

SKRIPSI

AGUSTUS 2021

**DISBIOSIS MIKROBA USUS DALAM PATOGENESIS PENYAKIT
ALZHEIMER : POTENSI PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI TERBARU**



Oleh:

Yusuf

C011181341

Pembimbing:

dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2021

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Mikrobiologi
Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“DISBIOSIS MIKROBA USUS DALAM PATOGENESIS PENYAKI
ALZHEIMER : POTENSI PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI TERBARU”**

Hari/Tanggal : Rabu/18 Agustus 2021

Waktu : 14.00 WITA - Selesai

Tempat : Virtual Meeting (Zoom Meeting)

Makassar, 10 Desember 2021

Mengetahui,



dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK

NIP.19771231 200212 1 002

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“Disbiosis Mikroba Usus dalam Patogenesis Penyakit Alzheimer : Potensi Probiotik sebagai Terapi Terbaru”

Disusun dan Diajukan Oleh :

Yusuf

C011181341

Menyetujui
Panitia Penguji

No.	Nmaa Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK	Pembimbing	
2	Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp. MK	Penguji 1	
3	dr. Andi Rofian Sultan, DMM, M.Sc, I&I	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidan Akademik, Riset, dan Inovasi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 0001



Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP. 19680530 199703 2 0001

DEPARTEMEN MIKROBIOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN

2021

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul :

**“DISBIOSIS MIKROBA USUS DALAM PATOGENESIS PENYAKI
ALZHEIMER : POTENSI PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI TERBARU”**

Makassar, 10 Desember 2021

Pembimbing,



dr. Firdaus Hamid, Ph.D., Sp.MK

NIP.19771231 200212 1 002

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Yusuf
NIM : C011181341
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarism adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain

Makassar, 10 Desember 2021

Yang menyatakan



Yusuf

NIM : C011181341

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah memberikan nikmat ilmu, kesehatan, dan kekuatan, sehingga skripsi *literature review* yang berjudul “Disbiosis Mikroba Usus dalam Patogenesis Penyakit Alzheimer : Potensi Probiotik sebagai Terapi Terbaru.” dapat penulis selesaikan. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana (S1) Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini, penulis ingin mengungkapkan rasa terima kasih dan penghargaan kepada:

1. dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK sebagai dosen pembimbing akademik serta pembimbing skripsi yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan masukan dalam penyusunan hingga penyelesaian skripsi ini.
2. Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK sebagai dosen penguji I skripsi yang telah memberikan arahan dan masukan dalam penyusunan dan penyelesaian skripsi ini.
3. dr. Andi Rofian Sultan, DMM, M.Sc, I&I sebagai dosen penguji II skripsi yang telah memberikan arahan dan masukan dalam penyusunan dan penyelesaian skripsi ini.
4. Kedua orang tua saya tercinta, Bapak Usman dan Ibu Rohani, yang selalu memberi dukungan dan doa disetiap langkah dan niat baik saya dalam dunia perkuliahan.
5. Kelima saudara saya, Hamka, Harmin, Rahmawati, Nurhayati, dan Chairunnisa, serta keluarga besar lainnya yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan doa kepada penulis selama menjalani pendidikan khususnya dalam penyusunan skripsi sehingga skripsi ini dapat penulis selesaikan dengan baik.
6. Sahabat dan *Partner* saya Muh. Radhi Siriwa, Muh Imam Arkaan, dan Andi Muhammad Hanif Abdillah yang sudah berkontribusi besar dalam penulisan skripsi ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
7. Sahabat Ex MY Delegation, Putri Syalwa Mentari dan Nur Fatimah Azzahrah Latif, yang juga selalu bersama dengan penulis, memberikan dukungan, bantuan, maupun hiburan hingga saat ini.
8. Teman-teman seperjuangan penulis selama di Fakultas Kedokteran (Aulia, Astrid Puspa, Nabilah, Andi Rias, Yogi Ananta, Nur Ilmi Utami, Yusuf Halim, Jihan, Sasa, dan Excel Gabriel) yang selalu memberi hiburan dan canda tawa selama proses pembuatan skripsi.

9. Teman-teman dan kaka-kaka sedivisi organisasi saya tercinta, Medical Muslim Family (Kak Eca, Kak Dhani, Kak Amier, Andi Rifa, Uswa, Nisa, Resky, Yudha, Asty, Disty, dan Trisna) yang telah menyemangati penulis dalam menyelesaikan skripsi ini ditengah sibuknya kehidupan berorganisasi.
10. Medical Youth Research Club (MYRC) dan Medical Muslim Family (M2F) sebagai organisasi tempat penulis berproses, belajar, mendapatkan banyak teman dan saudara, serta menggali banyak pengalaman.
11. Teman-teman F18ROSA atas kebersamaan dan dukungan yang diberikan kepada penulis dari awal kuliah hingga saat ini.
12. Serta seluruh pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang penulis tidak dapat sebutkan satu per satu.

Terakhir, skripsi ini tidak luput dari kesalahan dan kekurangan, maka dari itu penulis senantiasa menerima saran dan masukan yang dapat membangun.

