



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

POTENSI TERAPI PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI ALZHEIMER MELALUI GUT-BRAIN AXIS

Nafatasya Ayu Rahmansyah^{1*}, Nofiana Ayu Risqiana Sari¹, Herpan Syafi'i Harahap²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram
²Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Universitas Mataram, Indonesia

*Korespondensi:
nafatasya87@gmail.com

Abstrak

Penyakit Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan hilangnya memori dan penurunan fungsi kognitif. Gejala penyakit Alzheimer diantaranya kebingungan, penilaian yang tidak tepat, iritasi, penarikan, dan halusinasi. Mikrobiota usus otak (MGBA) merupakan suatu sistem komunikasi kompleks antara GIT, mikroorganisme usus dan sistem saraf pusat yang mentransmisikan informasi dari dan ke otak serta digunakan untuk mengobati dan memperbaiki gejala gangguan kejiwaan dengan probiotik (bakteri hidup). Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk mengetahui hubungan antara gut brainaxis dengan probiotik sebagai pengobatan untuk gangguan kejiwaan. Penelitian ini merupakan penelitian dengan studi literatur menggunakan website Google Scholar, PubMed dan Science Direct dengan kata kunci (Alzheimer) AND (probiotic AND Alzheimer). Selain itu, jenis artikel yang digunakan yaitu meta analysis, systematic literature review dan narrative review serta menggunakan publikasi berbahasa Indonesia dan Inggris free full text antara tahun 2012-2022. Jumlah artikel akhir yang dipilih oleh penulis berjumlah sebanyak 15 artikel jurnal. Pada studi literatur ditemukan manfaat jangka panjang penggunaan probiotik yang dapat meningkatkan fungsi dan perkembangan kesehatan serta pematangan kognitif dan terapi diet sebagai terapi pada penyakit Alzheimer. Peran probiotik yaitu dapat meningkatkan fungsi dan perkembangan kesehatan serta pematangan kognitif.

Kata Kunci: Alzheimer's, Gut-Brain Axis, Probiotik, Diet

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang paling umum dan ditandai dengan hilangnya memori dan penurunan fungsi kognitif yang pada akhirnya menyebabkan demensia. Penyakit Alzheimer menjadi penyebab kematian nomor enam serta 70% muncul pada kasus demensia. Secara global penyakit alzheimer diperkirakan meningkat dari 26.6 juta kasus tahun 2006 menjadi 106.8 juta kasus pada tahun 2050. Hal ini sesuai dengan data sertifikat kematian di Amerika Serikat pada tahun 2018, sebanyak 122.019 orang meninggal akibat penyakit alzheimer dengan rata-rata kematian perharinya mencapai 331 kematian.² Kematian yang meningkat terjadi karena adanya gangguan yang berhubungan dengan hilangnya neuron secara intensif dan hubungan sinaptik pada struktur otak

tertentu yang mengemban fungsi domain kognitif tertentu. Gejala lain dari Penyakit Alzheimer termasuk kebingungan, penilaian yang tidak tepat, iritasi, penarikan, dan halusinasi. ¹

Mikrobiota usus merupakan kumpulan dari bakteri, virus, archaea, jamur dan protozoa yang terdapat dalam saluran pencernaan manusia. Mikrobiota usus otak (MGBA) merupakan suatu sistem komunikasi kompleks antara GIT, mikroorganisme usus dan sistem saraf pusat yang mentransmisikan informasi dari dan ke otak. Sistem komunikasi berinteraksi dengan otak melalui sistem saraf, yaitu saraf vagus dan saraf enterik, sistem endokrin yaitu kortisol dan aksis hipotalamus-hipofisis-kelenjar adrenal dan jalur imun atau sitokin. Mikrobiota usus digunakan untuk mengobati dan memperbaiki gejala gangguan kejiwaan dengan probiotik (bakteri hidup).³ Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk



mengetahui hubungan antara gut-brain axis dengan probiotik sebagai pengobatan untuk gangguan kejiwaan.

METODE PENELITIAN

Dalam penulisan tinjauan pustaka ini, penulis melakukan studi literatur dengan menggunakan website pencarian kepustakaan dengan website Google Scholar, PubMed dan Science Direct dengan menggunakan kata kunci (Alzheimer) AND (probiotic AND Alzheimer).

