

POTENSI SINBIOTIK SEBAGAI AGEN PREVENTIF PENYAKIT ALZHEIMER MELALUI GUT-BRAIN AXIS: *LITERATURE REVIEW*

The Potency of Synbiotic as a Preventive Agent for Alzheimer's Disease Through Gut-Brain Axis: Literature Review

Alfian Novanda Yosanto

Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

Korespondensi: alfian.yosanto@gmail.com

ABSTRAK

Latarbelakang: Alzheimer merupakan penyakit degeneratif penyebab demensia tersering pada usia lanjut dengan patomekanisme yang kompleks. Penurunan fungsi kognitif, memori, dan perilaku pada penderita alzheimer menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien. Salah satu penyebab tingginya insidensi alzheimer yaitu rendahnya upaya preventif untuk kasus alzheimer. Penelitian terkini menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara bakteri komensal usus dengan kejadian Alzheimer melalui mekanisme gut-brain axis. **Tujuan:** Menjelaskan potensi sinbiotik sebagai agen preventif terhadap penyakit alzheimer. **Hasil:** Sinbiotik yang terdiri dari probiotik dan prebiotik dinilai memiliki efek yang lebih unggul dibandingkan probiotik maupun prebiotik itu sendiri. Potensi sinbiotik sebagai agen preventif alzheimer berasal dari kandungan probiotik dan prebiotik di dalamnya. Potensi pertama berasal dari probiotik yang mampu memodulasi sistem imun dan meningkatkan produksi acetylcholine pada otak. Hal ini akan meningkatkan aktivitas clearance plak $A\beta$. Selain itu, probiotik mampu menstimulasi peningkatan ekspresi reseptor GABA pada korteks otak sehingga mencegah disfungsi sistem GABAergic. Probiotik juga mampu meningkatkan tingkat antioksidan yang akan menurunkan tingkat stres oksidatif dalam otak. Potensi kedua berasal dari prebiotik yang dapat meningkatkan kuantitas dan kualitas dari probiotik sehingga dapat meningkatkan modulasi gut-brain axis. **Kesimpulan:** Sinbiotik memiliki potensi dalam mencegah alzheimer dengan berbagai mekanisme.

Kata Kunci: Alzheimer, Gut-brain Axis, Sinbiotik

ABSTRACT

Background: Alzheimer's is a degenerative disease that causes dementia in the elderly with a complex pathomechanism. The decline of cognitive function, memory, and behavior in patients with Alzheimer's causes a decrease in the patient's quality of life. One of the causes of the high incidence of Alzheimer's is the lack of preventive efforts for Alzheimer's cases. Previous studies revealed relationship between gut commensal bacteria and the incidence of Alzheimer's through the gut-brain axis mechanism. **Aim:** To explain the potential of synbiotics as preventive agents against Alzheimer's disease. **Results:** Synbiotics consisting of probiotics and prebiotics were considered to have a superior effect compared to probiotics or prebiotics themselves. The first potential comes from probiotics that can increase $A\beta$ plaque clearance activity. Probiotics can stimulate an increase in the expression of GABA receptors in the brain cortex, thereby preventing the dysfunction of the GABAergic system. Probiotics can also reduce the level of oxidative stress in the brain. The second potential comes from prebiotics which can increase the quantity and quality of probiotics to increase the modulation of the gut-brain axis. **Conclusion:** Synbiotics have the potential to prevent Alzheimer's with various mechanisms.

Keywords: Alzheimer, Gut-brain Axis, Synbiotic

PENDAHULUAN

Alzheimer merupakan penyakit degeneratif penyebab demensia tersering pada kelompok usia 60 tahun atau lebih. Penyakit ini membuat penderitanya mengalami penurunan

fungsi kognitif, memori, dan perilaku (Knopman, Holtzman and Hyman, 2021). Angka kejadian alzheimer semakin bertambah setiap tahunnya. Pada tahun 2021, diperkirakan sekitar 41 juta populasi di dunia mengalami alzheimer.