Makassar, 10 Desember 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISM.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	viii
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT	x
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 METODE.....	2
BAB II HASIL DAN PEMBAHASAN	3
3.1 Disbiosis Mikrobiota Usus dalam Patogenesis Penyakit Alzheimer.....	2
3.2 Modulasi Mikroba Usus sebagai Penatalaksanaan Penyakit Alzheimer.....	6
BAB III PENUTUP	13
3.1 KESIMPULAN.....	13
SARAN.....	13
DAFTAR PUSTAKA.....	14
LAMPIRAN	17

DISBIOSIS MIKROBA USUS DALAM PATOGENESIS PENYAKIT ALZHEIMER : POTENSI PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI TERBARU

Yusuf¹, Firdaus Hamid, Muhammad Nasrum Massi², Andi Rofian Sultan ²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

²Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

Abstrak

Latar Belakang : Alzheimer (AD) merupakan salah satu penyakit yang menjadi penyebab kematian terbanyak dalam kasus neurologis secara global. Saat ini sejumlah besar uji klinis menunjukkan banyaknya kegagalan strategi pengobatan akibat kesenjangan yang besar dalam pengetahuan tentang pathogenesis AD. Studi terbaru menunjukkan bahwa mikrobiota usus memainkan peran penting dalam modulasi fungsi usus dan otak yang jika terjadi disregulasi atau disbiosis akan menyebabkan terjadi kelainan-kelainan pada jaras usus dengan otak sehingga menimbulkan terjadinya serangkaian reaksi yang memicu senyawa-senyawa yang dapat menjadi penyebab dari AD. Oleh karena itu terdapat sebuah potensi dijadikannya probiotik sebagai terapi terbaru dalam penanganan AD. **Tujuan :** Untuk mengetahui peran disbiosis mikrobiota usus dalam jaras usus dengan otak untuk menjelaskan patogenesis AD dan pemanfaatan probiotik sebagai terapi terbaru. **Metode :** Essai ilmiah ini menggunakan studi pustaka dengan mengumpulkan jurnal yang valid dengan didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi. **Hasil dan Pembahasan :** Dalam pengujian in-vivo, disbiosis mikrobiota usus berperan dalam patogenesis Alzheimer (AD) sebagaimana dibuktikan oleh temuan penurunan kadar filum *Firmicutes* dan *Acinobacteria* dan peningkatan kadar filum *Bacteroidetes* pada pasien dengan AD. Dalam beberapa penelitian, probiotik memiliki potensi untuk digunakan sebagai pilihan pengobatan untuk AD seperti formulasi mikroba SLAB-51 yang dapat mengurangi kadar Beta-Amyloid ($A\beta$) di otak dan *Bifidobacterium breve strain AI* yang berperan dalam meningkatkan fungsi kognitif dan memori pada pasien AD. **Kesimpulan :** Disbiosis mikrobiota usus mempengaruhi system saraf sentral melalui *gut-brain axis* (jaras usus-otak) sehingga diharapkan penggunaan probiotik mampu memberikan efek positif sebagai penanganan dan pencegahan progresivitas dari AD.

Kata Kunci : *Dementia Alzheimer, Probiotic, Dysbiosis gut microbiome, Gut-Brain Axis*

DISBIOSIS OF GUT MICROBES IN ALZHEIMER'S PATHOGENESIS:

THE POTENTIAL OF PROBIOTICS AS THE LATEST THERAPY

Yusuf¹, Firdaus Hamid, Muhammad Nasrum Massi², Andi Rofian Sultan ²

¹Medical Education Study program, Fakultas Kedokteran, Hasanuddin University, Makassar

²Clinical Microbiology Department , Medical Faculty, Hasanuddin University, Makassar

ABSTRACT

Background: Alzheimer's (AD) is one of disease that causes the most death in neurological cases globally. At present a large number of clinical trials have demonstrated the failure of policies which account for the large extent of knowledge about the pathogenesis of AD. Recent studies have shown that the gut microbiota plays an important role in modulation of intestinal and brain function, where dysregulation or dysbiosis will cause abnormalities in the intestinal pathway with the brain, causing reactions that react to compounds that can be the cause of AD. a potential use of probiotics as the newest therapy in the management of AD. **Objective:** To examine the role of gut microbiotic dysbiosis in the intestinal route to the brain, to explain the pathogenesis of AD and the use of probiotics as a recent therapy. **Methods:** This literature review uses literature study by collecting valid journals based on inclusion and exclusion criteria. **Results and Discussion:** In in-vivo testing, intestinal microbiota dysbiosis plays a role in the pathogenesis of Alzheimer's (AD) as evidenced by the finding of decreased levels of phylum *Firmicutes* and *Acinobacteria* and increased levels of phylum *Bacteroidetes* in patients with AD. In several studies, probiotics have the potential to be used as a treatment option for AD such as the microbial formulation SLAB-51 which can reduce levels of Beta-Amyloid (A β) in the brain and *Bifidobacterium breve strain A1* which plays a role in improving cognitive function and memory in AD patients. **Conclusion:** Gut microbiosis dysbiosis affects the central nervous system through the gut-brain axis (gut-brain route) so it is hoped that the use of probiotics can have a positive effect as a treatment and prevention of progression of AD

Keyword : Dementia Alzheimer, Probiotic, Dysbiosis gut microbiome, Gut-Brain Axis

BAB I PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Demensia adalah sindrom klinis yang ditandai dengan penurunan progresif dua atau lebih kemampuan kognitif, termasuk memori, bahasa, fungsi eksekutif, visuospatial, kepribadian, dan perilaku, yang menyebabkan hilangnya kemampuan untuk melakukan kegiatan dasar kehidupan sehari-hari. Penyakit Alzheimer (AD) sejauh ini merupakan penyebab paling umum dari demensia, 80% dari demensia disebabkan oleh AD^[1]. Insiden alzheimer tercatat secara global terjadi pada 712 orang per 100.000 populasi, dan pada tahun 2016 diperkirakan terjadi pada 43,8 juta orang pada 195 negara. Alzheimer telah menjadi penyebab kematian terbanyak kelima pada kasus neurologis^[2].

Patomekanisme AD sangat berkaitan dengan terbentuknya suatu plak senilis atau agregasi dari senyawa bernama Beta-Amyloid ($A\beta$) dan juga terjadinya pengkusutan dari benang-benang neurofibril (*neurofibrillary tangles*) yang disebabkan karena hiperfosforilasi dari protein Tau yang berada pada *hippocampus*^[3]. Ada banyak hipotesis yang menjelaskan mengenai patogenesis terjadinya dua hal tersebut di atas, seperti kaskade amyloid, hiperfosforilasi Tau, dan stres oksidatif dari neurotransmitter^[4].

