukkan potensi yang signifikan dalam memodulasi neuroplastisitas pada pasien Alzheimer. Latihan fisik dilaporkan berhubungan dengan peningkatan fungsi kognitif yang disertai dengan perubahan biomarker neuroplastisitas, seperti peningkatan faktor neurotropik dan adaptasi struktural hipokampus. Mekanisme ini sejalan dengan teori bahwa aktivitas fisik mampu merangsang neurogenesis dan memperbaiki konektivitas sinaptik.[87] Studi yang dilakukan oleh Yu

menunjukkan bahwa latihan aerobic selama 6 bulan secara signifikan memperlambat penurunan kognitif pada penyakit neurodegenerative dibandingkan dengan perawatan biasa.[98]

Terapi musik dan *cognitive stimulation therapy* juga menunjukkan efek positif terhadap fungsi kognitif dan parameter neuroplastisitas fungsional. Studi Juan tahun 2021 melaporkan bahwa intervensi music aktif secara signifikan meningkatkan kognisi dan memperbaiki gejala perilaku pada pasien Alzheimer dibandingkan kelompok kontrol.[102] Perubahan konektivitas fungsional yang dilaporkan pada studi terapi musik mengindikasikan adanya reorganisasi jaringan saraf, yang mencerminkan plastisitas fungsional otak. Sementara itu, *cognitive stimulation therapy* berpotensi meningkatkan cadangan kognitif (*cognitive reserve*) melalui stimulasi berulang terhadap fungsi eksekutif dan memori, yang pada akhirnya mendukung adaptasi neuroplastik pada otak pasien Alzheimer.[88]

Faktor-faktor yang berperan dalam kelompok intervensi ini meliputi jenis aktivitas stimulatif, intensitas dan frekuensi intervensi, serta keterlibatan aktif peserta selama pelaksanaan terapi. Intervensi non-farmakologis umumnya dilakukan secara berulang dalam jangka waktu tertentu, yang dilaporkan berhubungan dengan peningkatan performa kognitif secara bertahap pada pasien Alzheimer. Pendekatan berbasis stimulasi berkelanjutan diduga mampu memfasilitasi adaptasi jaringan saraf dan mendukung mekanisme neuroplastisitas, baik secara struktural maupun fungsional.

4.2.3 Perbandingan farmakologis dan non-farmakologis terhadap neuroplastisitas

Jika dibandingkan, terapi farmakologis dan non-farmakologis menunjukkan mekanisme yang berbeda namun saling melengkapi dalam mempengaruhi neuroplastisitas pada pasien Alzheimer.

Hasil *systematic review* ini menunjukkan bahwa terapi non-farmakologis cenderung berperan dalam merangsang adaptasi jaringan saraf melalui aktivitas fisik, stimulasi kognitif, dan pengalaman sensorik serta memberikan temuan yang lebih konsisten. Hal ini sesuai dengan konsep brain reserve dan cognitive reverse

dalam neurodegenerasi.[11] Sementara Terapi farmakologis umumnya bekerja melalui modulasi neurotransmiter dan stabilisasi lingkungan sinaptik serta menunjukkan potensi manfaat. Hasilnya lebih dipengaruhi oleh variasi jenis obat dan desain studi. Temuan ini mengindikasikan bahwa peningkatan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer bersifat multidimensional dan tidak bergantung pada satu pendekatan terapi saja. Perbedaan desain penelitian, durasi intervensi, instrumen pengukuran, serta karakteristik populasi, seperti usia dan tingkat keparahan penyakit Alzheimer, turut berkontribusi terhadap heterogenitas hasil antar studi. Faktor-faktor tersebut perlu dipertimbangkan secara cermat dalam menafsirkan temuan *systematic review* ini. Oleh karena itu, pendekatan kombinasi Latihan aerobic dan donepezil menghasilkan peningkatan BDNF dan neuron secara signifikan dibandingkan monoterapi pada model hewan Alzheimer.[105]

Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer mencakup penggunaan terapi farmakologis tertentu, penerapan intervensi non-farmakologis yang bersifat stimulatif, serta karakteristik pelaksanaan intervensi, seperti durasi, intensitas, dan keterlibatan aktif pasien. Dengan demikian, rumusan masalah penelitian ini terjawab melalui identifikasi faktor terapi dan konteks intervensi yang berhubungan dengan peningkatan outcome kognitif dan neuroplastisitas.

4.3 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini meliputi terbatasnya jumlah artikel yang secara spesifik mengevaluasi indikator neuroplastisitas sebagai *outcome* utama, sehingga cakupan analisis menjadi terbatas. Serta data yang diperoleh hanya dari 3 sumber yaitu *Pubmed*, Scopus dan *Google Scholar*. Selain itu, terdapat beberapa artikel yang melibatkan intervensi obat atau senyawa lain yang berpotensi memengaruhi neuroplastisitas, namun tidak dapat dianalisis lebih lanjut karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Kualitas metodologis studi yang ditinjau sebagian besar termasuk ke dalam kualitas rendah dengan risiko bias yang tinggi.

Hal ini karena kurangnya blinding dan prosedur randomisasi yang tidak transparan.

Perbedaan desain penelitian, variasi durasi intervensi, serta perbedaan instrumen pengukuran juga menjadi faktor yang memengaruhi konsistensi hasil antar studi. Beberapa studi yang dianalisis menggunakan model hewan atau desain *in vivo*, sehingga generalisasi hasil terhadap populasi pasien Alzheimer manusia perlu dilakukan secara hati-hati. Selain itu, variasi dosis, durasi intervensi, dan tingkat keparahan Alzheimer pada masing-masing studi belum dapat dianalisis secara mendalam.

Selain keterbatasan tersebut, ketidakterseragaman *outcome* yang digunakan antar studi juga menjadi kendala utama dalam analisis. Indikator neuroplastisitas yang dilaporkan sangat bervariasi, mulai dari biomarker molekuler (seperti BDNF, ekspresi sinaptik), parameter elektrofisiologis (LTP/LTD), hingga outcome klinis dan kognitif yang bersifat tidak langsung.

Meskipun demikian, penelitian ini tetap memberikan gambaran komprehensif mengenai mekanisme biologis dan klinis terapi farmakologis serta non-farmakologis dalam meningkatkan neuroplastisitas pada penyakit Alzheimer, dan dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan dengan pendekatan kuantitatif.

BAB 5
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan maka dapat disimpulkan dari penelitian ini Adalah:

1. Faktor-faktor terapi farmakologis yang meliputi inhibitor asetilkolinesterase dan antagonis reseptor NMDA, khususnya donepezil dan memantine, menunjukkan hasil yang bervariasi terhadap perbaikan fungsi kognitif dan indikator neuroplastisitas struktural dan fungsional pada pasien penyakit Alzheimer. Variasi hasil tersebut dipengaruhi oleh perbedaan jenis obat, durasi pemberian terapi, serta karakteristik subjek penelitian.
2. Faktor-faktor terapi non-farmakologis, seperti latihan fisik, terapi musik, dan *cognitive stimulation therapy*, secara umum menunjukkan hasil yang lebih konsisten dalam meningkatkan fungsi kognitif dan konektivitas otak serta parameter yang berkaitan dengan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer.
3. Perbandingan studi antara terapi farmakologis dan non-farmakologis menunjukkan perbedaan dalam konsistensi temuan, di mana terapi non-farmakologis cenderung memberikan hasil yang lebih stabil dibandingkan terapi farmakologis. Temuan ini mengindikasikan bahwa peningkatan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer bersifat multidimensional dan tidak bergantung pada satu pendekatan terapi saja.

5.2 Saran

1. Penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan dengan menggunakan desain lebih seragam, khususnya untuk durasi intervensi, intensitas dan alat ukur yang digunakan untuk menilai neuroplastisitas serta disarankan untuk melibatkan ukuran sampel yang lebih besar guna meningkatkan kekuatan temuan penelitian.

2. Kajian sistematik selanjutnya disarankan untuk menambah sumber data dari jurnal kesehatan lain dan melakukan meta-analisis apabila jumlah dan keseragaman data memungkinkan agar memperoleh estimasi efek yg lebih kuat terkait terapi terhadap neuroplastisitas pada pasien Alzheimer.
4. Studi selanjutnya sebaiknya menggunakan alat penilaian risiko bias yang terstandar sejak tahap perencanaan studi. Karena, sebagian besar studi yang dikaji memiliki risiko bias yang tinggi sehingga temuan ini perlu dijelaskan dengan hati-hati dan dipertimbangkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Dementia. who.int. Published 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia
2. Alzheimer Disease International. Dementia Statistics. alzint.org. Published 2021. https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/
3. Kemen Yankes. Mengenal Demensia Alzheimer. 6 october. Published 2023. https://keslan.kemkes.go.id/view_artikel/2819/mengenal-demensia-alzheimer
4. Scheltens P, Strooper B De, Kivipelto M, et al. Alzheimer ' s disease. 2022;397(10284):1577-1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4.Alzheimer
5. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2021;8(3):313-321. doi:10.14283/jpad.2021.15
6. Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, et al. Association of Amyloid Reduction after Donanemab Treatment with Tau Pathology and Clinical Outcomes: The Trailblazer-Alz Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(10):1015-1024. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2793
7. Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. Amyloid β-based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):1-26. doi:10.1038/s41392-023-01484-7
8. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener*. 2022;11(1):1-34. doi:10.1186/s40035-022-00279-0
9. Campos-Peña V, Pichardo-Rojas P, Sánchez-Barbosa T, et al. Amyloid β, Lipid Metabolism, Basal Cholinergic System, and Therapeutics in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20). doi:10.3390/ijms232012092
10. Capilla-López MD, Deprada A, Andrade-Talavera Y, et al. Synaptic vulnerability to amyloidβ and tau pathologies differentially disrupts emotional and memory neural circuits. *Mol Psychiatry*. 2025;In press(April

2024). doi:10.1038/s41380-025-02901-9

11. Koch G, Spampinato D. *Alzheimer Disease and Neuroplasticity*. Vol 184. 1st ed. Elsevier B.V.; 2022. doi:10.1016/B978-0-12-819410-2.00027-8
12. Van der A J, De Jager JE, van Dellen E, et al. Changes in perfusion, and structure of hippocampal subfields related to cognitive impairment after ECT: A pilot study using ultra high field MRI. *J Affect Disord*. 2023;325:321-328. doi:10.1016/j.jad.2023.01.016
13. Yudistirani I. Alzheimer Dianggap Asing: Ibu Saya Dibilang Gila. 26 sept 2022. Published 2022. Accessed July 3, 2025. https://bali.idntimes.com/news/bali/lipsus-alzheimer-dianggap-asing-ibu-saya-dibilang-gila-00-8hpcx-7s5xwy
14. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimer's Dis*. 2019;67(3):779-794. doi:10.3233/JAD-180766
15. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1106-1125. doi:10.2174/1570159x18666200528142429
16. Yu SP, Jiang MQ, Shim SS, Pourkhodadad S, Wei L. Extrasynaptic NMDA receptors in acute and chronic excitotoxicity : implications for preventive treatments of ischemic stroke and late-onset Alzheimer ' s disease. Published online 2023:1-29.
17. Guimarães TMT, Moniz T, Nunes C, et al. Polymeric Microneedles for Transdermal Delivery of Rivastigmine: Design and Application in Skin Mimetic Model. *Pharmaceutics*. 2022;14(4). doi:10.3390/pharmaceutics14040752
18. Bregman N, Nathan T, Shir D, et al. Lecanemab in clinical practice : real-world outcomes in early Alzheimer ' s disease. 2025;1:1-10.
19. Fiana DN, Cahyani A. Dampak Terapi Musik pada Fungsi Kognitif Pasien dengan Demensia. *J Kedokt Univ Lampung*. 2019;3(1):222-225. doi:10.23960/jkunila.v3i1.pp222-225
20. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Heal Sci*.

2020;9(5):394-404. doi:10.1016/j.jshs.2020.01.004

21. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLoS One*. 2017;12(2):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0170547
22. Dhahbi W, Chamari K, Stefanica V, Omri A El. Physical activity and neuroplasticity in neurodegenerative disorders : a comprehensive review of exercise interventions , cognitive training , and AI applications. 2025;(February):1-15. doi:10.3389/fnins.2025.1502417
23. Koch G, Spampinato D. Alzheimer disease and neuroplasticity. *Handb Clin Neurol*. 2022;184:473-479. doi:10.1016/B978-0-12-819410-2.00027-8
24. Pooladgar P. Donepezil Beyond Alzheimer ' s Disease ? A Narrative Review of Therapeutic Potentials of Donepezil in Different Diseases. 2022;21(1):1-15. doi:10.5812/ijpr-128408.Review
25. Ristika A, Rahmayanti R, Shahab F. Potential Asiatic Acid in Centella asiatica (L.) Urban Towards NMDA Receptors of Alzheimer Dementia Patients In Silico. *Ahmad Dahlan Med J*. 2023;4(2):249-254. http://http//journal2.uad.ac.id/index.php/admj
26. Assosiation A. What is Alzheimer's Disease? Published 2023. Accessed June 1, 2025. https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers
27. Aulyra F, Arifin KaF, Muchsin AH, Mochammad ER, Dahliah. Struktur Otak dan Fungsinya Otak. *Fakumi Med J*. 2020;04(06):39-46. file:///C:/Users/ACER/Dropbox/PC/Downloads/803d6686defb741d1f5076944847fe91-1.pdf
28. Budianingsih T. Peran Neurolinguistik dalam Pengajaran Bahasa. *J Al-Azhar Indones Seri Hum*. 2017;3(2):137. doi:10.36722/sh.v3i2.203
29. Mendrofa Y, Parhusip RLH, Heryanto, Sembring H. Kontribusi Fungsi Otak Tengah Untuk Meningkatkan Prestasi Belajar Anak. *J Mutiara Pendidik Indones*. 2023;8(2):28-36. doi:10.51544/mutiarapendidik.v8i2.4632
30. Jasafat, Ibrahim I, Hatta K. Zikrullah As An Emotional Counseling On Amygdala From Science Approach. *J Al-Bayan Media Kaji dan Pengemb Ilmu Dakwah*. 2020;26(2):250-269. https://jurnal.ar-

raniry.ac.id/index.php/bayan

31. Sukohar A, Sukawati E, Ailam A. Neufarmakologi–Asetilkolin Dan Nore Efinefrin. *Buku Ajar Farmakol*. Published online 2014:11, 26-28.
32. Dan N, Alzheimer P. Neurosains dan penyakit alzheimer . Published online 1906:66-79.
33. Purba JS. Potensi Terapi Sel Punca untuk Penyakit Alzheimer: Kenyataan atau Harapan? *Analisis*. 2020;47 no 1(CDK-282):5.
34. Ekspresi T, Pada GG, Alzheimer T, Syafrita Y, Ali H. Artikel Penelitian Pengaruh Pemberian Mesenchymal Stem Cells Wharton Jelly. 2023;46(2).
35. Safa Nabila Putri, Muhammad Rizky Hidayatullah, Putri Mahirah Afladhanti. Potensi Modifikasi Eksosom Derivat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell (BMMSC) dengan Rabies Viral Glycoprotein (RVG) sebagai Modalitas Mutakhir dalam Penatalaksanaan Penyakit Alzheimer. *Scr SCORE Sci Med J*. 2023;4(2):67-77. doi:10.32734/scripta.v4i2.10443
36. Islam T, Gharibyan AL, Golchin SA, et al. Apolipoprotein E impairs amyloid-β fibril elongation and maturation. *FEBS J*. 2020;287(6):1208-1219. doi:10.1111/febs.15075
37. Prabu Aji S, Anantanyu S. Alzheimer Dan Gejala Sistem Saraf (Neurologis) Akibat Pestisida. *Public Heal Saf Int J*. 2022;2(01):99-102. doi:10.55642/phasij.v2i01.167
38. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2021;8(3):371-386. doi:10.14283/jpad.2021.23
39. Korczyn AD, Grinberg LT. Is Alzheimer disease a disease? *Nat Rev Neurol*. 2024;20(4):245-251. doi:10.1038/s41582-024-00940-4
40. Sianturi AGM. Stadium, Diagnosis, dan Tatalaksana Penyakit Alzheimer. *Maj Kesehat Indones*. 2021;2(2):39-44. doi:10.47679/makein.202132
41. Twarowski B, Herbet M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):1-28. doi:10.3390/ijms24076518
42. Eduardo JJ, Pereira FF, Pereira GM, Lustosa NG, Brunelli LF, Aversi-