Dalam melakukan studi literatur, jenis artikel yang dipilih oleh penulis meliputi meta analysis, systematic literature review dan narrative review.

Dalam studi literatur, penulis memilih publikasi berbahasa Indonesia dan Inggris free full text yang memiliki tahun terbit antara tahun 2012-2022. Jumlah artikel akhir yang dipilih oleh penulis berjumlah sebanyak 15 artikel jurnal.

DEFINISI DAN EPIDEMIOLOGI

Penyakit Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif dan penurunan daya ingat untuk membentuk ingatan baru serta mempengaruhi kemampuan intelektual sehingga mempengaruhi kualitas hidup.⁴ Penyakit alzheimer merupakan penyebab tersering dari demensia terutama di negara-negara barat yaitu sekitar 60% kasus. Sekitar 5,5 juta orang di Amerika Serikat dan 24 juta orang diseluruh dunia menderita Alzheimer (4,5). Prevalensi dan insidensi dari Alzheimer meningkat pada usia 56 tahun ke atas secara eksponensial.⁶

ETIOLOGI

Penyakit alzheimer merupakan penyakit degeneratif bertahap yang disebabkan oleh kematian sel saraf yang dimulai dari kortek entorhinal dibagian hipokampus. Faktor risiko penyakit alzheimer terbagi menjadi beberapa diantaranya yaitu faktor risiko internal berupa genetik yang diklasifikasikan berdasarkan usia, mutasi gen APP (Amyloid Precursor Protein), Presenilin 1 (PSEN1), Presenilin 2 (PSEN2) serta peningkatan kadar homosistein dan adanya alel APOE e4. Kemudian terdapat faktor risiko

eksternal yang dapat mengembangkan penyakit alzheimer diantaranya cedera kepala traumatis, depresi, penyakit kardiovaskular, penyakit serebrovaskular, hipertensi, diabetes melitus, obesitas, penuaan, status pernikahan, stres, depresi dan kurang tidur.⁷ Penyakit alzheimer dapat dipengaruhi secara langsung dengan adanya interaksi antara faktor internal dan faktor eksternal. Faktor tersebut diklasifikasikan sebagai faktor gaya hidup individu seperti olahraga, merokok, konsumsi alkohol.⁸ Penggunaan estrogen oleh wanita, penggunaan agen anti-inflamasi, aktivitas santai seperti membaca, diet sehat, olahraga dapat menurunkan risiko penyakit alzheimer.⁹

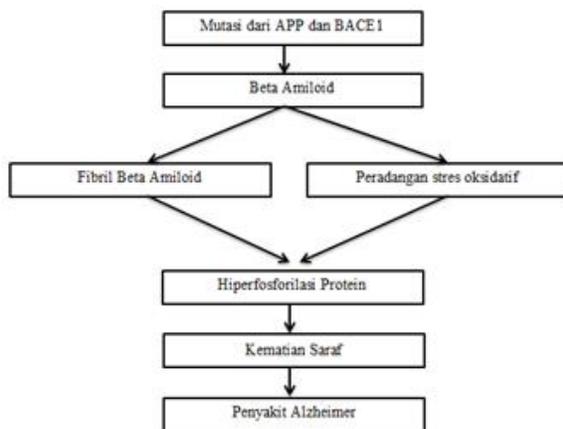
PATOFISIOLOGI

Penyakit alzheimer secara neuropatologi didefinisikan sebagai penyakit kehilangan saraf dan akumulasi Neurofibrillary Tangles (NFT) intraseluler dan plak amiloid ekstraseluler pada korteks temporo-frontal. Pada bagian plak amiloid terdiri dari fibril amiloid yang terdiri dari amiloid beta ($A\beta$), sedangkan NFT terdiri dari bundel filamen heliks berpasangan dari mikrotubulus protein tau.¹

