

**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**

Yusuf<sup>1</sup>, Firdaus Hamid, Muhammad Nasrum Massi<sup>2</sup>, Andi Rofian Sultan <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

<sup>2</sup>Departemen 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**

Yusuf<sup>1</sup>, Firdaus Hamid, Muhammad Nasrum Massi<sup>2</sup>, Andi Rofian Sultan <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Education Study program, Fakultas Kedokteran, Hasanuddin University, Makassar

<sup>2</sup>Clinical 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 $\beta$ ) 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<sup>[1]</sup>. 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<sup>[2]</sup>.

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*<sup>[3]</sup>. Ada banyak hipotesis yang menjelaskan mengenai patogenesis terjadinya dua hal tersebut di atas, seperti kaskade amyloid, hiperfosforilasi Tau, dan stres oksidatif dari neurotransmitter<sup>[4]</sup>.

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<sup>[5]</sup>. 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<sup>[6]</sup>. Karakteristik AD yaitu terjadinya gangguan kognitif maka peneliti alasan untuk berspekulasi bahwa mikrobiota usus memiliki peran potensial dalam patogenesis penyakit ini <sup>[7]</sup>.

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<sup>[8]</sup>. 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<sup>[9]</sup>.

*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.