Ferreira TA. Anamnesis in Alzheimer's Disease: A Review and Proposal. *Int Neuropsychiatr Dis J*. 2023;19(4):43-54. doi:10.9734/indj/2023/v19i4381

43. Stanley MPH, Hall KE, Mullally WJ. The Neurological Examination. *Pract Approach to Neurol Patient A Clin Guid*. 2024;17(2):1,12.e1-12,12.e1. doi:10.1016/B978-0-443-12642-0.00001-3
44. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework : Toward a biological definition of Alzheimer ' s disease. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(4):535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
45. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(4):535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
46. Chapman KR, Bing-canar H, Alosco ML, et al. Mini Mental State Examination and Logical Memory scores for entry into Alzheimer ' s disease trials. *Alzheimers Res Ther*. Published online 2016:1-11. doi:10.1186/s13195-016-0176-z
47. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M, Neuroimaging D. Magnetic resonance imaging in Alzheimer ' s disease and mild cognitive impairment. *J Neurol*. 2019;266(6):1293-1302. doi:10.1007/s00415-018-9016-3
48. Burkett BJ, Johnson DR, Lowe VJ. Evaluation of Neurodegenerative Disorders with Amyloid- b , Tau, and Dopaminergic PET Imaging: Interpretation Pitfalls. :829-837. doi:10.2967/jnumed.123.266463
49. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42 / 40 ratio in the diagnosis of Alzheimer ' s Disease. 2019;0:1-15.
50. Arranz J, Zhu N, Guerra SR, et al. Diagnostic performance of plasma - automated platform for the detection of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther*. Published online 2024:1-15. doi:10.1186/s13195-024-01513-9
51. Morais A. General laboratory tests . Published online 2021.
52. Alzheimer's Association Report 2025 Alzheimer ' s disease facts and figures. Published online 2025:1-119. doi:10.1002/alz.70235
53. Gazerani P. The neuroplastic brain: current breakthroughs and emerging

frontiers. *Brain Res*. 2025;1858(January):149643. doi:10.1016/j.brainres.2025.149643

54. Pickersgill JW, Turco C V., Ramdeo K, Rehsi RS, Foglia SD, Nelson AJ. The Combined Influences of Exercise, Diet and Sleep on Neuroplasticity. *Front Psychol*. 2022;13(April). doi:10.3389/fpsyg.2022.831819
55. Grafman J. Conceptualizing Functional Neuroplasticity. 2000;33(301):345-356.
56. Leal G, Bramham CR, Duarte CB. *BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity*. Vol 104. 1st ed. Elsevier Inc.; 2017. doi:10.1016/bs.vh.2016.10.004
57. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor : A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. 2019;13(August):1-25. doi:10.3389/fncel.2019.00363
58. Puderbaugh M EP. Neuroplasticity. *StatPearls Publ*. Published online 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/
59. Jang H, Weerasinghe-Mudiyanselage PDE, Moon C. Hippocampal Neuroplasticity and Adult Neurogenesis: Mechanisms and Implications. *J Integr Neurosci*. 2025;24(4):36128. doi:10.31083/JIN36128
60. Öner K. The Role and Importance of Neuroplasticity in Developing Psychological Resilience. *J Educ Res Nurs*. Published online 2024:250-253. doi:10.14744/jern.2024.96606
61. Tataranu LG, Rizea RE. Neuroplasticity and Nervous System Recovery: Cellular Mechanisms, Therapeutic Advances, and Future Prospects. *Brain Sci*. 2025;15(4):1-21. doi:10.3390/brainsci15040400
62. Altable M, Moreno ED, Akram M. Neuroplasticity : A Comprehensive Review of Its Implications for Prevention , Rehabilitation , and Therapeutic Interventions. 2024;(November). doi:10.13140/RG.2.2.21260.53124
63. Yaesoubi M, Silva RF, Iraji A, Calhoun VD. Frequency-Aware Summarization of Resting-State fMRI Data. *Front Syst Neurosci*. 2020;14(April):1-13. doi:10.3389/fnsys.2020.00016
64. Wang S, Liao Z, Zhang Q, Han X, Liu C, Wang J. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: a key frontier for future targeted

therapies. *Front Immunol*. 2024;15(January):1-12. doi:10.3389/fimmu.2024.1484373

65. Wang C, Zong S, Cui X, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Front Immunol*. 2023;14(February):1-10. doi:10.3389/fimmu.2023.1117172
66. Mijalkov M, Volpe G, Fernaud-Espinosa I, DeFelipe J, Pereira JB, Merino-Serrais P. Dendritic spines are lost in clusters in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-11. doi:10.1038/s41598-021-91726-x
67. Zhang H, Jiang X, Ma L, et al. Role of Aβ in Alzheimer's-related synaptic dysfunction. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10(August):1-14. doi:10.3389/fcell.2022.964075
68. Harrison S. *Harrison's*. Mc Graw Hill Education; 2013.
69. KlikDokter TC. Alzheimer pada Lansia. Kemenkes. Published 2025. Accessed November 17, 2025. https://ayosehat.kemkes.go.id/
70. Schneider LS. Pharmacological aspects. Published online 1975:111-128.
71. Schneider LS. Alzheimer Disease Pharmacologic Treatment and Treatment Research. Published online 2013:339-357.
72. Schneider LS. Alzheimer ' s and Dementia Guidelines and Tables. 2023;53(2):8-65. doi:10.1002/alz.13016.P
73. Stazi M, Wirths O. Chronic Memantine Treatment Ameliorates Behavioral Deficits , Neuron Loss , and Impaired Neurogenesis in a Model of Alzheimer ' s Disease. Published online 2021:204-216.
74. Alamri KNH, Posangi J, Nangoy E. Perbandingan Efektivitas Penggunaan Donepezil dan Memantine Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif pada Penyakit Alzheimer. 2021;13(28):218-226.
75. Dyck CH Van. Memantine : efficacy and safety in mild-to- severe Alzheimer ' s disease. Published online 2007:245-258.
76. Avgerinos KI, Ferrucci L, Kapogiannis D, Section S. HHS Public Access. Published online 2022. doi:10.1016/j.arr.2021.101339.Effects
77. Rudge AEGP. Amyloid antibody therapy for early - stage Alzheimer ' s disease : a critical review of three recent trials. *J Neurol*. 2024;271(5):2914-2916. doi:10.1007/s00415-024-12361-w

78. Alkhalifa AE, Mokhlf A Al, Ali H, Al-ghraiybah NF. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for Alzheimer ' s Disease : Evidence , ARIA Risk , and Precision Patient Selection. 2025;1:1-26.
79. Kane M. Lecanemab Therapy and APOE Genotype Drug : Lecanemab. 2024;(Md):1-15.
80. Comments I. Donanemab Donanemab. Published online 2024.
81. Warning B. Full Prescribing Information Warning : Amyloid Related Imaging Abnormalities. Published online 2023.
82. Moss DE, Perez RG. Anti-Neurodegenerative Benefits of Acetylcholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease: Nexus of Cholinergic and Nerve Growth Factor Dysfunction. *Curr Alzheimer Res*. 2021;18(13):1010-1022. doi:10.2174/1567205018666211215150547
83. Kuns B, Rosani A, Patel P et al. Memantine. *StatPearls Publ*. Published online 2024. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/?utm_source=chatgpt.com
84. Berg-weger M, Stewart DB. Non-Pharmacologic Interventions for Persons with Dementia. 2017;(April):116-119.
85. Spector A, Stoner CR, Chandra M, et al. Mixed methods implementation research of cognitive stimulation therapy (CST) for dementia in low and middle-income countries : study protocol for Brazil , India and Tanzania (CST- International). Published online 2019:1-9. doi:10.1136/bmjopen-2019-030933
86. Barry DN, Maguire EA. Remote Memory and the Hippocampus : A Constructive Critique. *Trends Cogn Sci*. 2018;xx:1-15. doi:10.1016/j.tics.2018.11.005
87. Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, Rattray B, Northey JM. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50 : a systematic review with meta-analysis. 2018;(3):154-160. doi:10.1136/bjsports-2016-096587
88. Behfar Q, Richter N, Kural M, et al. Improved connectivity and cognition due to cognitive stimulation in Alzheimer ' s disease. 2023;(August):1-19.

doi:10.3389/fnagi.2023.1140975

89. Press AIN. Music and dementia. Published online 2015. doi:10.1016/bs.pbr.2014.11.028
90. Hewady PM, El-Fatah AESA, El-Baradey HF, ... Comparative Study Between Irisin and Donepezil (Anticholinesterase) on Cognitive Functions in Cases of Scopolamine Induced Alzheimer's Disease: Like Condition …. *Int J …*. https://www.neliti.com/publications/430177/comparative-study-between-irisin-and-donepezil-anticholinesterase-on-cognitive-f
91. Yang H, Zhang J, Cheng J. Effects of donepezil on the amplitude of low-frequency fluctuations in the brain of patients with Alzheimer's disease: evidence from resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*. 2021;32(11):907-912. doi:10.1097/WNR.0000000000001659
92. Qiao O, Zhang X, Zhang Y, et al. Cerebralcare Granule® enhances memantine hydrochloride efficacy in APP/PS1 mice by ameliorating amyloid pathology and cognitive functions. *Chin Med*. 2021;16(1):47. doi:10.1186/s13020-021-00456-9
93. Özsoy Ş, Çakir Z, Akçay E, Gevrek F. Effects of thymoquinone and memantine alone and in combination on memory and hippocampal morphology in rats with streptozotocin-induced Alzheimer's disease. *Turkish J Med Sci*. 2023;53(4):894-901. doi:10.55730/1300-0144.5653
94. Elbeltagy M, Atieh DA, Abdin BH, S-Yasin KA, ... Memantine improves memory and hippocampal proliferation in adult male rats. *Folia …*. Published online 2021. https://www.termedia.pl/Memantine-improves-memory-and-hippocampal-proliferation-r-nin-adult-male-rats,20,44643,0,1.html
95. Chen SF, Cheng WJ, Chao CC, Kuo CH, ... Baseline-Dependent Effect of Memantine on Working Memory in Male Rats: The Role of Glutamate Nmda Receptor Subunits and Camkii Signaling. *Available SSRN …*. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4911116
96. Li P, Xu J, Gu H, Peng H, Yin Y, Zhuang J. Memantine ameliorates cognitive deficit in AD mice via enhancement of entorhinal-CA1 projection. *BMC Neurosci*. 2021;22(1):41. doi:10.1186/s12868-021-00647-

y

97. Hewady PM. Comparative study between irisin and donepezil (Anticholinesterase) on cognitive functions in FDVHV RI VFRSRODPLQH LQGXFHG $ O] KHLPHU · V disease : Like condition in male albino rats. 2022;6(May):8442-8458.
98. Yu F, Vock DM, Zhang L, et al. Cognitive Effects of Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(1):233-244. doi:10.3233/JAD-201100
99. Angiolillo A, Leccese D, Ciccotelli S, Cesare G Di, ... Effects of Nordic walking in Alzheimer's disease: A single-blind randomized controlled clinical trial. *Heliyon*. Published online 2023. https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(23)03072-4
100. Mohseni I, Peeri M, Azarbayjani MA, et al. Original Article: Improvement of Learning and Memory Deficits With Aerobic Training and Donepezil Co-therapy in Amyloid-β beta-injected Male Rats Through the CREB and BDNF Signaling Pathway. 2020;6(3):181-190.
101. Garcia GP, Bicak M, Buros J, et al. Beneficial e ects of physical exercise and an orally active mGluR / antagonist pro-drug on neurogenesis and behavior in an Alzheimer ' s amyloidosis model. (iii).
102. Juan C, Gallego-mellado M, Garc J. Comparative Efficacy of Active Group Music Intervention versus Group Music Listening in Alzheimer ' s Disease. Published online 2021.
103. Therapy CS. brain sciences Changes in Default Mode Network Connectivity in Resting-State fMRI in People with Mild Dementia Receiving Cognitive Stimulation Therapy. Published online 2021.
104. Qiao O, Zhang X, Zhang Y, et al. *Cerebralcare Granule*. scholar.archive.org; 2021. doi:10.1186/s13020-021-00456-9
105. Mohseni I, Peeri M, ... Improvement of Learning and Memory Deficits With Aerobic Training and Donepezil Co-therapy in Amyloid-β beta-injected Male Rats Through the CREB and BDNF …. *Pharm …*. Published online 2020. https://publish.kne-publishing.com/index.php/PBR/article/view/4644

LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Persetujuan Pembimbing Seminar Proposal

MAJELIS PENDIDIKAN, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.20
Fax. (061) 7363488 Website : fk@umsu@ac.id

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَٰنِ الرَّحِيمِ

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : **Adelia Kholijah Sirait**

NPM : **2208260169**

Prodi/Bagian : **Pendidikan Dokter**

Judul Skripsi : ***Systematic Riview*: Faktor-Faktor yang Meningkatkan Neuroplastisitas Pasien Alzheimer Tinjauan Terapi Farmakologis dan Non-Farmakologis**

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 06 Agustus 2025

Pembimbing,

(Dr. Emni Purwoningsih S.Pd M.Kes)
NIDN: 0105048103

Lampiran 2. Halaman pengesahan Proposal Penelitian

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu@ac.id

HALAMAN PENGESAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَٰنِ الرَّحِيمِ

Skripsi ini diajukan oleh

Nama	: ADELIA KHOLIJAH SIRAIT
NPM	: 2208260169
Judul	:SYSTEMATIC REVIEW: FAKTOR-FAKTOR YANG MENINGKATKAN NEUROPLASTISITAS PASIEN ALZHEIMER TINJAUAN TERAPI FARMAKOLOGIS DAN NON-FARMAKOLOGIS

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing

(Dr. Emni Purwoningsih S.Pd, M.Kes)