Angka ini diproyeksikan akan menjadi dua kali lipat setiap dua puluh tahun sekali terutama pada negara-negara berkembang yang memiliki tingkat sosio-ekonomi yang rendah. Diperkirakan, pada tahun 2050, insidensi penyakit alzheimer mencapai 1 juta kasus dengan jumlah total penderita secara global mencapai 104,25 juta orang (World Health Organization, 2021). Sejalan dengan kondisi global, di Indonesia, angka kejadian alzheimer menunjukkan grafik kenaikan setiap tahunnya. Hal ini didukung oleh kondisi sebaran demografi penduduk Indonesia yang diprediksi akan masuk ke dalam sepuluh besar populasi lansia terbanyak di dunia pada tahun 2050 nanti. Dengan demikian perlu untuk segera dilakukan suatu strategi preventif terkait hal tersebut (Martina, 2020).

Dampak penyakit alzheimer tidak hanya dirasakan oleh penderita saja, namun juga keluarga dan orang-orang disekitarnya. Berbagai gangguan fisik yang muncul sebagai akibat penyakit degeneratif neuorlogis ini membawa dampak yang buruk bagi penderita dan lingkungan. Penurunan fungsi memori, kognitif, dan perilaku membuat penderita alzheimer kehilangan kehidupan sosial normal pada umumnya. Keterbatasan dalam melakukan

aktivitas sehari-hari pada akhirnya akan menurunkan kualitas hidup penderita. Disabilitas ini membuat penderita alzheimer sangat menggantungkan diri pada orang-orang terdekat di sekitarnya (Grabher, 2021).

Alzheimer juga memberikan dampak buruk pada sektor ekonomi global. Beban ekonomi yang harus ditopang untuk penanganan dan penanggulangan alzheimer secara global mencapai US\$ 305 milyar pada tahun 2020 dan diprediksi akan menjadi lebih dari US\$ 1 triliun pada tahun 2050. Untuk itu telah selayaknya alzheimer menjadi 2 salah satu penyakit yang dijadikan prioritas dalam hal penanganan dan penanggulangan secara global (Wong, 2020).

Salah satu hal yang mendasari semakin tingginya angka kejadian alzheimer di dunia maupun di Indonesia yaitu karena belum tersedianya strategi preventif yang efektif dan efisien untuk kasus alzheimer. Oleh karena itu suatu bentuk inovasi strategi preventif terhadap kasus alzheimer sangat perlu untuk dilakukan sehingga diharapkan mampu menurunkan insidensi maupun prevalensi dan meniadakan dampak buruk penyerta dari alzheimer (Hodes *et al.*, 2019).

Akhir-akhir ini banyak penelitian yang menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara

bakteri komensal usus dengan kejadian Alzheimer melalui mekanisme *gut-brain axis*. Berdasarkan beberapa *randomized controlled trial* yang pernah dilakukan, suplementasi probiotik terbukti efektif memberikan dampak positif terhadap fungsi kognitif penderita Alzheimer (Deng *et al.*, 2020). Selanjutnya, sinbiotik yang terdiri dari probiotik dan prebiotik dinilai memiliki nilai fungsi yang lebih baik dibandingkan probiotik atau prebiotik itu sendiri (Markowiak and Slizewska, 2017). Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan penjelasan mengenai potensi sinbiotik sebagai agen preventif terhadap penyakit alzheimer.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat beberapa hipotesis yang mungkin menjadi patomekanisme penyakit alzheimer. Beberapa hipotesis tersebut antara lain hipotesis *Beta-Amyloid* ($A\beta$), hipotesis protein tau, hipotesis disproporsi neurotransmitter, dan juga teori *oxidative stress* yang saling berhubungan. Patomekanisme penyakit alzheimer bisa diawali dengan terjadinya kegagalan *clearance mechanism* dari molekul protein beta amyloid ($A\beta$) atau overproduksi $A\beta$. Akibat kegagalan clearance ini, maka terjadi akumulasi dan