Namun, kegagalan sejumlah besar uji klinis baru-baru ini menunjukkan bahwa ada kesenjangan besar dalam pengetahuan tentang patogenesis AD. Kegagalan dalam strategi pengobatan yang berdasar pada teori yang telah ada ini menyebabkan perlunya penelitian lebih lanjut mengenai patogenesis demensia-AD dari perspektif yang berbeda^[5]. Salah satu teori terbaru mengenai penyebab dari alzheimer adalah ditemukannya kaitan daripada terjadinya disbiosis atau kelainan dari mikrobiota usus. Studi terbaru menunjukkan bahwa mikrobiota usus memainkan peran penting dalam modulasi fungsi usus dan otak^[6]. Karakteristik AD yaitu terjadinya gangguan kognitif maka peneliti alasan untuk berspekulasi bahwa mikrobiota usus memiliki peran potensial dalam patogenesis penyakit ini ^[7].

Usus manusia menampung sekitar 10^3 - 10^4 mikroorganisme. Tipe yang paling melimpah dalam usus sehat manusia adalah golongan *Firmicutes*, *Actinobacteria*,

Proteobacteria, *Verrucomicrobia* dan tipe lainnya. Profil ini dapat berubah dan digantikan oleh mikroorganisme lain dalam beberapa keadaan patologis^[8]. Disregulasi atau disbiosis tersebut yang menyebabkan terjadi kelainan-kelainan pada jaras usus dengan otak sehingga menimbulkan terjadinya serangkaian reaksi yang memicu senyawa-senyawa yang dapat menjadi penyebab dari AD^[9].

Literature review ini menyajikan data dan pembahasan terkini mengenai peran disbiosis mikrobiota usus dalam jaras usus dengan otak untuk menjelaskan patogenesis AD berdasarkan hasil dari penelitian pada hewan coba dan pengamatan klinis yang tersedia. Terapi potensial untuk penanganan disregulasi mikroba usus tersebut juga dibahas sebagai referensi bagi penatalaksanaan penyakit alzheimer ke depan.

1.2 METODE

Proses pencarian sumber dilakukan dengan menggunakan mesin pencari terpercaya, seperti *Science Direct*, *PubMed*, dan *Google Scholar*. Sumber literatur yang digunakan dalam pembahasan materi dasar terkait Penyakit Alzheimer dari jurnal-jurnal nasional maupun internasional yang sesuai dengan topik bahasan. Kata kunci yang digunakan adalah *Dementia Alzheimer*, *Probiotic*, *Dysbiosis gut microbiome*, dan *Gut-Brain Axis*. Dengan kata kunci tersebut, ditemukan 523 literatur. Kemudian, dilakukan reduksi dengan menggunakan kriteria eksklusi yang ditetapkan penulis, yaitu tahun terbit literatur tidak lebih dari 10 tahun terakhir, kecuali bila tidak ditemukan literatur terbaru dengan bahasan serupa. Setelah direduksi, jumlah literatur menjadi 104. Selanjutnya, literatur direduksikan kembali berdasarkan kesesuaian judul literatur dengan topik yang dibahas sehingga menyisakan 30 literatur yang akan disarikan dalam *literature review* ini.

BAB II

HASIL DAN PEMBAHASAN

2.1 PEMBAHASAN

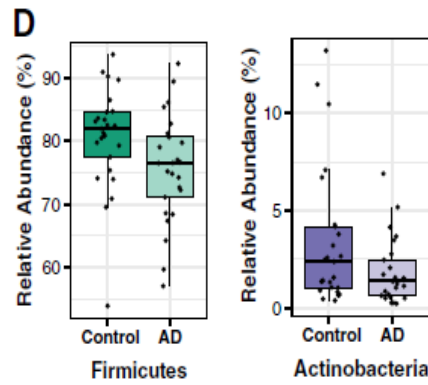
A. Disbiosis Mikrobiota Usus dalam Patogenesis Penyakit Alzheimer

Mikroba usus memerankan peran kunci dalam kesehatan manusia termasuk metabolisme energi, biosintesis vitamin, proteksi terhadap pertumbuhan berlebih patogen, dan regulasi sistem kekebalan tubuh^[10]. Kolonisasi mikroba usus dimulai pada saat seseorang lahir dan terus berkembang hingga usia 3 tahun telah menyerupai komposisi dari mikroba usus orang dewasa^[11], hal itu bertahan stabil secara umum pada tiap individu^[12]. Perubahan dalam ekosistem kompleks tersebut yang dapat menyebabkan terjadinya beberapa penyakit dan telah dikaitkan dengan kondisi neurologis termasuk gangguan spektrum autisme, multipel sclerosis, parkinson dan alzheimer melalui jaras usus dengan otak^[13].

Penelitian oleh Vogt et al (2017) telah melakukan *sequencing region 4* dari gen 16S rRNA yang menghasilkan total 4,8 juta urutan (rata-rata \pm SD: $\sim 96.000 \pm 32.000$ dibaca / peserta), lalu dikelompokkan menjadi *operational taxonomal unit* (OTUs). OTUs dikelompokkan secara taksonomi dan dianalisis pada tingkat filum, famili dan genus menggunakan *Metastat*^[14]. Hasil penelitian tersebut dipaparkan sebagai berikut :