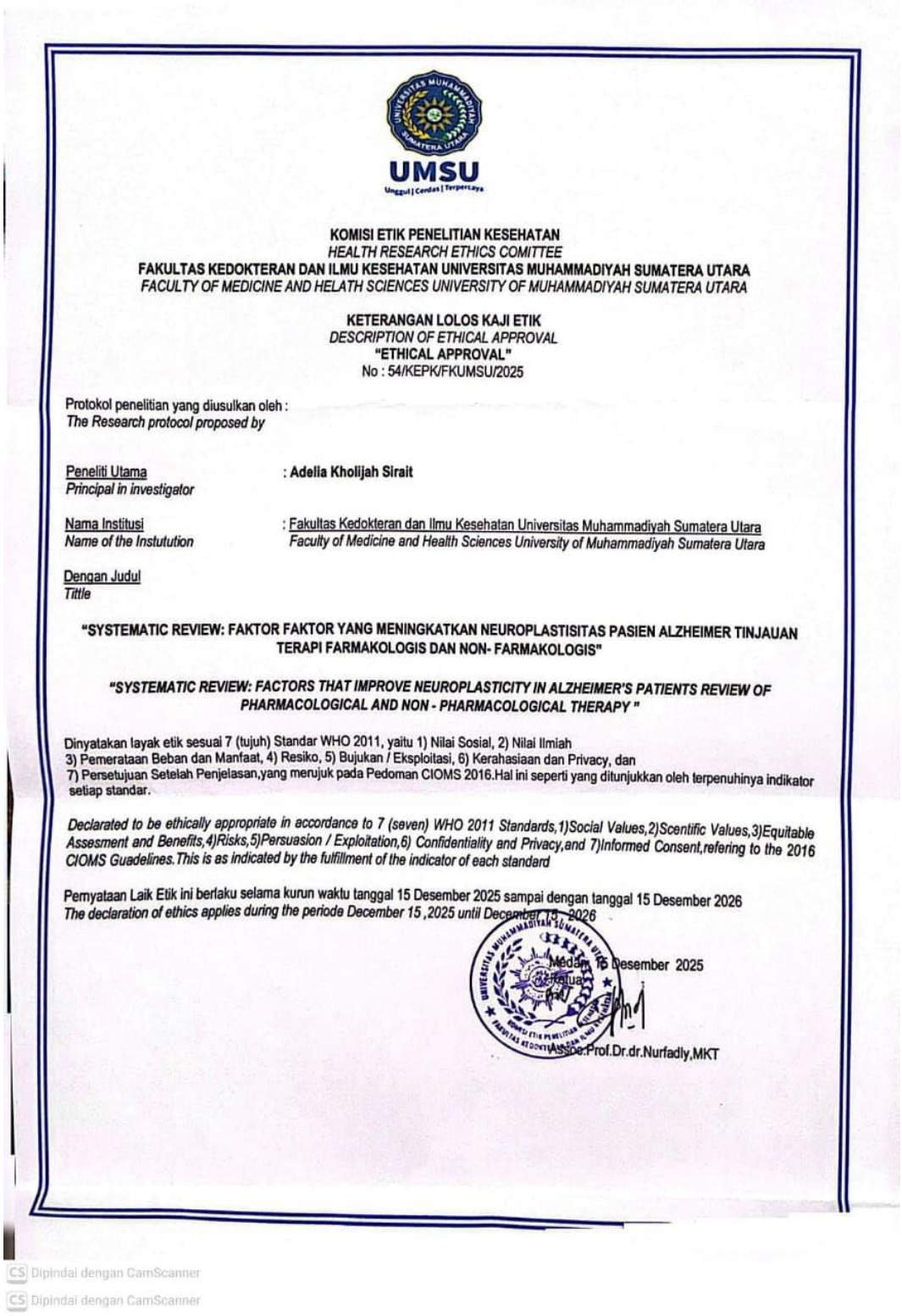
Penguji 1	Penguji 2
(dr. Anita Surya, M.Ked(Neu), Sp.S)	(Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA)., Sp.PA)

Ditetapkan di : Medan
Tanggal : 18 November 2025

Dipindai dengan CamScanner

Dipindai dengan CamScanner

Lampiran 3. Lembar kode etik penelitian



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE AND HELATH SCIENCES UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 54/KEPK/FKUMSU/2025

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : **Adelia Kholijah Sirait**
Principal in investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Instutution *Faculty of Medicine and Health Sciences University of Muhammadiyah Sumatera Utara*

Dengan Judul
Tittle

"SYSTEMATIC REVIEW: FAKTOR FAKTOR YANG MENINGKATKAN NEUROPLASTISITAS PASIEN ALZHEIMER TINJAUAN TERAPI FARMAKOLOGIS DAN NON- FARMAKOLOGIS"

"SYSTEMATIC REVIEW: FACTORS THAT IMPROVE NEUROPLASTICITY IN ALZHEIMER'S PATIENTS REVIEW OF PHARMACOLOGICAL AND NON - PHARMACOLOGICAL THERAPY "

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
7) Persetujuan Setelah Penjelasan,yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016.Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declarated to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards,1)Social Values,2)Scentific Values,3)Equitable Assesment and Benefits,4)Risks,5)Persuasion / Exploitation,6) Confidentiality and Privacy,and 7)Informed Consent,refering to the 2016 CIOMS Guadelines.This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

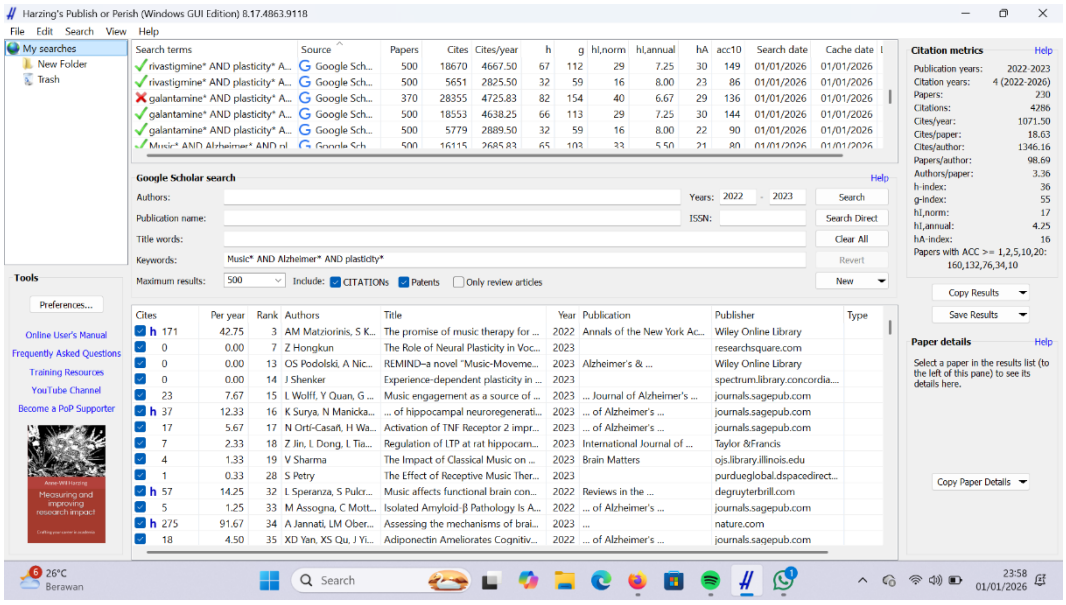
Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 15 Desember 2025 sampai dengan tanggal 15 Desember 2026
The declaration of ethics applies during the periode December 15 ,2025 until December 15 , 2026

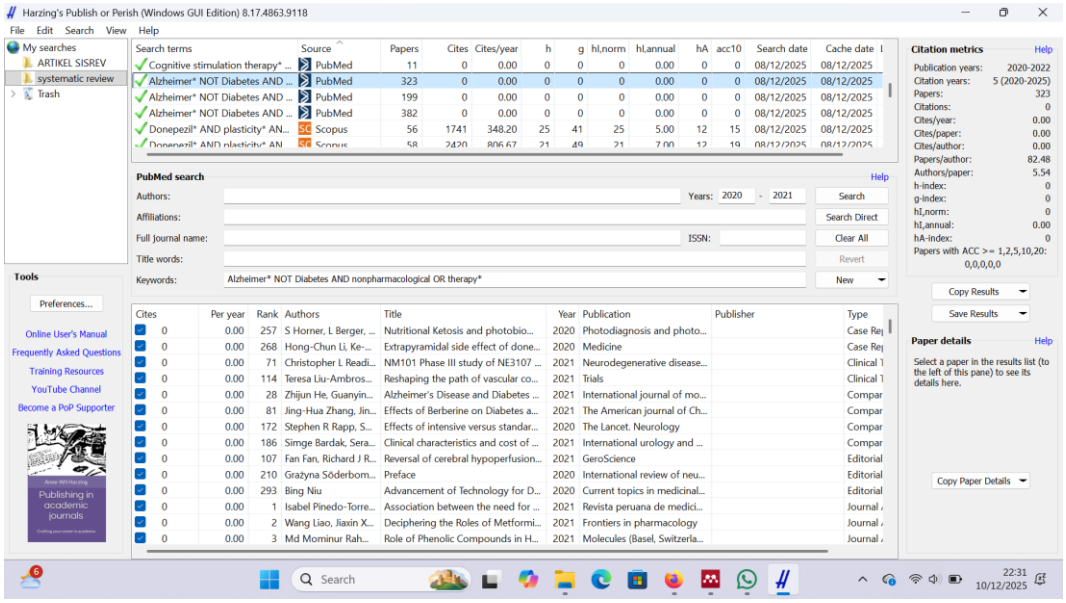
Medan, 15 Desember 2025
Ketua

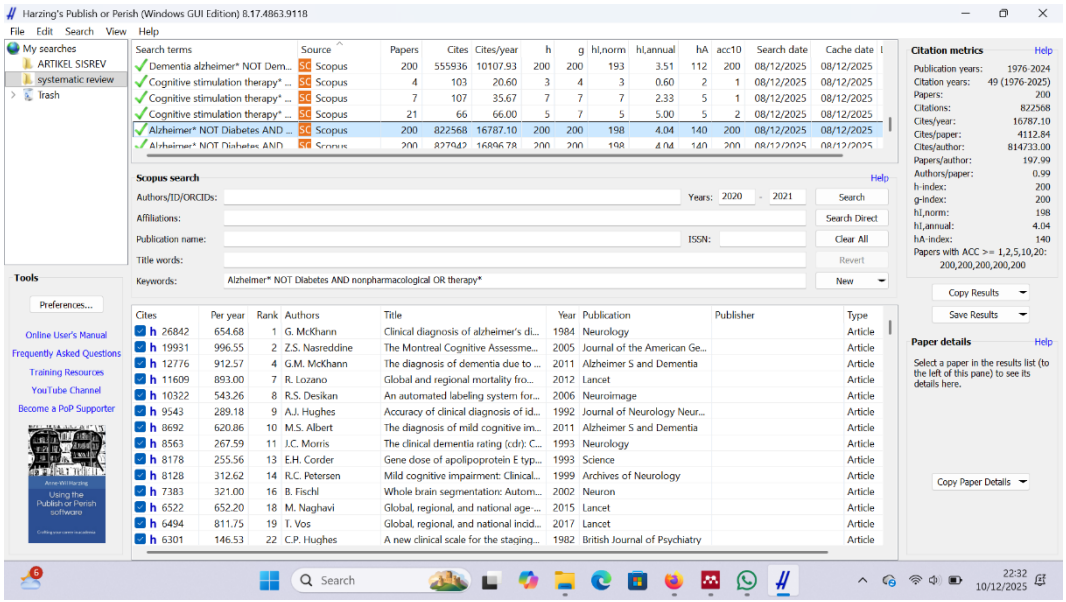
Assoc.Prof.Dr.dr.Nurfadly,MKT

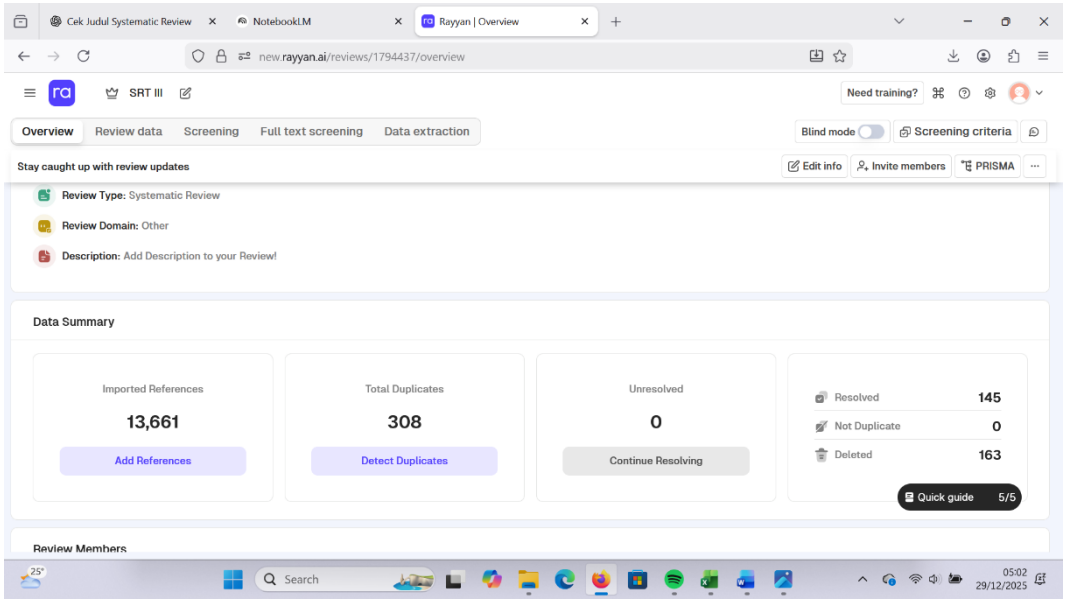
Dipindai dengan CamScanner
Dipindai dengan CamScanner

