

## Peran Probiotik terhadap Perbaikan Gejala Motorik pada Pasien dengan Penyakit Parkinson: Sebuah Meta-Analisis

*The Role of Probiotics In Improving Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: A Meta-Analysis*

**Ferdinand Erwin<sup>1\*</sup>, Meryana Meryana<sup>2</sup>, Nita Kurniawati<sup>2</sup>, Desy Kartikasari<sup>2</sup>, Paulus A Supit<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Katolik Widya Mandala

<sup>2</sup>Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Katolik Widya Mandala  
Jl. Kalisari Selatan No.1 Kalisari, Pakuwon City, Kec. Mulyorejo, Surabaya, 60113

\*Penulis korespondensi

Email: [ferdinand.ukwms.ac.id](mailto:ferdinand.ukwms.ac.id)

Received: April 28, 2024

Accepted: August 16, 2024

### Abstrak

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif paling sering diderita kedua setelah penyakit Alzheimer, yang ditandai dengan adanya bradikinesia, tremor saat istirahat, dan rigiditas. Penanda utama dari penyakit Parkinson adalah patologi  $\alpha$ -synuclein yang disebut dengan *Lewy Body*. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan peran gut dysbiosis menjadi salah satu faktor dalam patofisiologi penyakit Parkinson. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan efektivitas probiotik terhadap perbaikan klinis penyakit Parkinson. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis peran probiotik terhadap gejala motorik pasien dengan penyakit Parkinson. Metode penelitian ini adalah dengan melakukan pencarian studi melalui berbagai database seperti Pubmed, Scopus, Cochrane, dan ProQuest. Studi yang didapatkan kemudian dilakukan skrining, penilaian kualitas studi, dan analisis kuantitatif. Hasil penelitian ini didapatkan total 5 studi yang melibatkan 339 pasien dengan penyakit Parkinson. Meta-analisis penelitian ini menunjukkan penurunan skor *Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III* (UPDRS-III) secara signifikan (*standardized mean difference*: -0,25; interval kepercayaan 95%, -0,44 hingga -0,06) pada pasien dengan penyakit Parkinson setelah pemberian probiotik. Penelitian ini menunjukkan bahwa probiotik dapat memperbaiki gejala motorik secara signifikan pada pasien dengan penyakit Parkinson yang diukur dengan skala UPDRS-III, serta relatif aman dan dapat ditoleransi dengan baik.

**Kata kunci:** disbiosis; gejala motorik; metaanalisis; penyakit Parkinson; probiotik

### How to Cite:

Erwin F, Meryana M, Kurniawati N, Kartikasari D, Supit PA. Peran probiotik terhadap perbaikan gejala motorik pada pasien dengan penyakit Parkinson: sebuah meta-analisis. *Journal of Medicine and Health*. 2024; 6(2): 66-75. DOI: <https://doi.org/10.28932/jmh.v6i2.8805>

© 2023 The Authors. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. 

Research Article

**Abstract**

*Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease, which is characterized by bradykinesia, resting tremors, and rigidity. The main marker of Parkinson's disease is  $\alpha$ -synuclein pathology called Lewy Body. Several recent studies indicate the role of intestinal dysbiosis as a factor in the pathophysiology of Parkinson's disease. Several previous studies have shown the effectiveness of probiotics in the clinical improvement of Parkinson's disease. This study aims to analyze probiotics' role in motor symptoms in patients with Parkinson's disease. We searched various databases such as Pubmed, Scopus, Cochrane, and ProQuest. The studies obtained were then subjected to screening, study quality assessment, and quantitative analysis. A total of 5 studies involving 339 Parkinson's disease patients were included in this study. This meta-analysis demonstrated a significant reduction in Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS-III) scores (standardized mean difference: -0.25; 95% confidence interval, -0.44 to -0.06) in patients with Parkinson's after probiotic administration. Probiotic administration can significantly improve motor symptoms in patients with Parkinson's disease as measured by the UPDRS-III scale and is relatively safe and well tolerated.*

**Keywords:** *dysbiosis; metaanalysis; motor symptoms; Parkinson's disease; probiotic*

**Pendahuluan**

Penyakit Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif paling banyak nomor dua setelah penyakit Alzheimer. Penyakit Parkinson umumnya dialami oleh pasien lansia yang ditandai dengan melambatnya gerakan (bradikinesia) dan disertai dengan setidaknya satu gejala lain seperti tremor saat istirahat atau rigiditas. Diperkirakan penyakit ini diderita oleh sekitar 1% pmopulasi berusia di atas 60 tahun.<sup>1</sup> Menurut laporan terbaru *Global Burden of Disease* bahwa di tahun 2019 angka insiden penyakit Parkinson adalah  $1.081,72 \times 10^3$ . Angka insiden ini meningkat sebanyak 159,73% sejak tahun 1990 sesuai dengan peningkatan angka harapan hidup. Di Indonesia angka insidensi penyakit Parkinson adalah  $20,78 \times 10^3$ .<sup>2</sup>