Patofisiologi penyakit Alzheimer terjadi akibat beberapa faktor diantaranya berupa munculnya hipotesis amiloid yang terjadi karena adanya perubahan pembelahan protein prekursor amiloid (APP), protein integral pada membran plasma oleh sekretase (BACE1) dan sekretase untuk menghasilkan fibril $A\beta$ yang tidak larut. Amiloid beta ($A\beta$) kemudian mengalami oligomerisasi, berdifusi ke celah sinaptik, dan mengganggu pensinyalan sinaptik. Amiloid beta ($A\beta$) berpolimerisasi menjadi fibril amiloid tidak larut yang beragregasi menjadi plak. Hal ini menyebabkan aktivasi kinase sehingga menyebabkan hiperfosforilasi protein mikrotubulus, dan polimerisasinya menjadi NFT yang tidak larut. Agregasi plak dan NFT diikuti oleh mikroglia di sekitar plak.¹⁰ Kemudian mendorong aktivasi mikroglial, respon inflamasi lokal, serta berkontribusi terhadap neurotoksisitas sehingga mengakibatkan ketidakseimbangan antara produksi dan pembersihan amiloid beta ($A\beta$) menyebabkan berbagai jenis oligomer toksik, yaitu protofibril, fibril dan plak tergantung pada luasnya

oligomerisasi. Alasan pembentukan A β masih belum jelas, tetapi urutan, konsentrasi dan kondisi stabilitas A β merupakan faktor penting.¹

Pada tubuh manusia terjadi juga mekanisme stres oksidatif/disfungsi mitokondria dalam keadaan normal maupun abnormal. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) diproduksi dalam jumlah banyak. Keduanya berperan dalam jalur pensinyalan seluler dan dapat menyebabkan kerusakan struktur seluler termasuk kerusakan dari sel, lipid, protein dan DNA. Otak membutuhkan oksigen 20% lebih banyak daripada jaringan mitokondria sehingga otak sangat rentan terhadap stres oksidatif. Saraf merupakan unit fungsional otak berinteraksi dengan Reactive Oxygen Species (ROS) menghasilkan peroksidasi lipid dan apoptosis molekuler serta jumlah glutathionin sedikit dapat menyebabkan cedera pada stres.¹



Tabel 1. Mekanisme kerusakan saraf dan perkembangan penyakit Alzheimer (AD).

Disfungsi kolinergik terjadi ketika pengikatan reseptor kolinergik berkurang di daerah otak tertentu pada penyakit alzheimer ringan hingga sedang sehingga menyebabkan pengikatan reseptor menjadi rendah, kecepatan pemrosesan menjadi lebih lambat pada otak utama. Neurotransmisi asetilkolin menjadi menurun sehingga obat-obatan seperti inhibitor cholinesterase (ChEIs) dan donepezil menjadi dasar terapi simptomatik pada penyakit alzheimer. Obat inhibitor asetilkolinesterase (AChEI) merupakan obat ada penyakit alzheimer sedangkan genotip APOE menjadi faktor penting pada penyakit alzheimer.¹

TARGET PENGOBATAN PADA PENYAKIT ALZHEIMER

Pengobatan penyakit alzheimer bertujuan untuk memperlambat perkembangan penyakit dengan melakukan modifikasi pasca translasi yang bertujuan mencegah terjadinya hiperfosforilasi, mengembalikan fungsi normal protein dengan cara mencegah produksi beta amiloid yang terakumulasi dalam plak neuritik, mencegah agregasi tau sehingga dapat menjaga neuron agar tetap berfungsi dengan baik. Perkembangan penyakit alzheimer dapat dicegah dengan diberikan pengobatan pada fase prodromal.¹¹

MEKANISME KERJA PROBIOTIK DALAM MEMPERLAMBAT PROGRESIVITAS PENYAKIT ALZHEIMER

Bakteri yang memiliki efek menguntungkan bagi kesehatan disebut sebagai probiotik. Sedangkan makanan bagi bakteri tersebut disebut prebiotik. Perkembangan penyakit alzheimer terjadi ketika akumulasi amiloid dan terjadi peradangan saraf.¹² Probiotik sebagai suplemen tunggal secara klinis dapat meningkatkan kemampuan kognitif. Probiotik berfungsi sebagai mikrobiota usus yang dapat mempertahankan lingkungan gastrointestinal. Mekanisme kerja probiotik dengan cara mengurangi peradangan saraf kronis, memodulasi mikrobioma melalui suplemen bioaktif serta mengubah produksi dan lokalisasi neurotoksik.¹³