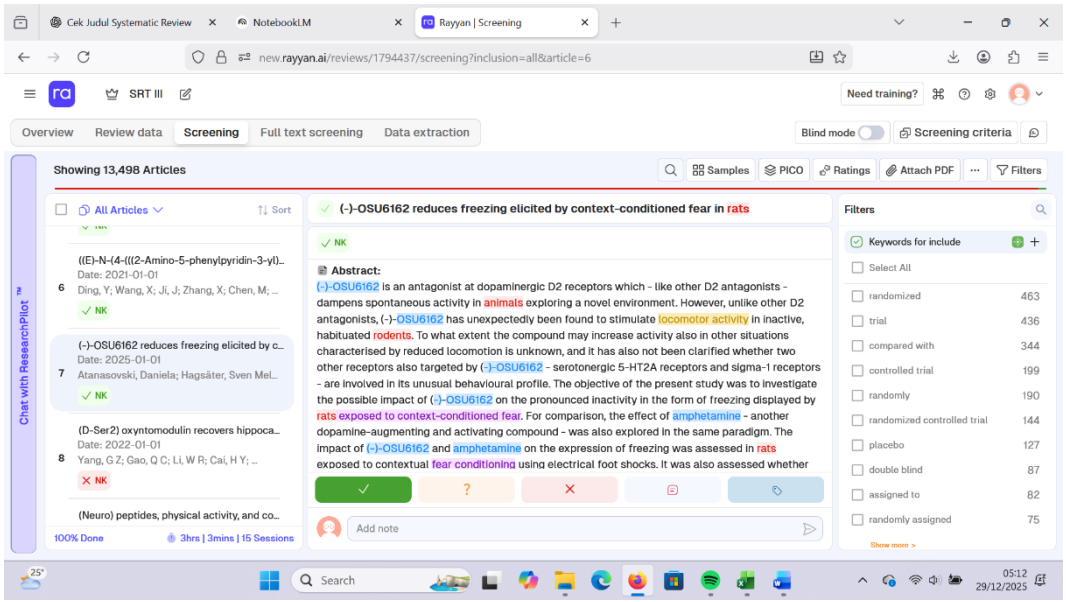
Lampiran 4. Dokumentasi penelitian

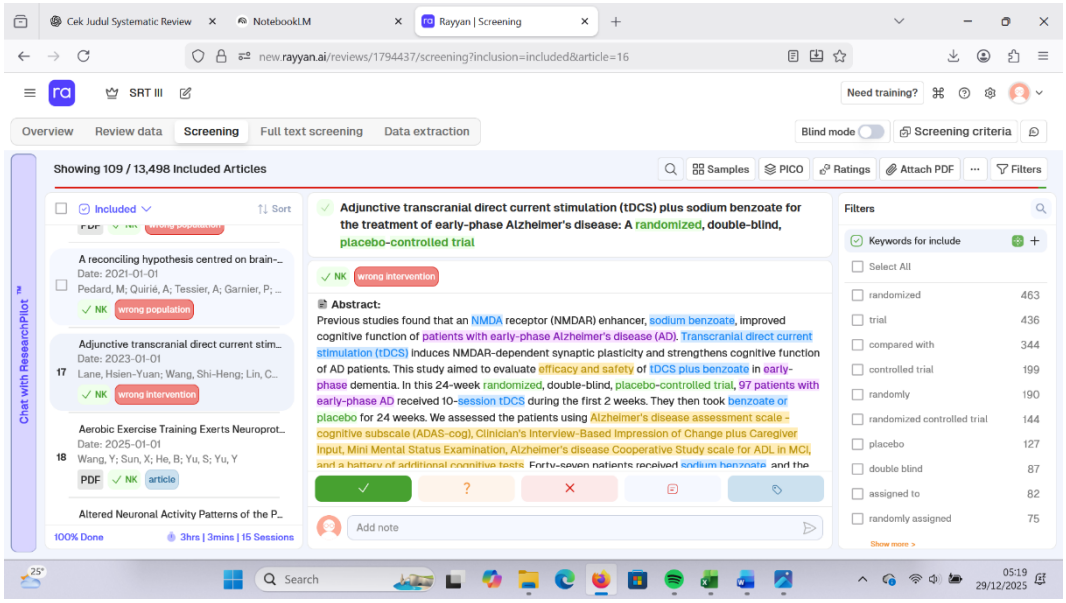


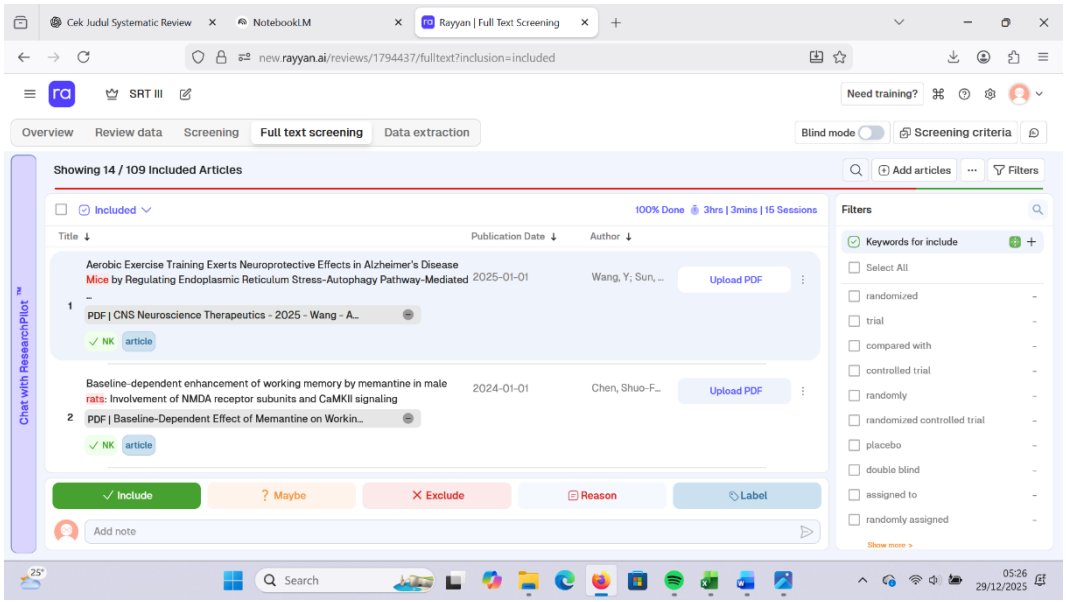



Harzing's Publish or Perish (Windows GUI Edition) 8.17.4863.9118
File Edit Search View Help
My searches
ARTIKEL SISREV
systematic review
Trash
Search terms | Source | Papers | Cites | Cites/year | h | g | hI,norm | hI,annual | hA | acc10 | Search date | Cache date
Dementia alzheimer* NOT Dem... Scopus 200 555936 10107.93 200 200 193 3.51 112 200 08/12/2025 08/12/2025
Cognitive stimulation therapy* ... Scopus 4 103 20.60 3 4 3 0.60 2 1 08/12/2025 08/12/2025
Cognitive stimulation therapy* ... Scopus 7 107 35.67 7 7 7 2.33 5 1 08/12/2025 08/12/2025
Cognitive stimulation therapy* ... Scopus 21 66 66.00 5 7 5 5.00 5 2 08/12/2025 08/12/2025
Alzheimer* NOT Diabetes AND ... Scopus 200 822568 16787.10 200 200 198 4.04 140 200 08/12/2025 08/12/2025
Scopus search
Authors/ID/ORCIDs:
Years: 2020 - 2021
Search
Affiliations:
Search Direct
Publication name:
ISSN:
Clear All
Title words:
Revert
Keywords: Alzheimer* NOT Diabetes AND nonpharmacological OR therapy*
New
Tools
Preferences...
Online User's Manual
Frequently Asked Questions
Training Resources
YouTube Channel
Become a PoP Supporter
Cites | Per year | Rank | Authors | Title | Year | Publication | Publisher | Type
h 26842 654.68 1 G. McKhann Clinical diagnosis of alzheimer's di... 1984 Neurology Article
h 19931 996.55 2 Z.S. Nasreddine The Montreal Cognitive Assessme... 2005 Journal of the American Ge... Article
h 12776 912.57 4 G.M. McKhann The diagnosis of dementia due to ... 2011 Alzheimer S and Dementia Article
h 11609 893.00 7 R. Lozano Global and regional mortality fro... 2012 Lancet Article
h 10322 543.26 8 R.S. Desikan An automated labeling system for... 2006 Neuroimage Article
h 9543 289.18 9 A.J. Hughes Accuracy of clinical diagnosis of id... 1992 Journal of Neurology Neur... Article
h 8692 620.86 10 M.S. Albert The diagnosis of mild cognitive im... 2011 Alzheimer S and Dementia Article
h 8563 267.59 11 J.C. Morris The clinical dementia rating (cdr): C... 1993 Neurology Article
h 8178 255.56 13 E.H. Corder Gene dose of apolipoprotein E typ... 1993 Science Article
h 8128 312.62 14 R.C. Petersen Mild cognitive impairment: Clinical... 1999 Archives of Neurology Article
h 7383 321.00 16 B. Fischl Whole brain segmentation: Autom... 2002 Neuron Article
h 6522 652.20 18 M. Naghavi Global, regional, and national age-... 2015 Lancet Article
h 6494 811.75 19 T. Vos Global, regional, and national incid... 2017 Lancet Article
h 6301 146.53 22 C.P. Hughes A new clinical scale for the staging... 1982 British Journal of Psychiatry Article
Citation metrics
Publication years: 1976-2024
Citation years: 49 (1976-2025)
Papers: 200
Citations: 822568
Cites/year: 16787.10
Cites/paper: 4112.84
Cites/author: 814733.00
Papers/author: 197.99
Authors/paper: 0.99
h-index: 200
g-index: 200
hI,norm: 198
hI,annual: 4.04
hA-index: 140
Papers with ACC >= 1,2,5,10,20: 200,200,200,200,200
Copy Results
Save Results
Paper details
Select a paper in the results list (to the left of this pane) to see its details here.
Copy Paper Details
Search
22:32
10/12/2025


Cek Judul Systematic Review
NotebookLM
Rayyan | Overview
new.rayyan.ai/reviews/1794437/overview
SRT III
Need training?
Overview
Review data
Screening
Full text screening
Data extraction
Blind mode
Screening criteria
Stay caught up with review updates
Edit info
Invite members
PRISMA
Review Type: Systematic Review
Review Domain: Other
Description: Add Description to your Review!
Data Summary
Imported References
13,661
Add References
Total Duplicates
308
Detect Duplicates
Unresolved
0
Continue Resolving
Resolved 145
Not Duplicate 0
Deleted 163
Quick guide 5/5
Review Members
Search
05:02
29/12/2025


Cek Judul Systematic Review
NotebookLM
Rayyan | Screening
new.rayyan.ai/reviews/1794437/screening?inclusion=all&article=6
SRT III
Need training?
Overview
Review data
Screening
Full text screening
Data extraction
Blind mode
Screening criteria
Showing 13,498 Articles
Samples
PICO
Ratings
Attach PDF
Filters
All Articles
Sort
(-)-OSU6162 reduces freezing elicited by context-conditioned fear in rats
Abstract:
(-)-OSU6162 is an antagonist at dopaminergic D2 receptors which - like other D2 antagonists - dampens spontaneous activity in animals exploring a novel environment. However, unlike other D2 antagonists, (-)-OSU6162 has unexpectedly been found to stimulate locomotor activity in inactive, habituated rodents. To what extent the compound may increase activity also in other situations characterised by reduced locomotion is unknown, and it has also not been clarified whether two other receptors also targeted by (-)-OSU6162 - serotonergic 5-HT2A receptors and sigma-1 receptors - are involved in its unusual behavioural profile. The objective of the present study was to investigate the possible impact of (-)-OSU6162 on the pronounced inactivity in the form of freezing displayed by rats exposed to context-conditioned fear. For comparison, the effect of amphetamine - another dopamine-augmenting and activating compound - was also explored in the same paradigm. The impact of (-)-OSU6162 and amphetamine on the expression of freezing was assessed in rats exposed to contextual fear conditioning using electrical foot shocks. It was also assessed whether
Add note
Filters
Keywords for include
Select All
randomized 463
trial 436
compared with 344
controlled trial 199
randomly 190
randomized controlled trial 144
placebo 127
double blind 87
assigned to 82
randomly assigned 75
Show more >
Chat with ResearchPilot
100% Done
3hrs | 3mins | 15 Sessions
Search
05:12
29/12/2025


Cek Judul Systematic Review
NotebookLM
Rayyan | Screening
new.rayyan.ai/reviews/1794437/screening?inclusion=included&article=16
SRT III
Need training?
Overview
Review data
Screening
Full text screening
Data extraction
Blind mode
Screening criteria
Showing 109 / 13,498 Included Articles
Samples
PICO
Ratings
Attach PDF
Filters
Included
Sort
Adjunctive transcranial direct current stimulation (tDCS) plus sodium benzoate for the treatment of early-phase Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial
wrong intervention
Abstract:
Previous studies found that an NMDA receptor (NMDAR) enhancer, sodium benzoate, improved cognitive function of patients with early-phase Alzheimer's disease (AD). Transcranial direct current stimulation (tDCS) induces NMDAR-dependent synaptic plasticity and strengthens cognitive function of AD patients. This study aimed to evaluate efficacy and safety of tDCS plus benzoate in early-phase dementia. In this 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 97 patients with early-phase AD received 10-session tDCS during the first 2 weeks. They then took benzoate or placebo for 24 weeks. We assessed the patients using Alzheimer's disease assessment scale - cognitive subscale (ADAS-cog), Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input, Mini Mental Status Examination, Alzheimer's disease Cooperative Study scale for ADL in MCI, and a battery of additional cognitive tests. Forty-seven patients received sodium benzoate, and the
Add note
Filters
Keywords for include
Select All
randomized 463
trial 436
compared with 344
controlled trial 199
randomly 190
randomized controlled trial 144
placebo 127
double blind 87
assigned to 82
randomly assigned 75
Show more >
Chat with ResearchPilot
100% Done
3hrs | 3mins | 15 Sessions
Search
05:19
29/12/2025



RISIKO BIAS

STUDI FARMAKOLOGIS

1. Memantine ameliorates cognitive deficit in AD mice via enhancement of entorhinal–CA1 projection

Jenis Studi: Eksperimental hewan (in vivo)
Alat Penilaian: SYRCLE's RoB tool for animal studies

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
Selection Bias	Apakah alokasi hewan ke kelompok dilakukan secara random?	Rendah	Dinyatakan bahwa hewan diacak ke kelompok ("mice in every group were age-matched and gender-matched").
Selection Bias	Apakah alokasi disembunyikan sebelum hewan ditetapkan?	Rendah	Meskipun tidak disebutkan secara eksplisit, prosedur standar umumnya melibatkan alokasi tersembunyi.
Performance Bias	Apakah baseline karakteristik kelompok setara?	Rendah	Dinyatakan "age-matched and gender-matched" dan tidak ada perbedaan signifikan dalam kecepatan berenang antar kelompok.
Performance Bias	Apakah hewan dibutakan terhadap intervensi?	Tinggi	Tidak disebutkan bahwa hewan dibutakan terhadap pemberian memantin atau saline.
Performance Bias	Apakah peneliti yang menangani hewan dibutakan?	Tidak Jelas	Disebutkan bahwa eksperimen dilakukan secara blinded untuk genotipe dan perlakuan ("The experimenter was blinded to the genotypes and treatments").
Performance Bias	Apakah kondisi pemeliharaan (housing & handling) sama?	Rendah	Semua hewan dipelihara dalam kondisi yang sama (siklus cahaya, suhu, kelembapan).
Detection Bias	Apakah penilai hasil pengukuran dibutakan?	Rendah	Analisis perilaku (MWM) dan elektrofisiologi dilakukan dengan perangkat lunak atau oleh peneliti yang dibutakan.

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
Attrition Bias	Apakah drop-out hewan dilaporkan lengkap?	Rendah	Tidak ada laporan hewan yang dikeluarkan dari analisis; semua hewan digunakan hingga akhir studi.
Other Bias	Apakah model hewan yang digunakan valid?	Rendah	Menggunakan model APP/PS1 yang sudah divalidasi sebagai model Alzheimer.
Reporting Bias	Apakah semua hasil dilaporkan?	Rendah	Semua outcome yang direncanakan (perilaku, LTP, densitas spine, PPR) dilaporkan dengan lengkap.
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**TINGGI**		

2. Baseline-dependent effect of memantine on working memory in male rats: the role of glutamate NMDA receptor subunits and CaMKII signaling

Jenis Studi: Eksperimental hewan (in vivo)
Alat Penilaian: SYRCLE's RoB tool for animal studies

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
Selection Bias	Apakah alokasi hewan ke kelompok dilakukan secara random?	Rendah	Disebutkan bahwa "Administration of these doses was randomized among subjects." (Halaman 9).
Selection Bias	Apakah alokasi disembunyikan sebelum hewan ditetapkan?	Tidak Jelas	Tidak disebutkan secara eksplisit. Prosedur randomisasi disebut, tetapi tidak dijelaskan apakah proses alokasinya tersembunyi.
Performance Bias	Apakah baseline karakteristik kelompok setara?	Rendah	Subjek adalah "male Wistar rats" dengan berat dan kondisi pemeliharaan yang sama. Baseline performa dipisah secara post-hoc berdasarkan median split.
Performance Bias	Apakah hewan dibutakan terhadap intervensi?	Tinggi	Tidak disebutkan bahwa hewan dibutakan terhadap pemberian memantin atau saline.
Performance Bias	Apakah peneliti yang menangani hewan dibutakan?	Tidak Jelas	Tidak ada pernyataan eksplisit bahwa peneliti yang melakukan pemberian obat, pengujian perilaku, dan perawatan hewan dibutakan terhadap kelompok.
Performance Bias	Apakah kondisi pemeliharaan (housing & handling) sama?	Rendah	Semua hewan dipelihara dalam kondisi yang sama ("temperature- and humidity-controlled environment under a 12hr/12hr light-dark cycle").
Detection Bias	Apakah penilai hasil pengukuran dibutakan?	Tidak Jelas	Tidak disebutkan secara eksplisit apakah penilai hasil pengukuran perilaku (analisis data T-maze) dibutakan terhadap kelompok.
Attrition Bias	Apakah drop-out hewan dilaporkan lengkap?	Rendah	Tidak disebutkan adanya hewan yang dikeluarkan atau mati selama eksperimen. Jumlah subjek konsisten dari awal hingga akhir.