oligomerisasi dari $A\beta$ di limbik dan berhubungan dengan korteks. Akumulasi ini berlangsung terus-menerus secara bertahap sebagai plak. Plak yang terjadi mengaktivasi mikroglial dan astrosit untuk mencetuskan respon inflamasi. Kemudian terjadi perubahan homeostatis neuron, dan terjadi *oxidative injury* yang mengakibatkan disfungsi mitokondria dan berujung pada perubahan aktivitas kinase ataupun fosfat. Perubahan ini menyebabkan terjadinya hiperfosforilasi dari protein tau yang akan membentuk *Neurofibrillary Tangles*. Disfungsi sinap atau neuron dan hilangnya neuron selektif diikuti dengan adanya penurunan neurotransmitter merupakan perubahan yang terjadi akibat *Neurofibrillary Tangles*. Adanya *Neurofibrillary Tangles* yang mengakibatkan hilangnya sinap pada saraf dapat menyebabkan timbulnya demensia pada penyakit Alzheimer (Knopman, Holtzman and Hyman, 2021).

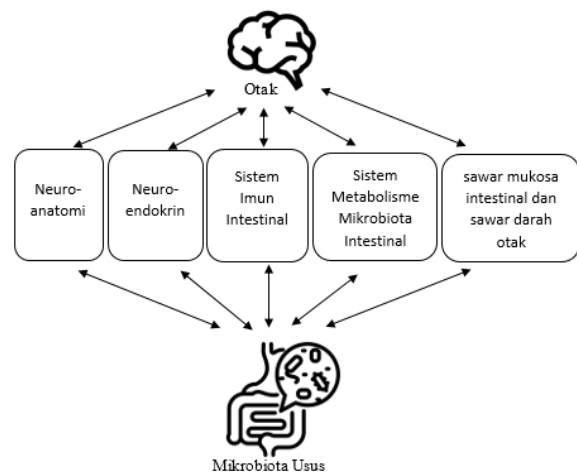
Gut-Brain Axis

Di dalam usus manusia setidaknya terdapat 35.000 spesies mikrobiota. Dari total tersebut, diestimasikan jumlah koloni sel bakteri di dalam usus manusia mencapai $3,9 \times 10^{13}$ sel bakteri. Struktur dan komposisi bakteri komensal di dalam usus bervariasi antar setiap individu (Thursby and Juge, 2017).

Struktur dan komposisi ini bersifat dinamis, berubah sesuai dengan perkembangan manusia. Bayi menerima mikroba komensal yang berasal dari ibunya. Kemudian setelah usia 1 tahun, struktur dan komposisi bakteri komensal usus telah membentuk suatu susunan yang kompleks sebagaimana struktur dan komposisi bakteri komensal pada usus orang dewasa. Beberapa faktor yang turut berperan dalam sifat dinamis bakteri komensal yaitu adanya infeksi, penggunaan antibiotik, dan stres (Martin *et al.*, 2018). Bakteri-bakteri komensal ini mampu memberikan dampak positif bagi kesehatan manusia termasuk hubungannya dengan fisiologis dan kesehatan otak (Varela-trinidad *et al.*, 2022).

Penelitian-penelitian terkini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara bakteri komensal usus dengan otak. Perubahan komposisi bakteri komensal usus akan memberikan dampak terhadap fisiologis otak yang akan berkaitan dengan fungsi kognitif, memori dan perilaku. Setidaknya, terdapat lima jalur komunikasi bakteri komensal usus dengan otak pada mekanisme *gut-brain axis*, yaitu melalui jalur neuroanatomi, neuroendokrin, sistem imun intestinal, sistem metabolisme mikrobiota intestinal, sawar mukosa intestinal

dan sawar darah otak (Gambar 1). Selain itu, otak sendiri juga dapat mempengaruhi struktur dan komposisi bakteri komensal di dalam usus dengan memodulasi motilitas usus, aktivitas sekresi kelenjar, dan permeabilitas usus. Mekanisme komunikasi dua arah antara bakteri komensal usus dan otak inilah yang disebut dengan *gut-brain axis* (Margolis, Cryan and Mayer, 2021).