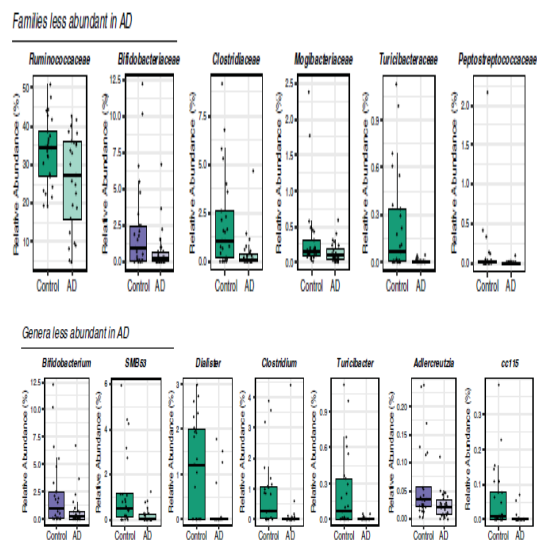
A1. Penurunan kadar filum *Firmicutes* dan *Acinobacteria* serta efek yang ditimbulkan

Penelitian tersebut menunjukkan terjadinya penurunan dari kadar bakteri filum *Firmicutes* dan *Acinobacteria* pada penderita AD.



Tabel 1. Penurunan Kadar Bakteri Filum *Firmicutes* dan *Acinobacteria* pada Penderita AD ($p < 0,05$, Dikoreksi FDR)

Dalam *Firmicutes*, famili *Ruminococcaceae*, *Turicibacteraceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Clostridiaceae*, dan *Mogibacteriaceae*, serta genus *SMB53* (keluarga *Clostridiaceae*), *Dialister*, *Clostridium*, *Turicibacter*, dan *cc115* (keluarga *Erysipelotrichaceae*) dilaporkan juga ikut menurun. Sedangkan penurunan *Actinobacteria* tercermin dengan menurunnya *Bifidobacteriaceae* di tingkat famili dan *Bifidobacterium* serta *Adlercreutzia* pada tingkat genus^[14].



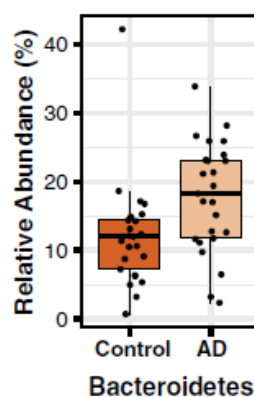
Tabel 2. Penurunan Mikroba Usus pada Tingkat Famili dan Genus

Perubahan-perubahan yang terjadi pada mikroba usus tersebut dapat menyebabkan terjadinya efek berikut :

- Penurunan kadar bakteri dengan filum *Firmicutes* beserta famili dan genusnya menyebabkan terjadinya obesitas dan diabetes tipe 2^[15]. Obesitas dan DM merupakan risiko tinggi terjadinya AD. Dilaporkan bahwa resistensi insulin menyebabkan penurunan metabolisme glukosa otak dan peningkatan deposisi amiloid pada penderitanya^[16]. Dengan demikian, mekanisme disbiosis *Firmicutes* dipahami dapat menyebabkan AD melalui progresi resistensi insulin dan obesitas^[16,17].
- Sedangkan penurunan kadar bakteri dengan filum *Acinobacteria* sangat dikaitkan dengan salah satu jenis famili terbanyaknya yaitu *Bifidobacterium*. Bakteri ini merupakan bakteri yang sangat penting bagi manusia pada seluruh usia, dan manfaatnya telah diketahui secara pasti^[18]. Bakteri ini dapat menghasilkan efek anti-inflamasi dan menurunkan permeabilitas usus. Dengan menjaga bakteri ini tetap normal, maka diharapkan dapat menurunkan kadar Lipopolisakarida (LPS) di usus dan memperbaiki barrier mukosa usus sehingga dapat mencegah terjadinya akumulasi amiloid dan AD^[19].

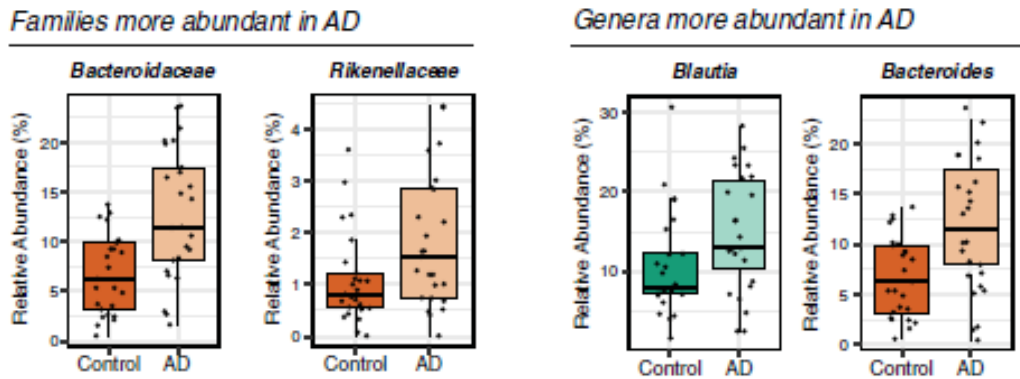
A2. Peningkatan kadar filum *Bacteroidetes* serta efek yang ditimbulkan

Selain dari ditemukannya penurunan beberapa bakteri yang penting dalam usus, ditemukan juga peningkatan yang signifikan terhadap bakteri dengan filum *Bacteroidetes*.



Tabel 3. Peningkatan Kadar Bakteri Filum *Bacteroidetes* pada Penderita AD ($p < 0,05$, Dikoreksi FDR)

Dalam *Bacteroidetes*, *Bacteroidaceae* dan *Rikenellaceae* di tingkat famili, serta *Bacteroides* dan *Alistipes* pada tingkat genus juga ditemukan meningkat^[14].