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
Other Bias	Apakah model hewan yang digunakan valid?	Rendah	Menggunakan tikus sehat (normal) untuk mempelajari efek kognitif memantin, yang merupakan pertanyaan penelitian yang valid.
Reporting Bias	Apakah semua hasil dilaporkan?	Rendah	Semua outcome yang direncanakan (performansi T-maze, ekspresi protein di 5 area otak) dilaporkan dengan lengkap.
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**TINGGI**		

3. Cerebralcare Granule® enhances memantine hydrochloride efficacy in APP/PS1 mice by ameliorating amyloid pathology and cognitive functions

Jenis Studi: Eksperimental hewan (in vivo)
Alat Penilaian: SYRCLE's RoB tool for animal studies

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
Selection Bias	Apakah alokasi hewan ke kelompok dilakukan secara random?	Rendah	Dinyatakan bahwa tikus secara acak dibagi ke dalam 5 kelompok: "The mice were randomly divided into five groups" (halaman 4).
Selection Bias	Apakah alokasi disembunyikan sebelum hewan ditetapkan?	Tidak Jelas	Tidak ada informasi mengenai alokasi tersembunyi (concealment of allocation).
Performance Bias	Apakah baseline karakteristik kelompok setara?	Rendah	Semua tikus adalah "male C57BL/6j" dan "APP/PS1 mice" berusia 6 bulan. Tidak ada indikasi perbedaan baseline.
Performance Bias	Apakah hewan dibutakan terhadap intervensi?	Tinggi	Tidak disebutkan bahwa hewan dibutakan terhadap pemberian obat atau saline.
Performance Bias	Apakah peneliti yang menangani hewan dibutakan?	Tidak Jelas	Tidak ada pernyataan eksplisit mengenai blinding peneliti yang melakukan pemberian obat atau pengujian perilaku.
Performance Bias	Apakah kondisi pemeliharaan (housing & handling) sama?	Rendah	Semua tikus dipelihara dalam kondisi yang sama ("standard cages at 23±2°C under 12h/12h light/dark conditions").
Detection Bias	Apakah penilai hasil pengukuran dibutakan?	Tidak Jelas	Tidak disebutkan apakah penilai hasil pengukuran perilaku (MWM, OFT) atau analisis histologis/biokimia dibutakan terhadap identitas kelompok.
Attrition Bias	Apakah drop-out hewan dilaporkan lengkap?	Rendah	Tidak ada laporan hewan yang dikeluarkan atau mati selama penelitian. Jumlah sampel konsisten (n=10 per kelompok).
Other Bias	Apakah model hewan yang digunakan valid?	Rendah	Menggunakan model APP/PS1 yang sudah divalidasi sebagai model Alzheimer.
Reporting Bias	Apakah semua hasil dilaporkan?	Rendah	Semua outcome yang direncanakan (perilaku, patologi, biomarker, inflamasi, stres oksidatif,

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
			fungsi hati) dilaporkan dengan lengkap.
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**TINGGI**		

4. Comparative study between irisin and donepezil on cognitive functions in scopolamine induced Alzheimer's disease: Like condition in male albino rats

Jenis Studi: Eksperimental hewan (in vivo)
Alat Penilaian: SYRCLE's RoB tool for animal studies

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
Selection Bias	Apakah alokasi hewan ke kelompok dilakukan secara random?	Rendah	Dinyatakan bahwa hewan secara acak dibagi ke dalam 5 kelompok: "the animals were randomly separated into five different groups" (halaman 3).
Selection Bias	Apakah alokasi disembunyikan sebelum hewan ditetapkan?	Tidak Jelas	Tidak ada informasi mengenai concealment of allocation.
Performance Bias	Apakah baseline karakteristik kelompok setara?	Rendah	Semua tikus adalah "male albino rats" dengan berat 150-200 g dan diet standar yang sama.
Performance Bias	Apakah hewan dibutakan terhadap intervensi?	Tinggi	Tidak disebutkan bahwa hewan dibutakan terhadap pemberian obat (scopolamine, donepezil, irisin) atau saline.
Performance Bias	Apakah peneliti yang menangani hewan dibutakan?	Tidak Jelas	Tidak ada pernyataan eksplisit mengenai blinding peneliti yang melakukan pemberian obat, pengujian perilaku, atau analisis sampel.
Performance Bias	Apakah kondisi pemeliharaan (housing & handling) sama?	Rendah	Semua tikus dipelihara dalam kondisi yang sama ("separate cages", "room temperature", "12-hour light/dark cycles").
Detection Bias	Apakah penilai hasil pengukuran dibutakan?	Tidak Jelas	Tidak disebutkan apakah penilai hasil pengukuran perilaku (passive avoidance test, T-maze) atau analisis biokimia (ELISA) dibutakan terhadap identitas kelompok.
Attrition Bias	Apakah drop-out hewan dilaporkan lengkap?	Rendah	Tidak ada laporan hewan yang dikeluarkan atau mati selama penelitian. Jumlah sampel tetap 10 per kelompok.
Other Bias	Apakah model hewan yang digunakan valid?	Rendah	Menggunakan model skopolamin yang diterima untuk induksi defisit kognitif mirip Alzheimer pada tikus.
Reporting Bias	Apakah semua hasil dilaporkan?	Rendah	Semua outcome yang diukur (BDNF, TNF-α, AChE, parameter perilaku) dilaporkan dalam tabel hasil.
RISIKO BIAS	**TINGGI**		

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
KESELURUHAN			

5. Effects of donepezil on the amplitude of low-frequency fluctuations in the brain of patients with Alzheimer's disease: evidence from resting-state functional magnetic resonance imaging

Jenis Studi: Klinis (pre-post study tanpa kontrol paralel)
Alat Penilaian: Adaptasi SYRCLE untuk studi klinis non-randomized

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
Bias Seleksi	Apakah partisipan direkrut secara prospektif dan jelas?	Rendah	Partisipan direkrut secara prospektif, dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang jelas.
Bias Seleksi	Apakah ada kelompok kontrol yang sesuai?	Rendah	Ada kelompok kontrol sehat yang dipasangkan berdasarkan usia, jenis kelamin, dan pendidikan.
Bias Kinerja	Apakah partisipan dibutakan terhadap intervensi?	Tinggi	Partisipan (pasien) dan pemberi intervensi (klinisi) tidak dibutakan terhadap pemberian donepezil (obat aktif vs plasebo).
Bias Kinerja	Apakah peneliti yang menangani partisipan dibutakan?	Tidak Jelas	Tidak disebutkan apakah peneliti yang melakukan penilaian klinis (MMSE, ADAS-cog) dibutakan terhadap status pengobatan.
Bias Deteksi	Apakah penilai outcome (asesor klinis, analis fMRI) dibutakan?	Tidak Jelas	Tidak disebutkan apakah penilai outcome klinis atau analis data fMRI dibutakan terhadap status kelompok atau waktu pengukuran.
Bias Attrition	Apakah drop-out atau missing data dilaporkan lengkap?	Rendah	Semua 11 pasien menyelesaikan studi tanpa drop-out yang dilaporkan. Data lengkap untuk analisis.
Bias Pelaporan	Apakah semua outcome yang direncanakan dilaporkan?	Rendah	Semua outcome yang disebutkan (MMSE, ADAS-cog, CDR, NPI, ADL, ALFF) dilaporkan secara lengkap.
Bias Lainnya	Apakah ada potensi confounding yang tidak dikontrol?	Sedang	Faktor seperti penyakit penyerta, obat lain, atau variasi dosis tidak dikontrol secara statistik. Sampel kecil (n=11) juga meningkatkan risiko bias.
Bias Pengukuran	Apakah alat ukur (fMRI, skala klinis) valid dan reliabel?	Rendah	MRI menggunakan protokol standar, skala klinis (MMSE, ADAS-cog) telah divalidasi secara luas.
Bias Analisis	Apakah analisis statistik sesuai dan koreksi untuk multiple comparison dilakukan?	Sedang	Analisis statistik dasar (paired t-test, korelasi Pearson) digunakan, namun tanpa koreksi untuk multiple comparisons, meningkatkan risiko false positive.
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**TINGGI**		

6. Effects of thymoquinone and memantine alone and in combination on memory and hippocampal morphology in rats with streptozotocin-induced Alzheimer's disease

Jenis Studi: Eksperimental hewan
Alat Penilaian: SYRCLE's Risk of Bias Tool for Animal Studies

Domain	**Pertanyaan**	**Penilaian**	**Komentar/Alasan**
Bias Seleksi	Apakah hewan dialokasikan secara acak ke kelompok?	Tidak Jelas	Tidak disebutkan apakah hewan dialokasikan secara acak setelah induksi model.
Bias Seleksi	Apakah baseline karakteristik kelompok sebanding?	Rendah	Semua kelompok menerima induksi STZ yang sama dan kondisi perumahan identik.
Bias Kinerja	Apakah peneliti dibutakan selama pemberian intervensi?	Tinggi	Tidak disebutkan bahwa peneliti yang memberikan TQ/MEM atau NaCl dibutakan terhadap identitas kelompok.
Bias Deteksi	Apakah penilai outcome (histologi, PAL) dibutakan?	Rendah	Disebutkan "The histologist was blind to groups when scoring the samples."
Bias Attrition	Apakah ada hewan yang dikeluarkan dari analisis?	Rendah	Tidak disebutkan adanya hewan yang drop-out atau dikeluarkan setelah alokasi.
Bias Pelaporan	Apakah semua outcome yang direncanakan dilaporkan?	Sedang	Outcome utama (PAL, histologi) dilaporkan, tetapi tidak ada data molekuler/biokimia yang mendukung mekanisme antioksidan/antiinflamasi.
Bias Lainnya	Apakah ada potensi confounding yang tidak dikontrol?	Sedang	Hanya tikus jantan yang digunakan, sehingga hasil tidak dapat digeneralisasi ke betina.
Bias Pengukuran	Apakah metode pengukuran outcome valid dan reliabel?	Rendah	PAL dan pewarnaan H&E adalah metode standar dalam penelitian perilaku dan histologi.
Bias Analisis	Apakah analisis statistik sesuai dan tepat?	Rendah	Menggunakan ANOVA satu arah dan post-hoc Tukey, yang sesuai untuk perbandingan antar kelompok.
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**TINGGI**		

7. Memantine improves memory and hippocampal proliferation in adult male rats
Jenis Studi: Eksperimental hewan
Alat Penilaian: SYRCLE's Risk of Bias Tool for Animal Studies

Domain	**Pertanyaan**	**Penilaian**	**Komentar/Alasan**
Bias Seleksi	Apakah hewan dialokasikan secara acak ke kelompok?	Rendah	Disebutkan "randomly allocated to four groups".
Bias Seleksi	Apakah baseline karakteristik kelompok	Rendah	Semua hewan adalah jantan, berat dan usia

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
	sebanding?		serupa, kondisi perumahan sama.
Bias Kinerja	Apakah peneliti dibutakan selama pemberian intervensi?	Tidak Jelas	Tidak disebutkan apakah pemberi injeksi (DOX, MEM, saline) dibutakan terhadap identitas kelompok.
Bias Deteksi	Apakah penilai outcome (perilaku, Ki67) dibutakan?	Rendah	Disebutkan "Counting was done by two independent observers using a double-blind method."
Bias Attrition	Apakah ada hewan yang dikeluarkan dari analisis?	Rendah	Tidak disebutkan adanya hewan yang dikeluarkan; semua 40 hewan dianalisis.
Bias Pelaporan	Apakah semua outcome yang direncanakan dilaporkan?	Rendah	Semua outcome utama (NLR, Ki67+, berat badan) dilaporkan dengan lengkap.
Bias Lainnya	Apakah ada potensi confounding yang tidak dikontrol?	Sedang	Hanya tikus jantan digunakan; tidak ada kontrol untuk efek gender.
Bias Pengukuran	Apakah metode pengukuran outcome valid dan reliabel?	Rendah	NLR dan imunohistokimia Ki67 adalah metode standar.
Bias Analisis	Apakah analisis statistik sesuai dan tepat?	Rendah	Menggunakan ANOVA satu arah dan dua arah dengan post-hoc Bonferroni, sesuai untuk desain.
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**SEDANG**		

STUDI NON-FARMAKOLOGIS

8. Improvement of Learning and Memory Deficits With Aerobic Exercise in Aβ-injected Rats

Jenis Studi: Eksperimental hewan
Alat Penilaian: SYRCLE's Risk of Bias tool

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
Bias Seleksi	Apakah urutan alokasi acak dihasilkan dengan tepat?	Rendah	Disebutkan "24 adult male rats were assigned to one of the following groups", tetapi tidak dijelaskan metode randomisasi.
Bias Seleksi	Apakah alokasi tersembunyi dilakukan?	Tinggi	Tidak dijelaskan apakah alokasi kelompok disembunyikan dari peneliti selama perekrutan dan penempatan hewan.
Bias Seleksi	Apakah baseline karakteristik kelompok serupa?	Rendah	Semua tikus adalah jantan, strain Wistar, berat 210-250 g, disuntik Aβ di CA1 hippocampus.
Bias Kinerja	Apakah hewan ditempatkan secara	Tinggi	Tidak dijelaskan apakah kandang atau treadmill ditempatkan secara acak untuk menghindari bias

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
	acak selama percobaan?		lingkungan.
Bias Kinerja	Apakah peneliti dibutakan selama percobaan?	Tinggi	Tidak disebutkan blinding selama pemberian intervensi (latihan treadmill, pemberian donepezil via gavage).
Bias Deteksi	Apakah hewan dipilih secara acak untuk penilaian outcome?	Tinggi	Tidak dijelaskan apakah hewan dipilih secara acak untuk pengujian perilaku (MWM) atau pengambilan sampel jaringan.
Bias Deteksi	Apakah penilai outcome dibutakan?	Rendah	Untuk analisis histopatologi: Disebutkan "An independent reviewer evaluated the slides using light microscopy". Untuk tes MWM: Tidak disebutkan apakah penilai perilaku dibutakan.
Bias Attrition	Apakah data outcome lengkap?	Rendah	Tidak ada laporan hewan yang dikeluarkan atau mati selama penelitian. Diasumsikan semua 24 tikus disertakan.
Bias Pelaporan	Apakah semua outcome yang diukur dilaporkan?	Rendah	Semua outcome yang disebutkan di Methods (MWM, ekspresi gen CREB/BDNF, histologi) dilaporkan di Results.
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**TINGGI**		