Gambar 1. *Gut-Brain Axis*

Sinbiotik dan *Gut-Brain Axis* dalam Mencegah Penyakit Alzheimer

Beberapa penelitian yang pernah dilakukan menyebutkan bahwa suplementasi probiotik maupun sinbiotik berpotensi mencegah penyakit alzheimer. Sinbiotik merupakan bentuk pangan fungsional yang terdiri dari kombinasi probiotik dan prebiotik. Probiotik didefinisikan sebagai bakteri hidup yang apabila dikonsumsi dalam jumlah tepat

dapat memberikan dampak baik bagi kesehatan. Prebiotik didefinisikan sebagai bahan fungsional yang tidak dapat dicerna oleh sistem pencernaan manusia dan secara selektif mampu meningkatkan kuantitas dan kualitas bakteri komensal di dalam usus. Dikarenakan sinbiotik merupakan suatu bentuk kombinasi dari probiotik dan prebiotik, sehingga penelitian-penelitian terkini menyebutkan bahwa sinbiotik memiliki efek yang lebih unggul dibandingkan probiotik maupun prebiotik itu sendiri (Kumari *et al.*, 2020).

Berdasarkan studi *in vitro* oleh Pasinetti menyebutkan bahwa kombinasi senyawa derivat polifenol dari biji anggur dan beberapa bakteri probiotik seperti *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantis* dan *Lactobacillus salivarius* terbukti mampu menghambat akumulasi plak A β dan protein tau yang berujung pada penurunan respon neuroinflamasi pada otak (Pasinetti, 2022). Selain itu, penelitian lain menyebutkan bahwa, pemberian sinbiotik dengan kandungan probiotik *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, dan *Bifidobacteria longum* mampu meningkatkan *cholinergic transmission* dengan menurunkan level AchE (*Acetylcholinesterase*) sehingga penurunan

kadar Ach (*Acetylcholine*) yang menjadi pemicu terjadinya alzheimer dapat dicegah. Selain itu, pada penelitian ini juga didapatkan penurunan tingkat stres oksidatif dan neuroinflamasi pada jaringan otak ($p < 0,05$) sebagai akibat inhibisi faktor transkripsi PPAR γ dan perbaikan disfungsi mitokondria (Westfall, Lomis and Prakash, 2019).

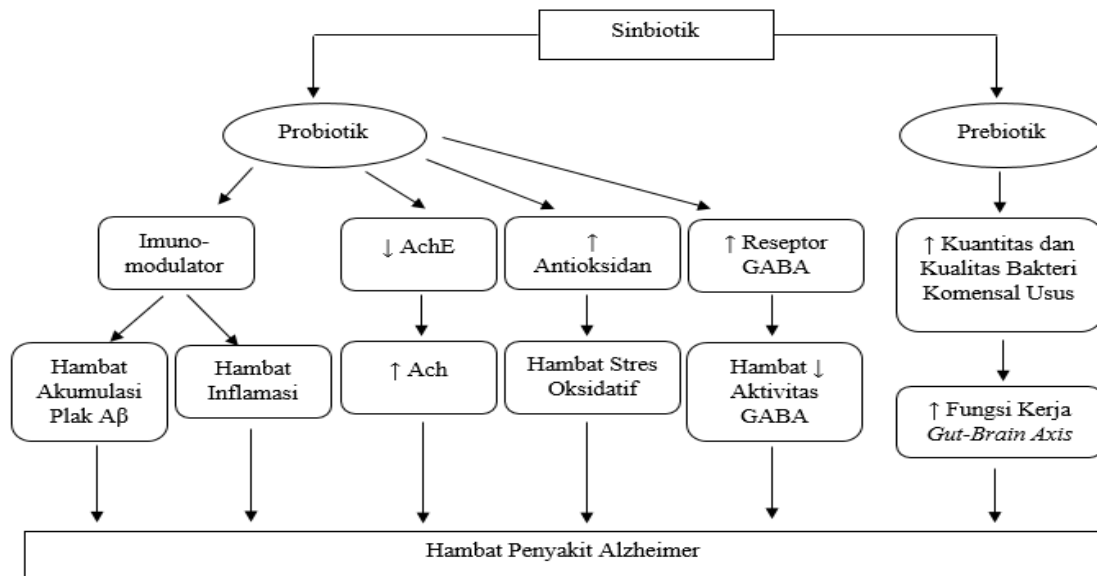
Selanjutnya, penelitian yang dilakukan di oleh Kuna dan X juga membuktikan potensi *Lactobacillus plantarum* sebagai agen anti-alzheimer. Penelitian ini menggunakan tikus yang diinduksi untuk mengalami disfungsi mitokondria korteks serebri. Hasil penelitian menyebutkan bahwa kelompok yang diintervensi dengan *Lactobacillus plantarum* memiliki fungsi memori yang jauh lebih baik dibandingkan kelompok lain ($p < 0,05$). Selain itu, pada hasil histopatologi jaringan otak juga didapatkan akumulasi plak amiloid yang signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Hal ini terjadi karena bakteri asam laktat mampu berperan sebagai imunomodulator yang bekerja pada sistem saraf pusat maupun sistem saraf enterik melalui senyawa metabolit yang diproduksinya (Kuna and Nimgampalle, 2017). Pemberian *Lactobacillus plantarum*