Tabel 4. Peningkatan Mikroba Usus pada Tingkat Famili dan Genus

Peningkatan tersebut dilaporkan menimbulkan efek negatif seperti :

- Peningkatan filum *Bacteroidetes* pada tingkat filum dicerminkan dengan peningkatan jenisnya pada tingkat famili yaitu *Bacteroidaceae* dan *Bacteroides* pada tingkat genus. Jenis tersebut merupakan kelompok bakteri gram negatif di usus yang dideteksi selalu tinggi pada penderita gangguan neurodegenerative^[18]. Membran luar utama komponen bakteri gram negatif adalah lipopolisakarida (LPS), yang mampu memicu peradangan sistemik dan pelepasan sitokin proinflamasi dari usus menuju sirkulasi sistemik. Bahkan, studi in-vitro dan in-vivo menunjukkan hubungan yang sangat besar antara endotoksin bakteri (LPS) dengan terjadinya amiloid fibrillogenesis, deposisi amiloid dan kerusakan protein Tau^[19].

B. Modulasi Mikroba Usus sebagai Penatalaksanaan Penyakit Alzheimer

Saat ini, tidak ada pengobatan definitif untuk AD, dan sebagian besar pendekatan bertujuan untuk mempertahankan kemampuan kognitif dan memori serta memperlambat progresi penyakit. Studi terbaru telah menyoroti peran mikroba usus manusia dalam mengatur beberapa jalur neuro-kimia melalui sistem *host-microbiome* yang sangat saling terhubung yang disebut sumbu usus-otak^[20]. Efek menguntungkan dari probiotik *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* pada penyakit terkait SSP seperti

multiple sclerosis, defisit kognitif, dan patologi yang diturunkan dari stres telah berhasil dibuktikan pada penelitian terbaru^[21].

Beberapa penelitian juga mengungkap peran probiotik *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* secara khusus terkait modulasi mikroba usus dalam penanganan AD^[20].

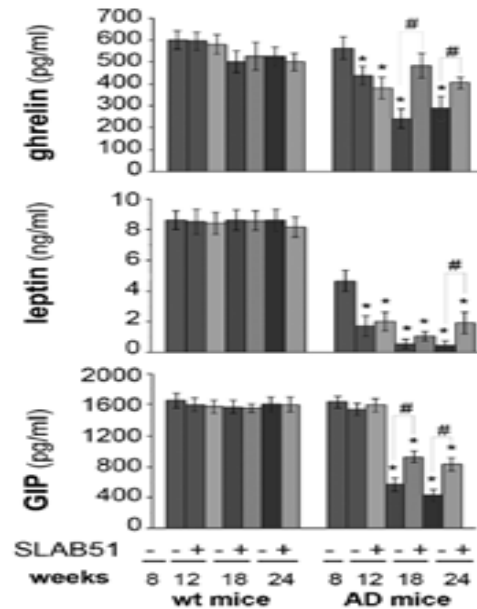
B1. Potensi SLAB51 dalam memodulasi mikroba usus penderita AD

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Laura et al (2017), dikembangkan formulasi baru bakteri untuk memodulasi mikroba usus yang dinamakan SLAB51 dimana bakteri pembentuknya berasal dari filum *firmicutes*, yaitu famili *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. brevis*) dan *Bifidobacteria* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*)^[22]. Formulasi tersebut diberikan kepada tikus coba *triple transgenic* dengan penyakit AD dan didapatkan hasil sebagai berikut :

- **SLAB51 meningkatkan konsentrasi hormon usus**

Menariknya, pengobatan dengan formulasi probiotik ini secara khusus meningkatkan konsentrasi hormon. Hasilnya menunjukkan peningkatan kadar ghrelin dan GIP secara signifikan pada tikus AD pada minggu ke-18 dan ke-24 dibandingkan dengan kontrolnya masing-masing. Sedangkan tingkat leptin setelah pemberian SLAB51 meningkat pada minggu ke- 24 dibandingkan dengan kontrol.

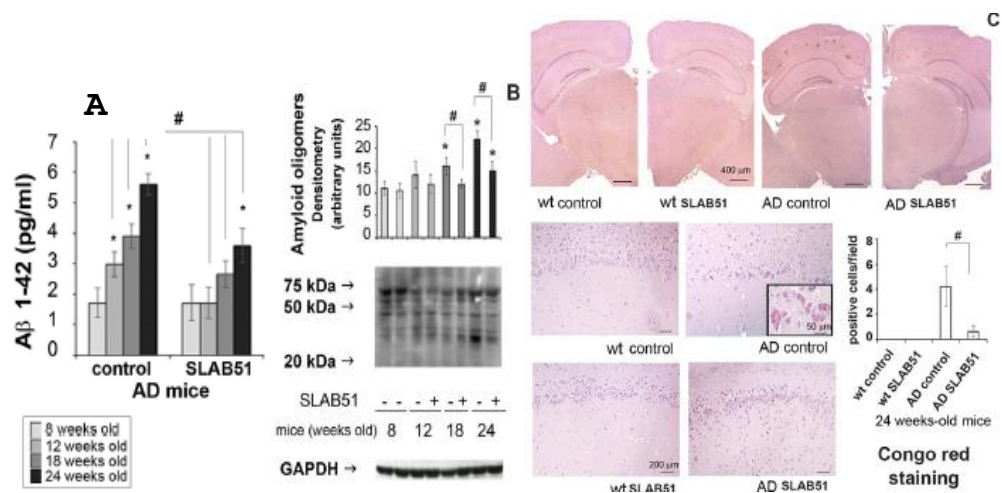
Hormon-hormon ini bertanggung jawab untuk homeostasis energi dan regulasi asupan makanan serta menunjukkan efek positif pada sistem saraf pusat (SSP), memodulasi fungsi saraf seperti belajar dan memori^[23].



Grafik 1. Peningkatan Kadar Hormon pada Tikus AD setelah Pemberian SLAB51 ([#]p < 0.05).