9. Beneficial effects of physical exercise and an orally active mGluR2/3 antagonist pro-drug on neurogenesis and behavior in Alzheimer's amyloidosis model

Jenis Studi: Eksperimental hewan
Alat Penilaian: SYRCLE's Risk of Bias Tool for Animal Studies

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
Selection Bias	Apakah alokasi hewan ke kelompok dilakukan secara acak?	Rendah	Disebutkan: "Three-month-old mice were divided into five experimental groups...". Meskipun tidak secara eksplisit menyebut "randomisasi," pengelompokan dilakukan berdasarkan desain eksperimental yang terkontrol.
Selection Bias	Apakah alokasi tersembunyi sebelum intervensi?	Tidak Jelas	Tidak disebutkan apakah urutan atau penugasan kelompok disembunyikan dari peneliti yang menangani hewan.
Performance Bias	Apakah baseline karakteristik kelompok setara?	Rendah	Semua tikus berasal dari strain yang sama (C57BL/6), usia 3 bulan, jenis kelamin jantan, dan dibiakkan dengan kondisi yang sama.
Performance Bias	Apakah hewan dibutakan terhadap intervensi?	Tinggi	Intervensi fisik (running wheel) dan pemberian obat melalui oral gavage tidak dapat dibutakan terhadap hewan.
Performance Bias	Apakah peneliti yang menangani hewan	Tinggi	Tidak disebutkan bahwa peneliti yang memberikan obat atau mengatur roda lari dibutakan terhadap

Domain	Pertanyaan	Penilaian	Komentar/Alasan
	dibutakan?		identitas kelompok.
Performance Bias	Apakah kondisi pemeliharaan (housing & handling) sama?	Rendah	Semua tikus dipelihara dalam kondisi yang sama kecuali intervensi (dummy wheel vs. active wheel).
Detection Bias	Apakah penilai hasil pengukuran (outcome) dibutakan?	Rendah	Disebutkan bahwa analisis perilaku novel object recognition dilakukan oleh "investigator blind to the treatment status".
Attrition Bias	Apakah drop-out hewan dilaporkan lengkap?	Rendah	Tidak ada laporan hewan yang dikeluarkan atau mati selama eksperimen.
Reporting Bias	Apakah semua hasil yang direncanakan dilaporkan?	Rendah	Semua outcome yang disebutkan dalam metode (NOR, DCX/BrdU, RNA-seq, BDNF qPCR) dilaporkan dalam hasil.
Other Bias	Apakah model hewan yang digunakan valid?	Rendah	Model APP/PS1 adalah model Alzheimer yang telah divalidasi dan banyak digunakan.
Other Bias	Apakah ada sumber bias lain yang relevan?	Sedang	Hanya tikus jantan yang digunakan → generalisasi terbatas. Tidak ada kelompok WT yang diberi BCI-838 atau PE saja sebagai kontrol internal.
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**SEDANG**		

10. Comparative Efficacy of Active Group Music Intervention versus Group Music Listening in Alzheimer's Disease

Jenis Studi: Kuasi-eksperimental (randomisasi kluster)
Alat Penilaian: Cochrane RoB 2 tool

Domain	Penilaian	Justifikasi
Bias akibat proses randomisasi	Tinggi	Randomisasi dilakukan pada level kluster (nursing home), bukan individu. Tidak dijelaskan metode pembuatan urutan acak. Allocation concealment tidak disebutkan. Ketidakseimbangan baseline signifikan.
Bias akibat penyimpangan dari intervensi yang dimaksud	Tinggi	Blinding peserta & personel tidak dilakukan dan tidak mungkin karena intervensi melibatkan partisipasi aktif vs. pasif. Analisis dilakukan sesuai per-protocol, bukan ITT pada level kluster.
Bias akibat data hasil yang hilang	Rendah	Hanya satu peserta yang drop-out (dari kelompok AMI) karena pindah fasilitas. Tingkat retensi sangat tinggi.
Bias dalam pengukuran outcome	Sedang	Blinding penilai outcome tidak dijelaskan. Outcome sebagian bersifat subjektif (NPI, GDS) dan dapat dipengaruhi oleh pengetahuan perawat tentang intervensi.

Domain	Penilaian	Justifikasi
Bias dalam pelaporan hasil	Rendah	Semua outcome yang disebutkan di Methods dilaporkan di Results. Trial protocol telah diregistrasi (NCT04761497).
Sumber bias lain	Tinggi	Desain kuasi-eksperimental (bukan RCT individu). Jumlah kluster kecil (6 nursing home). Intervensi musik disesuaikan dengan preferensi peserta. Kontrol aktif (menonton video alam).
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**TINGGI**	

11. Effects of Nordic walking in Alzheimer's disease: A single-blind randomized controlled clinical trial

Jenis Studi: RCT (single-blind)
Alat Penilaian: Cochrane RoB 2 tool

Domain	Penilaian	Justifikasi
Bias akibat proses randomisasi	Rendah	Random sequence generation menggunakan "computer-generated randomization list". Allocation concealment tidak dijelaskan secara eksplisit.
Bias akibat penyimpangan dari intervensi yang dimaksud	Tinggi	Blinding peserta tidak dilakukan dan tidak mungkin. Blinding personel tidak dilakukan. Analisis tidak dilakukan dengan ITT, hanya 22 dari 30 pasien dianalisis.
Bias akibat data hasil yang hilang	Tinggi	Attrition tinggi dan tidak seimbang: EG kehilangan 6 dari 15 (40%), CG kehilangan 2 dari 15 (13.3%). Analisis per-protocol, bukan ITT.
Bias dalam pengukuran outcome	Rendah	Penilai outcome neuropsikologi dibutakan terhadap alokasi kelompok (single-blind).
Bias dalam pelaporan hasil	Rendah	Semua outcome yang disebutkan di Methods dilaporkan di Results, termasuk hasil tidak signifikan.
Sumber bias lain	Sedang	Ukuran sampel kecil (30 pasien, hanya 22 dianalisis). Intervensi NW tidak distandardisasi dalam hal intensitas. Kelompok kontrol menerima paket intervensi multimodal yang komprehensif.
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**TINGGI**	

12. Changes in Default Mode Network Connectivity in Resting-State fMRI in People with Mild Dementia Receiving Cognitive Stimulation Therapy

Jenis Studi: Kuasi-eksperimental (non-randomized controlled trial)
Alat Penilaian: Cochrane RoB 2 tool

Domain	Penilaian	Justifikasi
Bias akibat proses randomisasi	Tinggi	Studi ini bukan RCT, melainkan non-randomized controlled trial. Peserta dialokasi ke kelompok CST atau TAU tanpa randomisasi.
Bias akibat penyimpangan dari	Rendah	CST diberikan sesuai protokol standar 14 sesi selama 7 minggu.

Domain	Penilaian	Justifikasi
intervensi yang dimaksud		Kelompok kontrol menerima treatment as usual (TAU).
Bias akibat data hasil yang hilang	Sedang	Retensi cukup tinggi: CST 80%, TAU 87%. Namun ada attrition tanpa analisis ITT.
Bias dalam pengukuran outcome	Rendah	Outcome MRI dianalisis dengan metode standar dan dilakukan secara blinded. Outcome perilaku (ADAS-Cog, CSDD) kemungkinan tidak dibutakan.
Bias dalam pelaporan hasil	Rendah	Semua outcome yang disebutkan di Methods dilaporkan di Results, termasuk hasil negatif.
Sumber bias lain	Sedang	Ketidakseimbangan baseline (pendidikan formal, skor komunikasi). Ukuran sampel kecil (N=29). Hanya peserta kidal yang disertakan.
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**TINGGI**	

13. Cognitive Effects of Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial

Jenis Studi: RCT (pilot trial)
Alat Penilaian: Cochrane RoB 2 tool

Domain	Penilaian	Justifikasi
Bias akibat proses randomisasi	Rendah	Random sequence generation menggunakan random permuted blocks dengan stratifikasi berdasarkan usia. Allocation concealment menggunakan opaque sealed envelope.
Bias akibat penyimpangan dari intervensi yang dimaksud	Sedang	Blinding peserta tidak mungkin. Blinding personel tidak dilakukan. Kemungkinan kontaminasi (peserta kontrol melakukan latihan aerobik di luar studi).
Bias akibat data hasil yang hilang	Rendah	Tingkat attrition serupa antara kelompok (17.2% vs 18.8% pada 6 bulan). Analisis dilakukan dengan intention-to-treat menggunakan mixed-effects models.
Bias dalam pengukuran outcome	Sedang	Tidak dijelaskan apakah penilai outcome kognitif dibutakan terhadap alokasi kelompok.
Bias dalam pelaporan hasil	Rendah	Semua outcome yang disebutkan di Methods dilaporkan di Results, termasuk hasil tidak signifikan. Trial protocol telah dipublikasi (NCT01954550).
Sumber bias lain	Sedang	Kekuatan statistik rendah (pilot trial, underpowered). Ketidakseimbangan baseline (komorbiditas, gejala neuropsikiatri). Kontaminasi sosial.
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**SEDANG**	

14. Aerobic Exercise Training Exerts Neuroprotective Effects in Alzheimer's Disease Mice by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress–Autophagy Pathway–Mediated Pyroptosis

Jenis Studi: Eksperimental hewan
Alat Penilaian: SYRCLE's Risk of Bias Tool

Domain	**Pertanyaan**	**Penilaian**	**Komentar/Alasan**
Selection Bias	Apakah hewan dialokasikan secara acak ke kelompok kontrol dan intervensi?	Ya (Rendah)	Dinyatakan: "The mice were randomized into the following seven groups..." (Bagian 2.1).
Selection Bias	Apakah alokasi acak dilakukan dengan metode yang tepat?	Tidak Dijelaskan (TD)	Tidak dijelaskan metode randomisasi yang digunakan (hanya disebut "randomized").
Selection Bias	Apakah alokasi disembunyikan sebelum dan selama intervensi?	TD	Tidak disebutkan apakah peneliti yang mengalokasikan hewan dibutakan terhadap urutan acak.
Performance Bias	Apakah hewan ditempatkan secara acak dalam kandang selama percobaan?	TD	Tidak disebutkan pengacakan penempatan kandang.
Performance Bias	Apakah peneliti yang memberikan intervensi dibutakan terhadap kelompok?	Tidak (Tinggi)	Pelatihan treadmill bersifat terbuka. Pemberian obat intraperitoneal tidak disebutkan dilakukan secara buta.
Detection Bias	Apakah hewan dipilih secara acak untuk penilaian hasil?	Ya (Rendah)	Dinyatakan: "Hippocampal tissue from the CA1 region of six randomly selected mice per group..." (Bagian 2.1).
Detection Bias	Apakah penilai hasil dibutakan terhadap kelompok perlakuan?	TD	Tidak disebutkan apakah penilai uji perilaku (MWM, SDA), analisis histologi, atau western blot dibutakan.
Attrition Bias	Apakah data hasil yang tidak lengkap/tidak ada dilaporkan dan ditangani dengan tepat?	TD	Tidak dilaporkan adanya hewan yang mati, sakit, atau dikeluarkan selama penelitian. Tidak ada analisis intention-to-treat.
Reporting Bias	Apakah semua hasil yang direncanakan dilaporkan?	Ya (Rendah)	Semua hasil yang disebutkan di Methods dilaporkan di Results.
Other Bias	Apakah penelitian bebas dari masalah lain yang dapat menyebabkan risiko bias tinggi?	Tidak (Sedang)	Hanya menggunakan tikus jantan → bias gender. Hanya satu model AD (APP/PS1). Ukuran sampel kecil per subgroup. Tidak ada koreksi multiple comparisons.
RISIKO BIAS KESELURUHAN	**TINGGI**		

Lampiran 6. ARTIKEL PENELITIAN

SYSTEMATIC REVIEW: FAKTOR-FAKTOR YANG MENINGKATKAN NEUROPLASTISITAS PASIEN ALZHEIMER TINJAUAN TERAPI FARMAKOLOGIS DAN NON-FARMAKOLOGIS

Adelia Kholijah Sirait[1)], Anita Surya[2)], Humairah medina Liza Lubis[3)], Emni Purwoningsih[4)]

Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

siraitadelia@gmail.com [1)], anitasuryanst78@gmail.com [2)], humairahmedina@umsu.ac.id [3)], emnipurwoningsih@umsu.ac.id [4)],

Abstrak

Pendahuluan: Penyakit Alzheimer adalah penyebab utama demensia dengan patologi utama akumulasi beta-amiloid dan tau hiperfosforilasi yang mengganggu neuroplastisitas (kemampuan adaptasi otak). Upaya terapi farmakologis dan non-farmakologis berpotensi memodulasi neuroplastisitas untuk memperlambat progresi penyakit. **Tujuan**: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor-faktor farmakologis dan non-farmakologis yang dapat meningkatkan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer. **Metode**: Dilakukan *systematic review* dengan pencarian literatur di database PubMed, Scopus, dan Google Scholar hingga Desember 2025. Menggunakan strategi PICO dengan kata kunci terkait terapi Alzheimer dan neuroplastisitas. Seleksi artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi (studi 2020-2025, *full-text*, bahasa Inggris) dan eksklusi, dengan alur PRISMA. **Hasil**: Dari 13.661 artikel teridentifikasi, 14 artikel (7 farmakologis, 7 non-farmakologis) memenuhi kriteria. Terapi farmakologis (donepezil dan memantine) menunjukkan peningkatan indikator neuroplastisitas struktural-fungsional (seperti kadar BDNF, ekspresi protein sinaptik, LTP) dan fungsi kognitif. Terapi non-farmakologis (latihan aerobik, terapi musik, *cognitive stimulation therapy*) secara konsisten menunjukkan perbaikan fungsi kognitif, konektivitas otak, serta mekanisme neuroplastisitas. **Kesimpulan**: Baik terapi farmakologis maupun non-farmakologis berperan dalam

meningkatkan neuroplastisitas pasien Alzheimer. Terapi non-farmakologis menunjukkan hasil yang lebih konsisten, sementara pendekatan kombinasi berpotensi memberikan manfaat optimal. Diperlukan penelitian lanjutan dengan desain lebih seragam untuk memperkuat bukti.