APLIKASI TERAPI PROBIOTIK PADA PENYAKIT ALZHEIMER

Metode terapi yang diberikan pada penyakit alzheimer yaitu dengan memodifikasi mikroflora usus dengan probiotik seperti bakteri asam laktat dan Bifidobacterium yang berfungsi untuk menekan peradangan saraf. Hasilnya yaitu mendapatkan efek yang menguntungkan dalam pencegahan dan pengobatan penyakit alzheimer. Kelebihan pemberian probiotik yaitu dapat mengurangi jumlah plak amiloid di hipokampus otak dan meningkatkan kinerja kognitif otak. Sedangkan kekurangannya



dapat menyebabkan stres oksidatif.¹² Sebuah studi yang dilakukan pada tahun 2017 oleh Nicholas yang membandingkan mikrobiota dari 25 kasus penyakit Alzheimer dengan menggunakan 25 kontrol menunjukkan hasil mikroba pada penyakit Alzheimer menjadi berkurang.¹⁴ Beberapa penelitian hewan yang mendukung studi ini sesuai dengan hasil didapatkan bahwa probiotik bermanfaat dalam peradangan saraf dan neurodegenerasi dengan melakukan pendekatan melalui proses terapi diet dengan cara mengonsumsi makanan tinggi nabati, kacang-kacangan, probiotik, protein hewani.¹⁵

KESIMPULAN

Penyakit Alzheimer merupakan penyakit yang disebabkan oleh berbagai mekanisme neurodegenerasi seperti peradangan saraf yang dapat menyebabkan kematian pada manusia. Perkembangan penyakit Alzheimer disebabkan oleh komposisi dari mikrobiota usus yang tidak seimbang seperti akumulasi amiloid yang berlebihan, disfungsi dari protein, masuknya lipopolisakarida ke dalam sistem peredaran darah yang meningkatkan permeabilitas dari mukosa usus dan sawar darah otak sehingga mengalami gangguan. Komunikasi dua arah antara mikrobiota usus dan otak diperlukan agar memberikan dapat memberikan manfaat jangka panjang dengan cara yaitu meningkatkan fungsi dan perkembangan kesehatan serta pematangan kognitif. Beberapa hal yang dapat dilakukan dengan pemberian probiotik dan intervensi diet sebagai terapi penyakit Alzheimer.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar Thakur A, Kamboj P, Goswami K, Ahuja K. Pathophysiology and management of Alzheimer's disease: an overview. *J Anal Pharm Res.* 2018;7(2):226–35.
2. Cummings J, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Taghva K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* 2021;7(1):1–24.
3. Mörkl S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. *Curr Nutr Rep.* 2020;9(3):171–82.

4. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8).
5. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int.* 2014;2014(Figure 1).
6. Garre O-. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. 2018.
7. Vinicius M, De Mello C, Vieira L, Cruz de Souza L, Gomes K, Carvalho M. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci [Internet].* 2019;26(33):1–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507104/>
8. Eid A, Mhatre I, Richardson JR. Gene-environment interactions in Alzheimer's disease: A potential path to precision medicine. *Pharmacol Ther.* 2019;199:173–87.
9. Tong BCK, Wu AJ, Li M, Cheung KH. Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res [Internet].* 2018;1865(11):1745–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.07.018>
10. Tiwari S, Venkata A, Kaushik A, Adriana Y, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine.* 2019;Jul 2019(14):5541–54.
11. Erin E. Congdon, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Physiol Behav.* 2018;176(3):139–48.
12. Ryszard Pluta, Sławomir Januszewski, Marzena Ułamek-Kozioł, Stanisław J. Czuczwar. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's Disease. *Aging (Albany NY) [Internet].* 2020;12(6):5539–50. Available from: 10.18632/aging.102930
13. Arora K, Green M, Prakash S. The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8(December):1–17.
14. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep [Internet].* 2017;7(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>
15. Kowalski K, Mulak A, Words K. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. 2019;25(1).