- Ghrelin telah terbukti mengatasi defisit memori dan degenerasi sinaptik pada model hewan AD dengan mengontrol homeostasis saraf melalui regulasi langsung *ubiquitin-proteasome system* (UPS) dan autofag pada sel neuronal AD ^[24,25].
- Leptin telah terbukti bertindak sebagai faktor neurotropik dan memberikan efek neuroprotektif terhadap toksisitas yang disebabkan oleh oligomer A β ^[23]. Leptin juga dapat menurunkan Kadar A β melalui pengaturan efek γ -sekretase yang dimediasi oleh *Amylodogenic pathway*^[26].

- SLAB51 menurunkan kadar Beta-Amyloid ($A\beta$) dalam otak tikus dengan AD



Gambar 2. Penurunan Konsentrasi Beta-Amyloid ($A\beta$) setelah Pemberian SLAB51 Dibandingkan dengan Kontrol Masing-masing ($p < 0.05$), Berturut-turut Panel A, B dan C.

- Pada gambar 6 panel A, Kadar β 1-42 dinyatakan sebagai pg / ml yang ditentukan oleh ELISA pada otak tikus AD yang diberikan SLAB51 dan kontrol. kadar $A\beta$ 1-42 berkurang secara signifikan pada tikus AD yang diberikan SLAB51 dibandingkan dengan kontrol.
- Panel B, evaluasi akumulasi oligomer amiloid melalui *western blotting* dan densitometri, ditemukan penurunan yang besar dari struktur ini pada tikus AD yang diberikan SLAB51, pada usia 18 minggu dan 24 minggu, dibandingkan dengan kontrol ($^{\#}p < 0.05$).
- Panel C, pewarnaan *Congo red* pada plak $A\beta$ otak menunjukkan penurunan yang signifikan terhadap deposit amiloid. Terlihat pada tikus AD yang diberikan SLAB51 hanya tersisa sedikit deposit amiloid dibandingkan dengan yang tidak diberikan SLAB51.

B2. *Enterococcus faecium* dan *Lactobacillus rhamnosus* menghasilkan efek anti-inflamasi dan enzim antioksidan sebagai fungsi neuromodulator

Banyak dari hasil penelitian mengkonfirmasi efek menguntungkan probiotik dengan meningkatkan integritas epitel usus, melindungi kerusakan barrier usus,

mengurangi respon proinflamasi, dan menghambat inisiasi atau propagasi neuroinflamasi dan neurodegenerasi^[9].

Misalnya, telah ditunjukkan secara *in vitro* bahwa *Enterococcus faecium* dan *Lactobacillus rhamnosus* mengurangi produksi TNF- α (**gambar 7**) dan menginduksi enzim antioksidan di otak. Enzim antioksidan yang diinduksi yaitu Katalase (CAT), Glutathione S-transferase (GST), dan Glutathione SulphHydril (GSH)^[27].

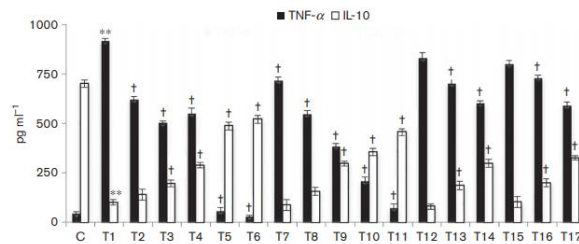
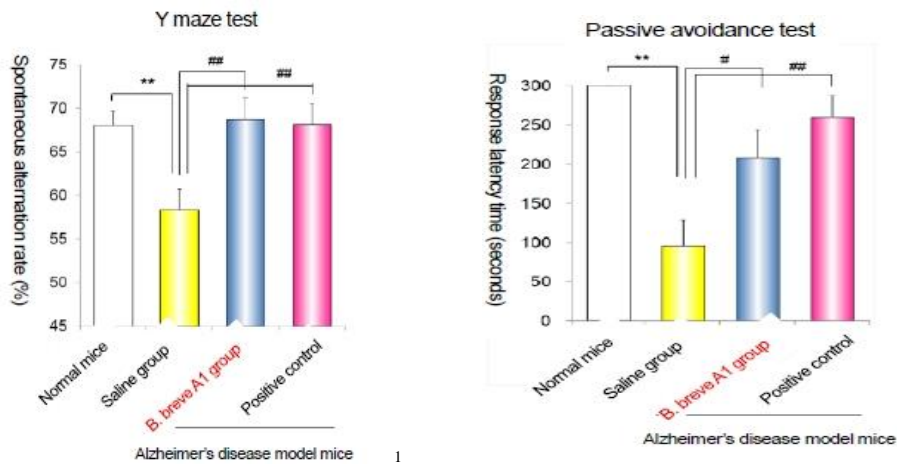


Fig. 4. Anti-inflammatory activity of the probiotics *E. faecium* and *L. rhamnosus* and their LCSs. Data represent the means \pm SD of three separate experiments. Data were analysed by one-way ANOVA followed by a post-hoc Dunnett test. LPS was used at $1 \mu\text{g ml}^{-1}$ throughout. C, Negative control; T1, LPS; T2, LPS+*L. rhamnosus* ($1 \mu\text{g ml}^{-1}$); T3, LPS+*L. rhamnosus* ($5 \mu\text{g ml}^{-1}$); T4, LPS+*L. rhamnosus* ($10 \mu\text{g ml}^{-1}$); T5, LPS+*L. rhamnosus* ($50 \mu\text{g ml}^{-1}$); T6, LPS+*L. rhamnosus* ($100 \mu\text{g ml}^{-1}$); T7, LPS+*E. faecium* ($1 \mu\text{g ml}^{-1}$); T8, LPS+*E. faecium* ($5 \mu\text{g ml}^{-1}$); T9, LPS+*E. faecium* ($10 \mu\text{g ml}^{-1}$); T10, LPS+*E. faecium* ($50 \mu\text{g ml}^{-1}$); T11, LPS+*E. faecium* ($100 \mu\text{g ml}^{-1}$); T12, LPS+LCS_{LoG} (5mg ml^{-1}); T13, LPS+LCS_{LoG} (10mg ml^{-1}); T14, LPS+LCS_{LoG} (20mg ml^{-1}); T15, LPS+LCS_{EF} (5mg ml^{-1}); T16, LPS+LCS_{EF} (10mg ml^{-1}); T17, LPS+LCS_{EF} (20mg ml^{-1}). ** $P < 0.01$, C versus T1; † $P < 0.01$, T1 versus treated samples.