Kata Kunci: Alzheimer, Neuroplastisitas, Terapi Farmakologis, Terapi Non-Farmakologis, *Systematic Review.*

Abstract

Introduction*: Alzheimer's disease is the leading cause of dementia, with core pathologies of beta-amyloid accumulation and hyperphosphorylated tau impairing neuroplasticity (the brain's adaptive capacity). Both pharmacological and non-pharmacological therapeutic approaches hold potential for modulating neuroplasticity to slow disease progression.* ***Objective****: This study aimed to analyze the pharmacological and non-pharmacological factors that can enhance neuroplasticity in Alzheimer's disease patients.* ***Methods****: A systematic review was conducted by searching literature from PubMed, Scopus, and Google Scholar databases up to December 2025. The PICO strategy with keywords related to Alzheimer's therapy and neuroplasticity was used. Article selection followed inclusion (studies from 2020-2025, full-text, English) and exclusion criteria, with a PRISMA flow diagram.* ***Results****: From 13,661 identified articles, 14 articles (7 pharmacological, 7 non-pharmacological) met the criteria. Pharmacological therapies (donepezil and memantine) showed improvements in structural and functional neuroplasticity indicators (e.g., BDNF levels, synaptic protein expression, LTP) and cognitive function. Non-pharmacological therapies (aerobic exercise, music therapy, cognitive stimulation therapy) consistently demonstrated enhanced cognitive function, brain connectivity, and neuroplasticity mechanisms.* ***Conclusion****: Both pharmacological and non-pharmacological therapies play a role in enhancing neuroplasticity in Alzheimer's patients. Non-pharmacological interventions showed more consistent results, while a combined approach holds potential for optimal benefit. Further research with more uniform designs is needed to strengthen the evidence.*

Keywords*: Alzheimer's, Neuroplasticity, Pharmacological Therapy, Non-Pharmacological Therapy, Systematic Review.*

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer adalah kasus demensia pikun yang paling umum, mencapai 60%-80%. Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) lebih dari 57 juta orang di seluruh dunia mengalami demensia. Terdapat kasus baru demensia setiap tahun sekitar 10 juta dan setiap 3 detik 1 orang di dunia mengalami demensia. Indonesia berada di peringkat ke-106 terhadap penyakit Alzheimer di dunia. Prevalensi Alzheimer di Indonesia menurut Pelayanan Kesehatan Kementerian Kesehatan adalah 27,9% dan sebanyak 4,2 juta orang mengalami penyakit tersebut di Indonesia. Data kematian penyakit Alzheimer di Indonesia sekitar 27,054 atau 1,60% total kematian.

Penyakit Alzheimer dapat disebabkan dari faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah faktor yang tidak dapat diubah seperti usia, jenis kelamin, genetik APOE e4 dan riwayat keluarga. Usia lanjut (>65 tahun) meningkatkan persentase mengalami penyakit Alzheimer. Selain itu, wanita lebih rentan karena memiliki beban tau yang lebih tinggi. Dari hasil penelitian sebelumnya dibuktikan bahwa wanita lebih berisiko mengalami demensia Alzheimer saat usia lanjut. Berdasarkan studi neuropatologi pada kelompok usia tua menunjukkan lesi Alzheimer dan komorbiditas umum ditemukan pada kelompok usia tua yang berhubungan dengan peningkatan risiko demensia Alzheimer. Sementara itu faktor yang dapat dimodifikasi mencakupi faktor gaya hidup, Riwayat penyakit sebelumnya, pola makan, dan kebiasaan merokok yang dapat diubah melalui perubahan gaya hidup. Pada faktor risiko riwayat penyakit sebelumnya (diabetes tipe 2, dislipidemia, obesitas, penyakit kardiovaskular, gangguan pendengaran), psikis (depresi dan stres), gaya hidup tidak sehat dan paparan lingkungan (gangguan tidur, merokok, dan polusi udara). Secara patologis Alzheimer disebabkan adanya akumulasi plak beta amiloid dan protein tau. Beta amyloid dalam tubuh manusia di produksi dalam jumlah kecil namun apabila terjadi

produksi beta amiloid yang berlebih maka beta amiloid yang awalnya berbentuk monomer, oligomer, dan fibril menumpuk menjadi sebuah plak beta amiloid. Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada pasien Alzheimer diketahui tingkat beta amyloid pasien meningkat mencapai ≥37 CL.

Maka untuk memperbaiki kemampuan otak dalam belajar, mengingat, dan beradaptasi dengan pendekatan baru yang dapat menstimulasi peningkatan kognitif penyakit Alzheimer adalah terapi neuroplastisitas agar otak dapat membentuk dan memperkuat koneksi sinaptik baru sebagai respon pada pembelajaran atau pengalaman. Hal tersebut dapat mempertahankan fungsi kognitif pasien penyakit Alzheimer dalam jangka panjang. Dengan pendekatan *systematic review* penelitian ini bertujuan untuk menyusun atau mengevaluasi dari faktor-faktor yang dapat meningkatkan neuroplastisitas baik dari aspek terapi farmakologis dan terapi non-farmakologis.

Meskipun berbagai penelitian telah mengevaluasi efek terapi farmakologis dan non-farmakologis pada fungsi kognitif pasien Alzheimer, sintesis sistematis yang secara khusus menelaah mekanisme dan indikator neuroplastisitas sebagai outcome utama masih terbatas.

Tujuan penelitian ini adalah Identifikasi studi tentang faktor-faktor terapi farmakologis yang dapat meningkatkan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer. Indentifikasi studi tentang faktor-faktor terapi non-farmakologis yang dapat meningkatkan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer. Membandingkan studi tentang faktor terapi farmakologis dan non-farmakologis yang paling efektif dalam meningkatkan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer.

METODE

Penelitian ini adalah systematic review observasional deskriptif. Pencarian literatur dilakukan di database PubMed, Scopus, dan Google Scholar hingga Desember 2025 menggunakan strategi PICO:

Population: Pasien penyakit Alzheimer atau model hewan Alzheimer.

Intervention: Terapi farmakologis (donepezil, memantine, dll.) dan non-farmakologis (latihan aerobik, terapi musik, CST).

Comparison: Kelompok kontrol tanpa intervensi khusus atau perawatan biasa.

Outcome: Peningkatan indikator neuroplastisitas (biomarker molekuler, pencitraan otak, fungsi kognitif).

Dari 13.661 artikel yang teridentifikasi, proses penyaringan ketat berdasarkan kriteria inklusi/eksklusi (misalnya: studi tahun 2020-2025, full-text bahasa Inggris) menggunakan diagram alur PRISMA menghasilkan 14 artikel yang memenuhi syarat untuk dianalisis.

HASIL

1. Terapi Farmakologis: Memodulasi Kimiawi Otak

Tujuh studi farmakologis mengonfirmasi bahwa donepezil dan memantine tidak hanya bergejala, tetapi juga memengaruhi plastisitas otak: Donepezil meningkatkan aktivitas neuronal spontan di korteks frontal (diukur dengan ALFF pada fMRI) dan kadar BDNF hipokampus, yang berkorelasi dengan perbaikan skor kognitif (MMSE/ADAS-Cog). Memantine menunjukkan efek yang lebih luas; Struktural: Meningkatkan ekspresi protein sinaptik (PSD95, synaptophysin), densitas duri dendritik, dan proliferasi sel di hipokampus. Fungsional: Memulihkan Long-Term Potentiation (LTP) yang terganggu dan meningkatkan konektivitas sirkuit saraf entorhinal-CA1. Kognitif: Memperbaiki memori spasial, memori kerja, dan memori pengenalan pada model hewan.

Mekanisme utamanya adalah dengan meningkatkan ketersediaan asetilkolin (donepezil) dan menstabilkan lingkungan sinaptik dengan memblokir eksitotoksisitas glutamat berlebih (memantine).

2. Terapi Non-Farmakologis: Merangsang dan Mengadaptasi

Tujuh studi non-farmakologis menunjukkan konsistensi hasil yang lebih tinggi: Latihan Aerobik: Terbukti meningkatkan volume

hipokampus, kadar BDNF, dan neurogenesis. Pada studi klinis, latihan aerobik 6 bulan memperlambat penurunan kognitif global secara signifikan dibandingkan perawatan biasa. Terapi Musik Aktif: Lebih unggul daripada hanya mendengarkan musik. Intervensi aktif meningkatkan skor kognisi (MMSE), mengurangi gejala perilaku (NPI), dan meningkatkan fungsi sehari-hari, diduga melalui reorganisasi konektivitas jaringan saraf. Cognitive Stimulation Therapy (CST): Meningkatkan konektivitas fungsional di Default Mode Network (DMN) jaringan otak yang sering terganggu pada demensia. CST juga membantu mempertahankan volume otak total.

Intervensi ini berperan sebagai "latihan untuk otak", merangsang pembentukan jalur saraf baru, meningkatkan cadangan kognitif (cognitive reserve), dan menciptakan lingkungan yang kaya rangsangan untuk mendukung plastisitas.

3. Perbandingan dan Potensi Kombinasi

Konsistensi: Terapi non-farmakologis cenderung memberikan hasil yang lebih konsisten antar studi. Terapi farmakologis, meski menunjukkan potensi, hasilnya lebih bervariasi tergantung jenis obat, dosis, dan stadium penyakit. Mekanisme Komplementer: Farmakologis bekerja "dari dalam" dengan memodulasi neurotransmiter dan melindungi sinaps. Non-farmakologis bekerja "dari luar" dengan memberikan stimulasi dan tantangan yang mendorong otak untuk beradaptasi. Sinergi Kombinasi: Satu studi pada model hewan menunjukkan bahwa kombinasi latihan aerobik dan donepezil menghasilkan peningkatan BDNF dan kelangsungan hidup neuron yang lebih signifikan dibandingkan masing-masing monoterapi. Ini mengisyaratkan potensi besar pendekatan multimodal.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan maka dapat disimpulkan dari penelitian ini Adalah:

1. Faktor-faktor terapi farmakologis yang meliputi inhibitor asetilkolinesterase dan antagonis reseptor NMDA, khususnya donepezil dan memantine, menunjukkan hasil yang bervariasi terhadap perbaikan fungsi kognitif dan indikator neuroplastisitas struktural dan fungsional pada pasien penyakit Alzheimer. Variasi hasil tersebut dipengaruhi oleh perbedaan jenis obat, durasi pemberian terapi, serta karakteristik subjek penelitian.
2. Faktor-faktor terapi non-farmakologis, seperti latihan fisik, terapi musik, dan *cognitive stimulation therapy*, secara umum menunjukkan hasil yang lebih konsisten dalam meningkatkan fungsi kognitif dan konektivitas otak serta parameter yang berkaitan dengan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer.
3. Perbandingan studi antara terapi farmakologis dan non-farmakologis menunjukkan perbedaan dalam konsistensi temuan, di mana terapi non-farmakologis cenderung memberikan hasil yang lebih stabil dibandingkan terapi farmakologis. Temuan ini mengindikasikan bahwa peningkatan neuroplastisitas pada pasien Alzheimer bersifat multidimensional dan tidak bergantung pada satu pendekatan terapi saja.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Dementia. who.int. Published 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia

2. Alzheimer Disease International. Dementia Statistics. alzint.org. Published 2021. https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/
3. Kemen Yankes. Mengenal Demensia Alzheimer. 6 october. Published 2023. https://keslan.kemkes.go.id/view_artikel/2819/mengenal-demensia-alzheimer
4. Scheltens P, Strooper B De, Kivipelto M, et al. Alzheimer ' s disease. 2022;397(10284):1577-1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4.Alzheimer
5. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2021;8(3):313-321. doi:10.14283/jpad.2021.15
6. Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, et al. Association of Amyloid Reduction after Donanemab Treatment with Tau Pathology and Clinical Outcomes: The Trailblazer-Alz Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(10):1015-1024. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2793
7. Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. Amyloid β-based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):1-26. doi:10.1038/s41392-023-01484-7
8. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener*. 2022;11(1):1-34. doi:10.1186/s40035-022-00279-0
9. Campos-Peña V, Pichardo-Rojas P, Sánchez-Barbosa T, et al. Amyloid β, Lipid Metabolism, Basal Cholinergic System, and Therapeutics in Alzheimer's

Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20). doi:10.3390/ijms232012092

10. Capilla-López MD, Deprada A, Andrade-Talavera Y, et al. Synaptic vulnerability to amyloidβ and tau pathologies differentially disrupts emotional and memory neural circuits. *Mol Psychiatry*. 2025;In press(April 2024). doi:10.1038/s41380-025-02901-9
11. Koch G, Spampinato D. *Alzheimer Disease and Neuroplasticity*. Vol 184. 1st ed. Elsevier B.V.; 2022. doi:10.1016/B978-0-12-819410-2.00027-8
12. Van der A J, De Jager JE, van Dellen E, et al. Changes in perfusion, and structure of hippocampal subfields related to cognitive impairment after ECT: A pilot study using ultra high field MRI. *J Affect Disord*. 2023;325:321-328. doi:10.1016/j.jad.2023.01.016
13. Yudistirani I. Alzheimer Dianggap Asing: Ibu Saya Dibilang Gila. 26 sept 2022. Published 2022. Accessed July 3, 2025. https://bali.idntimes.com/news/bali/lipsus-alzheimer-dianggap-asing-ibu-saya-dibilang-gila-00-8hpcx-7s5xwy
14. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimer's Dis*. 2019;67(3):779-794. doi:10.3233/JAD-180766
15. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1106-1125. doi:10.2174/1570159x18666200528142429
16. Yu SP, Jiang MQ, Shim SS, Pourkhodadad S, Wei L. Extrasynaptic NMDA receptors in acute and chronic excitotoxicity : implications for preventive treatments of ischemic stroke and late-onset

Alzheimer ' s disease. Published online 2023:1-29.

17. Guimarães TMT, Moniz T, Nunes C, et al. Polymeric Microneedles for Transdermal Delivery of Rivastigmine: Design and Application in Skin Mimetic Model. *Pharmaceutics*. 2022;14(4). doi:10.3390/pharmaceutics14040752
18. Bregman N, Nathan T, Shir D, et al. Lecanemab in clinical practice : real-world outcomes in early Alzheimer ' s disease. 2025;1:1-10.
19. Fiana DN, Cahyani A. Dampak Terapi Musik pada Fungsi Kognitif Pasien dengan Demensia. *J Kedokt Univ Lampung*. 2019;3(1):222-225. doi:10.23960/jkunila.v3i1.pp222-225
20. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Heal Sci*. 2020;9(5):394-404. doi:10.1016/j.jshs.2020.01.004
21. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLoS One*. 2017;12(2):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0170547
22. Dhahbi W, Chamari K, Stefanica V, Omri A El. Physical activity and neuroplasticity in neurodegenerative disorders : a comprehensive review of exercise interventions , cognitive training , and AI applications. 2025;(February):1-15. doi:10.3389/fnins.2025.1502417
23. Koch G, Spampinato D. Alzheimer disease and neuroplasticity. *Handb Clin Neurol*. 2022;184:473-479. doi:10.1016/B978-0-12-819410-2.00027-8
24. Pooladgar P. Donepezil Beyond Alzheimer ' s Disease ? A Narrative Review of Therapeutic Potentials of Donepezil in Different

Diseases. 2022;21(1):1-15. doi:10.5812/ijpr-128408.Review

25. Ristika A, Rahmayanti R, Shahab F. Potential Asiatic Acid in Centella asiatica (L.) Urban Towards NMDA Receptors of Alzheimer Dementia Patients In Silico. *Ahmad Dahlan Med J*. 2023;4(2):249-254. http://http//journal2.uad.ac.id/index.php/admj
26. Assosiation A. What is Alzheimer's Disease? Published 2023. Accessed June 1, 2025. https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers
27. Aulyra F, Arifin KaF, Muchsin AH, Mochammad ER, Dahliah. Struktur Otak dan Fungsinya Otak. *Fakumi Med J*. 2020;04(06):39-46. file:///C:/Users/ACER/Dropbox/PC/Downloads/803d6686defb741d1f5076944847fe91-1.pdf
28. Budianingsih T. Peran Neurolinguistik dalam Pengajaran Bahasa. *J Al-Azhar Indones Seri Hum*. 2017;3(2):137. doi:10.36722/sh.v3i2.203
29. Mendrofa Y, Parhusip RLH, Heryanto, Sembring H. Kontribusi Fungsi Otak Tengah Untuk Meningkatkan Prestasi Belajar Anak. *J Mutiara Pendidik Indones*. 2023;8(2):28-36. doi:10.51544/mutiarapendidik.v8i2.4632
30. Jasafat, Ibrahim I, Hatta K. Zikrullah As An Emotional Counseling On Amygdala From Science Approach. *J Al-Bayan Media Kaji dan Pengemb Ilmu Dakwah*. 2020;26(2):250-269. https://jurnal.ar-raniry.ac.id/index.php/bayan
31. Sukohar A, Sukawati E, Ailam A. Neufarmakologi–Asetilkolin Dan Nore Efinefrin. *Buku Ajar Farmakol*. Published online 2014:11, 26-28.
32. Dan N, Alzheimer P. Neurosains dan penyakit alzheimer . Published online 1906:66-79.