dapat memproduksi antioksidan yang mampu menstabilkan integritas membran mitokondria dan menurunkan *oxidative stress* jaringan otak (Lin *et al.*, 2022). Selain itu, bakteri asam laktat juga mampu memodulasi sistem GABAergik. *Lactobacillus sp.* mampu meningkatkan ekspresi reseptor GABA di korteks serebri melalui *gut-brain axis* (Ton *et al.*, 2020). Penelitian terkini menyebutkan bahwa, modulasi GABAergik menjadi agen terapi alzheimer yang efektif. Hal ini didasarakan pada penelitian-penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara disfungsi sistem GABAergik pada otak dengan patogenesis alzheimer.(22) Dengan demikian, peningkatan ekspresi reseptor GABA di korteks serebri oleh *Lactobacillus casei rhamnosus* diharapkan mampu menghambat disfungsi sistem GABAergik pada penyakit alzheimer (Kesika *et al.*, 2018).

Peran prebiotik sebagai salah satu komponen penyusun sinbiotik yaitu sebagai sumber pangan dan energi untuk probiotik itu sendiri. Senyawa prebiotik yang utama adalah oligisakarida seperti *fructo-oligosaccharides* (FOS), *galacto-oligosaccharides* (GOS), *xyloseo-oligosaccharides* (XOS), rafinosa dan

stakiosa. Senyawa ini banyak terdapat pada tumbuhan dan kacang-kacangan (Wang *et al.*, 2020). Dengan adanya prebiotik ini diharapkan mampu meningkatkan kuantitas dan kualitas dari probiotik dalam memberikan efek baik bagi kesehatan manusia termasuk agen preventif penyakit alzheimer (Holscher, 2017).

Dari berbagai bukti penelitian di atas, dapat dirangkum terkait potensi sinbiotik sebagai agen preventif penyakit alzheimer. Potensi yang pertama berasal dari komponen probiotik yang mampu melakukan modulasi sistem imun yang berefek pada penghambatan akumulasi plak A β serta penurunan respon inflamasi, mencegah ketidakseimbangan Ach, modulasi sistem GABAergik, dan menurunkan stres oksidatif pada otak. Potensi kedua berasal dari komponen prebiotik yang secara selektif mampu menstimulasi pertumbuhan bakteri komensal di dalam usus sehingga mampu meningkatkan kuantitas dan kualitas bakteri komensal tersebut (Gambar 2).



Gambar 2. Potensi Sinbiotik dalam Mencegah Penyakit Alzheimer

Sinbiotik sebagai bentuk pangan fungsional memiliki potensi sebagai agen preventif penyakit alzheimer yang menjanjikan karena dapat mencegah berbagai patomekanisme terjadinya penyakit Alzheimer.

Melihat potensi sinbiotik yang menjanjikan sebagai agen preventif penyakit alzheimer dari berbagai penelitian preklinis yang pernah dilakukan, maka diperlukan penelitian lebih lanjut terkait sinbiotik dan penyakit alzheimer sehingga nantinya sinbiotik dapat digunakan sebagai strategi preventif terjadinya penyakit alzheimer.