Grafik 3. Penurunan Kadar TNF-a (Pro-Inflamasi) dan Peningkatan Kadar IL-10 (Anti-Inflamasi) setiap Penambahan Kadar Probiotik Dimasing-masing Percobaan.

B3. *Bifidobacterium breve* strain A1 dalam perbaikan fungsi kognitif dan memori penderita AD

Penelitian oleh Kobayashi et al (2017) melaporkan bahwa pemberian secara oral *Bifidobacterium breve* strain A1 ke tikus model AD akan memperbaiki disfungsi kognitif dengan menekan ekspresi gen-gen yang berhubungan dengan inflamasi dan imun reaktif^[28]



¹Tabel 5. Pengaruh Pemberian Bifidobacterium Breve Strain A1

Pada panel A, tikus normal cenderung untuk memilih jalur yang berbeda dari yang sebelumnya mereka lewati ketika berada di labirin, menunjukkan mereka ingat jalur apa yang telah mereka coba. Dalam penelitian ini, tikus yang diinjeksi intracerebroventricular (ICV) dari A β 25-35 atau A β 1-42 dalam saline menunjukkan penurunan luar biasa dalam kemampuan memori dalam uji labirin Y dibandingkan dengan tikus normal. Namun, kelompok tikus AD yang diberi *B. breve A1* menunjukkan peningkatan signifikan dalam tingkat kemampuan memori dibandingkan dengan kelompok saline. Hasil ini menunjukkan bahwa *B. breve A1* meningkatkan kemampuan pengenalan spasial^[29].

Panel B, Selama tes penghindaran pasif, tikus belajar untuk menghindari stimulus negatif dengan menjauhi area tertentu. Jika mereka berhasil, itu menandakan mereka mengingat pengalaman negatif. Mirip dengan tes perilaku labirin Y, tikus pada kelompok *B. breve A1* dapat menghindari stimulus negatif dibandingkan dengan kelompok saline. Hasil ini menunjukkan bahwa *B. breve A1* meningkatkan kemampuan belajar dan memori^[29].

¹Fungsi Kognitif pada Tikus Model AD Dievaluasi dengan Uji Labirin (Panel A) dan Uji Penghindaran Pasif (Panel B). † P <0,05, †† P <0,01 vs Kontrol (sham). * P <0,05, ** P <0,01 vs A β (+). Semua nilai Dinyatakan sebagai Berarti \pm S.E .. A1: *B. Breve A1*, Kontrol : Donepezil.

Hasil yang didapatkan dalam uji labirin Y dan uji penghindaran pasif sama efektifnya dengan yang diamati pada kelompok kontrol positif yang diobati dengan *cholinesterase inhibitor*, yaitu obat yang biasa diresepkan untuk penyakit Alzheimer, menunjukkan bahwa *B. breve AI* memiliki potensi yang sama untuk meningkatkan gangguan kognitif yang diinduksi amyloid^[30].

BAB III

PENUTUP

3.1 KESIMPULAN

Alzheimer (AD) merupakan penyakit neurodegeneratif yang progresif dan menjadi penyebab terbanyak terjadinya demensia. Namun, meskipun prevalensi penderita AD banyak di masyarakat, belum ada strategi yang sungguh berhasil secara klinis dalam pengobatan maupun pencegahan progresi dari penyakit tersebut. Dewasa ini, patomekanisme AD semakin diteliti dan mulai banyak dikaitkan dengan terjadinya disregulasi/disbiosis mikroba yang ada di dalam usus. Mikroba usus memainkan peran kunci dalam metabolisme dan homeostatis berbagai reaksi yang ada di tubuh, kelainan yang terjadi terhadap ekosistem kompleks tersebut dipelajari dapat menyebabkan berbagai penyakit termasuk yang berkaitan dengan sistem saraf sentral melalui *gut-brain axis* (jaras usus-otak). Oleh karena itu, dipahami bahwa dengan memodulasi mikroba usus dengan menggunakan probiotik seperti yang dijelaskan dalam studi literatur ini maka diharapkan yang terjadi adalah reaksi-reaksi yang menghasilkan zat baik itu hormon, sitokin anti-inflamasi, antioksidan atau dalam bentuk lain yang dapat memberikan efek positif sebagai bentuk penanganan dan pencegahan progresivitas dari AD.

3.2 SARAN

Saat ini penelitian mengenai efek probiotik terhadap peningkatan fungsi kognitif dan memori dalam rangka penanganan dan pencegahan AD masih terbatas pada penelitian tingkat *in-vivo* dengan menggunakan sampel tikus coba. Pengujian uji klinis terhadap manusia sangat perlu untuk dilakukan ke depannya agar potensi studi ini bisa diterima dan dikembangkan sebagai salah satu terapi dalam menangani dan mencegah progresivitas penyakit alzheimer.