33. Purba JS. Potensi Terapi Sel Punca untuk Penyakit Alzheimer: Kenyataan atau Harapan? *Analisis*. 2020;47 no 1(CDK-282):5.
34. Ekspresi T, Pada GG, Alzheimer T, Syafrita Y, Ali H. Artikel Penelitian Pengaruh Pemberian Mesenchymal Stem Cells Wharton Jelly. 2023;46(2).
35. Safa Nabila Putri, Muhammad Rizky Hidayatullah, Putri Mahirah Afladhanti. Potensi Modifikasi Eksosom Derivat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell (BMMSC) dengan Rabies Viral Glycoprotein (RVG) sebagai Modalitas Mutakhir dalam Penatalaksanaan Penyakit Alzheimer. *Scr SCORE Sci Med J*. 2023;4(2):67-77. doi:10.32734/scripta.v4i2.10443
36. Islam T, Gharibyan AL, Golchin SA, et al. Apolipoprotein E impairs amyloid-β fibril elongation and maturation. *FEBS J*. 2020;287(6):1208-1219. doi:10.1111/febs.15075
37. Prabu Aji S, Anantanyu S. Alzheimer Dan Gejala Sistem Saraf (Neurologis) Akibat Pestisida. *Public Heal Saf Int J*. 2022;2(01):99-102. doi:10.55642/phasij.v2i01.167
38. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2021;8(3):371-386. doi:10.14283/jpad.2021.23
39. Korczyn AD, Grinberg LT. Is Alzheimer disease a disease? *Nat Rev Neurol*. 2024;20(4):245-251. doi:10.1038/s41582-024-00940-4
40. Sianturi AGM. Stadium, Diagnosis, dan Tatalaksana Penyakit Alzheimer. *Maj Kesehat Indones*. 2021;2(2):39-44. doi:10.47679/makein.202132
41. Twarowski B, Herbet M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis

and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):1-28. doi:10.3390/ijms24076518

42. Eduardo JJ, Pereira FF, Pereira GM, Lustosa NG, Brunelli LF, Aversi-Ferreira TA. Anamnesis in Alzheimer's Disease: A Review and Proposal. *Int Neuropsychiatr Dis J*. 2023;19(4):43-54. doi:10.9734/indj/2023/v19i4381
43. Stanley MPH, Hall KE, Mullally WJ. The Neurological Examination. *Pract Approach to Neurol Patient A Clin Guid*. 2024;17(2):1,12.e1-12,12.e1. doi:10.1016/B978-0-443-12642-0.00001-3
44. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework : Toward a biological definition of Alzheimer ' s disease. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(4):535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
45. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(4):535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
46. Chapman KR, Bing-canar H, Alosco ML, et al. Mini Mental State Examination and Logical Memory scores for entry into Alzheimer ' s disease trials. *Alzheimers Res Ther*. Published online 2016:1-11. doi:10.1186/s13195-016-0176-z
47. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M, Neuroimaging D. Magnetic resonance imaging in Alzheimer ' s disease and mild cognitive impairment. *J Neurol*. 2019;266(6):1293-1302. doi:10.1007/s00415-018-9016-3
48. Burkett BJ, Johnson DR, Lowe VJ. Evaluation of Neurodegenerative Disorders with Amyloid- b , Tau, and Dopaminergic PET Imaging: Interpretation Pitfalls. :829-837. doi:10.2967/jnumed.123.2664

63

49. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42 / 40 ratio in the diagnosis of Alzheimer ' s Disease. 2019;0:1-15.
50. Arranz J, Zhu N, Guerra SR, et al. Diagnostic performance of plasma - automated platform for the detection of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther*. Published online 2024:1-15. doi:10.1186/s13195-024-01513-9
51. Morais A. General laboratory tests . Published online 2021.
52. Alzheimer's Association Report 2025 Alzheimer ' s disease facts and figures. Published online 2025:1-119. doi:10.1002/alz.70235
53. Gazerani P. The neuroplastic brain: current breakthroughs and emerging frontiers. *Brain Res*. 2025;1858(January):149643. doi:10.1016/j.brainres.2025.149643
54. Pickersgill JW, Turco C V., Ramdeo K, Rehsi RS, Foglia SD, Nelson AJ. The Combined Influences of Exercise, Diet and Sleep on Neuroplasticity. *Front Psychol*. 2022;13(April). doi:10.3389/fpsyg.2022.831819
55. Grafman J. Conceptualizing Functional Neuroplasticity. 2000;33(301):345-356.
56. Leal G, Bramham CR, Duarte CB. *BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity*. Vol 104. 1st ed. Elsevier Inc.; 2017. doi:10.1016/bs.vh.2016.10.004
57. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor : A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. 2019;13(August):1-25. doi:10.3389/fncel.2019.00363
58. Puderbaugh M EP. Neuroplasticity. *StatPearls Publ*. Published online 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/

59. Jang H, Weerasinghe-Mudiyanselage PDE, Moon C. Hippocampal Neuroplasticity and Adult Neurogenesis: Mechanisms and Implications. *J Integr Neurosci*. 2025;24(4):36128. doi:10.31083/JIN36128

60. Öner K. The Role and Importance of Neuroplasticity in Developing Psychological Resilience. *J Educ Res Nurs*. Published online 2024:250-253. doi:10.14744/jern.2024.96606

61. Tataranu LG, Rizea RE. Neuroplasticity and Nervous System Recovery: Cellular Mechanisms, Therapeutic Advances, and Future Prospects. *Brain Sci*. 2025;15(4):1-21. doi:10.3390/brainsci15040400

62. Altable M, Moreno ED, Akram M. Neuroplasticity : A Comprehensive Review of Its Implications for Prevention , Rehabilitation , and Therapeutic Interventions. 2024;(November). doi:10.13140/RG.2.2.21260.53124

63. Yaesoubi M, Silva RF, Iraji A, Calhoun VD. Frequency-Aware Summarization of Resting-State fMRI Data. *Front Syst Neurosci*. 2020;14(April):1-13. doi:10.3389/fnsys.2020.00016

64. Wang S, Liao Z, Zhang Q, Han X, Liu C, Wang J. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: a key frontier for future targeted therapies. *Front Immunol*. 2024;15(January):1-12. doi:10.3389/fimmu.2024.1484373

65. Wang C, Zong S, Cui X, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Front Immunol*. 2023;14(February):1-10. doi:10.3389/fimmu.2023.1117172

66. Mijalkov M, Volpe G, Fernaud-Espinosa I, DeFelipe J, Pereira JB, Merino-Serrais P. Dendritic spines are lost in clusters in Alzheimer's disease. *Sci Rep*.

2021;11(1):1-11. doi:10.1038/s41598-021-91726-x

67. Zhang H, Jiang X, Ma L, et al. Role of Aβ in Alzheimer's-related synaptic dysfunction. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10(August):1-14. doi:10.3389/fcell.2022.964075
68. Harrison S. *Harrison's*. Mc Graw Hill Education; 2013.
69. KlikDokter TC. Alzheimer pada Lansia. Kemenkes. Published 2025. Accessed November 17, 2025. https://ayosehat.kemkes.go.id/
70. Schneider LS. Pharmacological aspects. Published online 1975:111-128.
71. Schneider LS. Alzheimer Disease Pharmacologic Treatment and Treatment Research. Published online 2013:339-357.
72. Schneider LS. Alzheimer ' s and Dementia Guidelines and Tables. 2023;53(2):8-65. doi:10.1002/alz.13016.P
73. Stazi M, Wirths O. Chronic Memantine Treatment Ameliorates Behavioral Deficits , Neuron Loss , and Impaired Neurogenesis in a Model of Alzheimer ' s Disease. Published online 2021:204-216.
74. Alamri KNH, Posangi J, Nangoy E. Perbandingan Efektivitas Penggunaan Donepezil dan Memantine Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif pada Penyakit Alzheimer. 2021;13(28):218-226.
75. Dyck CH Van. Memantine : efficacy and safety in mild-to-severe Alzheimer ' s disease. Published online 2007:245-258.
76. Avgerinos KI, Ferrucci L, Kapogiannis D, Section S. HHS Public Access. Published online 2022. doi:10.1016/j.arr.2021.101339 .Effects
77. Rudge AEGP. Amyloid antibody therapy for early - stage Alzheimer ' s disease : a critical review of three recent trials. *J Neurol*. 2024;271(5):2914-2916.

doi:10.1007/s00415-024-12361-w

78. Alkhalifa AE, Mokhlf A Al, Ali H, Al-ghraiybah NF. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for Alzheimer ' s Disease : Evidence , ARIA Risk , and Precision Patient Selection. 2025;1:1-26.
79. Kane M. Lecanemab Therapy and APOE Genotype Drug : Lecanemab. 2024;(Md):1-15.
80. Comments I. Donanemab Donanemab. Published online 2024.
81. Warning B. Full Prescribing Information Warning : Amyloid Related Imaging Abnormalities. Published online 2023.
82. Moss DE, Perez RG. Anti-Neurodegenerative Benefits of Acetylcholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease: Nexus of Cholinergic and Nerve Growth Factor Dysfunction. *Curr Alzheimer Res*. 2021;18(13):1010-1022. doi:10.2174/1567205018666211215150547
83. Kuns B, Rosani A, Patel P et al. Memantine. *StatPearls Publ*. Published online 2024. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/?utm_source=chatgpt.com
84. Berg-weger M, Stewart DB. Non-Pharmacologic Interventions for Persons with Dementia. 2017;(April):116-119.
85. Spector A, Stoner CR, Chandra M, et al. Mixed methods implementation research of cognitive stimulation therapy (CST) for dementia in low and middle-income countries : study protocol for Brazil , India and Tanzania (CST-International). Published online 2019:1-9. doi:10.1136/bmjopen-2019-030933
86. Barry DN, Maguire EA. Remote Memory and the Hippocampus : A Constructive Critique. *Trends Cogn Sci*. 2018;xx:1-15. doi:10.1016/j.tics.2018.11.005
87. Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, Rattray

B, Northey JM. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50 : a systematic review with meta-analysis. 2018;(3):154-160. doi:10.1136/bjsports-2016-096587

88. Behfar Q, Richter N, Kural M, et al. Improved connectivity and cognition due to cognitive stimulation in Alzheimer ' s disease. 2023;(August):1-19. doi:10.3389/fnagi.2023.1140975
89. Press AIN. Music and dementia. Published online 2015. doi:10.1016/bs.pbr.2014.11.028
90. Hewady PM, El-Fatah AESA, El-Baradey HF, ... Comparative Study Between Irisin and Donepezil (Anticholinesterase) on Cognitive Functions in Cases of Scopolamine Induced Alzheimer's Disease: Like Condition …. *Int J* …. https://www.neliti.com/publications/430177/comparative-study-between-irisin-and-donepezil-anticholinesterase-on-cognitive-f
91. Yang H, Zhang J, Cheng J. Effects of donepezil on the amplitude of low-frequency fluctuations in the brain of patients with Alzheimer's disease: evidence from resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*. 2021;32(11):907-912. doi:10.1097/WNR.0000000000001659
92. Qiao O, Zhang X, Zhang Y, et al. Cerebralcare Granule® enhances memantine hydrochloride efficacy in APP/PS1 mice by ameliorating amyloid pathology and cognitive functions. *Chin Med*. 2021;16(1):47. doi:10.1186/s13020-021-00456-9
93. Özsoy Ş, Çakir Z, Akçay E, Gevrek F. Effects of thymoquinone and memantine alone and in combination on memory and hippocampal morphology in rats with

streptozotocin-induced Alzheimer's disease. *Turkish J Med Sci*. 2023;53(4):894-901. doi:10.55730/1300-0144.5653

94. Elbeltagy M, Atieh DA, Abdin BH, S-Yasin KA, ... Memantine improves memory and hippocampal proliferation in adult male rats. *Folia …*. Published online 2021. https://www.termedia.pl/Memantine-improves-memory-and-hippocampal-proliferation-r-nin-adult-male-rats,20,44643,0,1.html
95. Chen SF, Cheng WJ, Chao CC, Kuo CH, ... Baseline-Dependent Effect of Memantine on Working Memory in Male Rats: The Role of Glutamate Nmda Receptor Subunits and Camkii Signaling. *Available SSRN …*. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4911116
96. Li P, Xu J, Gu H, Peng H, Yin Y, Zhuang J. Memantine ameliorates cognitive deficit in AD mice via enhancement of entorhinal-CA1 projection. *BMC Neurosci*. 2021;22(1):41. doi:10.1186/s12868-021-00647-y
97. Hewady PM. Comparative study between irisin and donepezil (Anticholinesterase) on cognitive functions in FDVHV RI VFRSRODPLQH LQGXFHG $ O] KHLPHU · V disease : Like condition in male albino rats. 2022;6(May):8442-8458.
98. Yu F, Vock DM, Zhang L, et al. Cognitive Effects of Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(1):233-244. doi:10.3233/JAD-201100
99. Angiolillo A, Leccese D, Ciccotelli S, Cesare G Di, ... Effects of Nordic walking in Alzheimer's disease: A single-blind randomized controlled clinical trial. *Heliyon*. Published online 2023. https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(23)03072-4

100. Mohseni I, Peeri M, Azarbayjani MA, et al. Original Article: Improvement of Learning and Memory Deficits With Aerobic Training and Donepezil Co-therapy in Amyloid-β beta-injected Male Rats Through the CREB and BDNF Signaling Pathway. 2020;6(3):181-190.
101. Garcia GP, Bicak M, Buros J, et al. Beneficial e ects of physical exercise and an orally active mGluR / antagonist pro-drug on neurogenesis and behavior in an Alzheimer ' s amyloidosis model. (iii).
102. Juan C, Gallego-mellado M, Garc J. Comparative Efficacy of Active Group Music Intervention versus Group Music Listening in Alzheimer ' s Disease. Published online 2021.
103. Therapy CS. brain sciences Changes in Default Mode Network Connectivity in Resting-State fMRI in People with Mild Dementia Receiving Cognitive Stimulation Therapy. Published online 2021.
104. Qiao O, Zhang X, Zhang Y, et al. *Cerebralcare Granule*. scholar.archive.org; 2021. doi:10.1186/s13020-021-00456-9
105. Mohseni I, Peeri M, ... Improvement of Learning and Memory Deficits With Aerobic Training and Donepezil Co-therapy in Amyloid-β beta-injected Male Rats Through the CREB and BDNF …. *Pharm* …. Published online 2020. https://publish.kne-publishing.com/index.php/PBR/article/view/4644