PERSANTUNAN

-

DAFTAR PUSTAKA

- Deng, H. *et al.* (2020) 'Efficacy of probiotics on cognition , and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer ' s disease or mild cognitive impairment — a meta-analysis of randomized controlled trials', *Aging*, 12(4), pp. 4010–4039.
- Grabher, B. J. (2021) 'Effects of Alzheimer Disease on Patients and Their Family', *JNMT*, 46(December), pp. 335–340. doi: 10.2967/jnmt.118.218057.
- Hodes, J. F. *et al.* (2019) 'Alzheimer ' s " Prevention " vs . " Risk Reduction " : Transcending Semantics for Clinical Practice', *Frontiers in Neurology*, 9(January), pp. 1–8. doi: 10.3389/fneur.2018.01179.
- Holscher, H. D. (2017) 'Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota', *GUT MICROBES*, 8(2), pp. 172–184. doi: 10.1080/19490976.2017.1290756.
- Kesika, P. *et al.* (2018) 'Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease', *Life Sciences*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118627.

- Knopman, D. S., Holtzman, D. M. and Hyman, B. T. (2021) 'Alzheimer disease', *Nature*, 7(33), pp. 1–21. doi: 10.1038/s41572-021-00269-y.
- Kumari, R. *et al.* (2020) *Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Current status and future uses for human health, New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/b978-0-12-820528-0.00012-0.
- Kuna, Y. and Nimgampalle, M. (2017) 'Anti-Alzheimer Properties of Probiotic , Lactobacillus plantarum MTCC 1325 in Alzheimer ' s Disease induced Albino Rats', *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(34), pp. 1–5. doi: 10.7860/JCDR/2017/26106.10428.
- Lin, W. Y. *et al.* (2022) 'Probiotics and their Metabolites Reduce Oxidative Stress in Middle-Aged Mice', *Current Microbiology*. Springer US, 79(4), pp. 1–12. doi: 10.1007/s00284-022-02783-y.
- Margolis, K. G., Cryan, J. F. and Mayer, E. A. (2021) 'The Microbiota-Gut-Brain Axis : From Motility to Mood', *Reviews in Basic and Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 160(April), pp. 1486–1501.
- Markowiak, P. and Slizewska, K. (2017) 'Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health ', *Nutrients*, 9(1989). doi: 10.3390/nu9091021.
- Martin, C. R. *et al.* (2018) 'The Brain-Gut-Microbiome Axis', *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier Inc, 6(2), pp. 133–148. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
- Martina, S. E. (2020) 'CAREGIVER TRAINING ON CARE FOR PEOPLE WITH DEMENTIA IN MEDAN, NORTH SUMATERA', *Journal of Community Service and Engagements*, 02, pp. 1–3.
- Pasinetti, G. (2022) 'Synbiotic-Derived Metabolites Reduce Neuroinflammatory Symptoms of Alzheimer's Disease', *Current Developments in Nutrition*, 4(2), p. 1578. doi: 10.1093/cdn/nzac064.023.
- Thursby, E. and Juge, N. (2017) 'Introduction to the human gut microbiota', *Biochemical Journal*, 474, pp. 1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
- Ton, A. M. M. *et al.* (2020) 'Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, pp. 1–14. doi: 10.1155/2020/2638703.
- Varela-trinidad, G. U. *et al.* (2022) 'Probiotics : Protecting Our Health from the Gut Probiotics : Protecting Our Health from the Gut', *Microorganism*, 10(July). doi: 10.3390/microorganisms10071428.
- Wang, S. *et al.* (2020) 'Rational use of prebiotics for gut microbiota alterations: Specific bacterial phylotypes and related mechanisms', *Journal of Functional Foods*, 66(February). doi: 10.1016/j.jff.2020.103838.
- Westfall, S., Lomis, N. and Prakash, S. (2019) 'A novel synbiotic delays Alzheimer's disease onset via combinatorial gut-brain-axis signaling in Drosophila melanogaster', *PLoS ONE*, 14(4), pp. 1–24. doi: 10.1371/journal.pone.0214985.
- Wong, W. (2020) 'Economic Burden of Alzheimer Disease and Managed Care Considerations', *Am J Manag Care*, 26(August), pp. 177–183.
- World Health Organization (2021) 'Dementia', pp. 5–9