DAFTAR PUSTAKA

1. Crous-Bou, Marta, et al. "Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention." *Alzheimer's research & therapy* 9.1 (2017): 71.
2. Nichols, Emma, et al. "Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *The Lancet Neurology* 18.1 (2019): 88-106.
3. Fan, Liyuan, et al. "New Insights into the Pathogenesis of Alzheimer's Disease." *Frontiers in Neurology* 10 (2019): 1312.
4. Butterfield, D. Allan, and Barry Halliwell. "Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease." *Nature Reviews Neuroscience* 20.3 (2019): 148-160.
5. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* (2017) ;58(1):1-15
6. Bostanciklioğlu, Mehmet. "The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease." *Journal of applied microbiology* 127.4 (2019): 954-967.
7. Seo, Dong-oh, and David M. Holtzman. "Gut Microbiota: From the Forgotten Organ to a Potential Key Player in the Pathology of Alzheimer's Disease." *The Journals of Gerontology: Series A* (2019).
8. Wu, Shih-Cheng, et al. "Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in *Drosophila*." *Nature communications* 8.1 (2017): 1-9.
9. Kowalski, Karol, and Agata Mulak. "Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease." *Journal of neurogastroenterology and motility* 25.1 (2019): 48.
10. Chow, Janet, et al. "Host–bacterial symbiosis in health and disease." *Advances in immunology*. Vol. 107. Academic Press, (2010). 243-274
11. Koenig, Jeremy E., et al. "Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108.Supplement 1 (2011): 4578-4585.
12. Huttenhower, Curtis, et al. "Structure, function and diversity of the healthy human microbiome." *nature* 486.7402 (2012): 207.
13. Fung, Thomas C., Christine A. Olson, and Elaine Y. Hsiao. "Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease." *Nature neuroscience* 20.2 (2017): 145.

14. Vogt, Nicholas M., et al. "Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease." *Scientific reports* 7.1 (2017): 1-11.
15. Larsen, Nadja, et al. "Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults." *PloS one* 5.2 (2010).
16. Willette, Auriel A., et al. "Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer disease." *JAMA neurology* 72.9 (2015): 1013-1020.
17. Willette, Auriel A., et al. "Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults." *Alzheimer's & dementia* 11.5 (2015): 504-510.
18. Rajilić-Stojanović, Mirjana, and Willem M. de Vos. "The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota." *FEMS microbiology reviews* 38.5 (2014): 996-1047
19. Asti, Annalia, and Luciana Gioglio. "Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation?." *Journal of Alzheimer's Disease* 39.1 (2014): 169-17
20. Welling, Mick M., Rob JA Nabuurs, and Louise van der Weerd. "Potential role of antimicrobial peptides in the early onset of Alzheimer's disease." *Alzheimer's & Dementia* 11.1 (2015): 51-57.
21. Hsiao, Elaine Y., et al. "Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders." *Cell* 155.7 (2013): 1451-1463.
22. Bonfili, Laura, et al. "Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels." *Scientific reports* 7.1 (2017): 1-21.
23. Gomes, S., et al. "Protective Effect of Leptin and Ghrelin against Toxicity Induced by Amyloid- β Oligomers in a Hypothalamic cell Line." *Journal of neuroendocrinology* 26.3 (2014): 176-185.
24. Moon, Minh, et al. "Ghrelin ameliorates cognitive dysfunction and neurodegeneration in intrahippocampal amyloid- β 1-42 oligomer-injected mice." *Journal of Alzheimer's Disease* 23.1 (2011): 147-159.
25. Cecarini, Valentina, et al. "Effects of ghrelin on the proteolytic pathways of Alzheimer's disease neuronal cells." *Molecular neurobiology* 53.5 (2016): 3168-3178

26. Niedowicz, Dana M., et al. "Leptin regulates amyloid β production via the γ -secretase complex." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1832.3 (2013): 439-444.
27. Divyashri, G., G. Krishna, and S. G. Prapulla. "Probiotic attributes, antioxidant, anti-inflammatory and neuromodulatory effects of *Enterococcus faecium* CFR 3003: in vitro and in vivo evidence." *Journal of medical microbiology* 64.12 (2015): 1527-1540.
28. Kobayashi, Y., et al. "Effects of *Bifidobacterium breve* A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *Beneficial microbes* 10.5 (2019): 511-520.
29. Kobayashi, Yodai, et al. "Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease." *Scientific reports* 7.1 (2017): 1-10.
30. Wong, C. B., Kobayashi, Y., & Xiao, J. Z. (2018). Probiotics for Preventing Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. In *Gut Microbiota-Brain Axis*. IntechOpen.

LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 : BIODATA PENULIS

A. Data Pribadi

Nama : Yusuf
Nama Panggilan : Ucub
Tempat, Tanggal Lahir: Tolai, 08 Oktober 1999
Jenis Kelamin : Laki Laki
Agama : Islam
Alamat : Jl. Sahabat 5, Tamalanrea, Makassar
Nama Ayah : Usman
Nama Ibu : Rohani
Pekerjaan Orang Tua : Ayah : Pedagang
Ibu : IRT
Alamat Orang Tua : Desa Tolai, Parigi Moutong, Sulawesi Tengah
Anak Ke- : 5 dari 6 bersaudara
No. HP : 082191778089
E-mail : ucubmant10@gmail.com
Line ID : yusufmnt
Hobi : Nonton, Badminton
Motto : Pikirkan, Kerjakan, Ikhlasikan



B. Pendidikan Formal

Tahun	Institut	Keterangan
2005-2006	TK UMDI Tolai	
2006-2012	SD DDI Tolai	
2012-2015	MTs As'Adiyah Tolai	
2015-2018	MA As'Adiyah Tolai	MIPA
2018-sekarang	Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin	Kedokteran Umum

C. Riwayat Organisasi

Tahun	Organisasi	Jabatan
2016-2017	OSIS MA As'Adiyah Tolai	Sekretaris Umum 1
2019-2020	<i>Medical Muslim Family</i> FK-Unhas	Badan Pengurus
2019-2020	<i>Medical Youth Research Club</i> -Unhas	Badan Pengurus
2020-2021	<i>Medical Muslim Family</i> FK-Unhas	Koordinator Dep. Pelayanan Operasional Medis
2020-2021	Asisten Dosen Departemen Mikrobiologi FK Unhas	Koordinator