Patofisiologi yang mendasari penyakit Parkinson adalah terjadinya degenerasi neuron dopaminergik pada substansia nigra pars kompakta. Pemeriksaan patologi penyakit Parkinson ditandai dengan adanya inklusi agregasi protein  $\alpha$ -synuclein yang disebut *Lewy Body*.<sup>3</sup> Penyakit Parkinson dapat memberikan manifestasi klinis berupa gejala motorik maupun non-motorik. Gejala motorik pada penyakit Parkinson dapat berupa trias klasik Parkinson, yaitu bradikinesia, *resting tremor*, dan rigiditas; atau gejala motorik lain seperti instabilitas postur tubuh, atau disartria. Beberapa studi menunjukkan penyakit Parkinson juga dapat muncul sebelum gejala motorik dirasakan, dan ditandai dengan gejala non-motorik seperti gangguan tidur, depresi, gangguan kognitif, atau gangguan gastrointestinal.<sup>3,4</sup>

Interaksi antara sistem gastrointestinal dengan otak yang disebut dengan *gut-brain-axis* menimbulkan teori baru terhadap patogenesis terjadinya penyakit neurodegeneratif termasuk Parkinson.<sup>5</sup> Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan antara ketidakseimbangan

Research Article

mikrobiota usus akibat perubahan komposisi mikrobiota usus, atau yang disebut dengan *gut dysbiosis*, terhadap perkembangan serta progresi penyakit Parkinson.<sup>6,7</sup> Selain itu, telah dilaporkan terjadinya peningkatan permeabilitas usus dan adanya metabolit dari bakteri dalam aliran darah pada pasien dengan penyakit Parkinson tahap awal, yang menunjukkan peran potensial *gut-brain-axis* dalam patofisiologi penyakit Parkinson.<sup>8,9</sup> Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sampson *et al.* menunjukkan bahwa patologi protein  $\alpha$ -synuclein dapat ditransmisikan dari saluran cerna menuju ke otak melalui nervus vagus. Mekanisme ini yang kemudian diduga berperan dalam patogenesis penyakit Parkinson.<sup>5,10</sup>

Probiotik dapat memodulasi mikrobiota di usus, memperbaiki fungsi barier usus, mengurangi inflamasi dan mempengaruhi neurotransmitter di otak.<sup>11,12</sup> Sebuah meta-analisis sebelumnya melaporkan adanya perbaikan klinis konstipasi sebagai gejala non-motorik pada pasien dengan penyakit parkinson yang mengkonsumsi probiotik.<sup>13</sup> Meta-analisis ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian probiotik terhadap gejala motorik pada pasien dengan penyakit parkinson.

## Metode

### Penelusuran Literatur dan Kriteria Seleksi

Kami melakukan penelusuran studi melalui basis data (*database*) yang relevan, seperti Pubmed, Scopus, Cochrane, dan ProQuest. Penelusuran studi dilakukan terhadap uji acak terkendali/*randomized controlled trial* (RCT) yang dipublikasikan sebelum November 2023 mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA). Kata kunci yang digunakan adalah ((Parkinson disease) OR (parkinson)) AND ((probiotics) OR (probiotic)).

Studi yang diperoleh kemudian diseleksi berdasarkan judul dan abstrak dengan memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: 1) populasi merupakan pasien dewasa berusia di atas 18 tahun yang didiagnosis penyakit parkinson; 2) mengkonsumsi probiotik sebagai kelompok intervensi; 3) sebagai kelompok kontrol adalah pasien yang tidak menerima probiotik; 4) melaporkan hasil *Unified Parkinson's Disease Rating Scale – III* (UPDRS-III); dan 5) penelitian merupakan penelitian RCT yang mengukur data pre dan pasca intervensi. Studi akan dieksklusi apabila: 1) bukan merupakan studi RCT; dan 2) tidak menggunakan bahasa Inggris.

Research Article

### Penilaian Kualitas dan Ekstraksi Data

Untuk menghindari risiko bias, penilaian kualitas studi dilakukan dengan menggunakan *Revised Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB2)*. Instrumen ini digunakan untuk menilai lima komponen, diantaranya: proses pengacakan data, deviasi dari intervensi, hilangnya data luaran, pengukuran luaran, dan pemilihan hasil yang dilaporkan. Tiap bagian dilaporkan sebagai risiko bias rendah, ada kekhawatiran bias, risiko bias tinggi, atau tidak ada informasi.<sup>14</sup>

Data dari penelitian yang diinklusi kemudian diekstraksi untuk melihat data penting terkait penelitian. Data yang diekstraksi adalah nama penulis pertama, tahun publikasi, desain studi, karakteristik sampel penelitian, jenis intervensi, dan hasil penelitian.

### Analisis Statistik

Analisis data dalam meta-analisis ini menggunakan aplikasi Review Manager 5.4 (*The Cochrane Collaboration*, Oxford, Inggris). Efek probiotik terhadap skala UPDRS-III diukur dengan menilai mean dan standar deviasi (SD) dari perubahan nilai skala UPDRS-III sebelum dan sesudah intervensi. Nilai efek ditunjukkan dengan *standard mean differences (SMD)* menurut Cohen, yang menyatakan bahwa nilai SMD akan diinterpretasikan sebagai perbedaan kecil bila  $\leq 0.2$ , sedang bila  $>0.2$  dan  $\leq 0.5$ , dan besar bila  $>0.5$  dan  $\leq 0.8$ .<sup>15</sup> Nilai efek SMD menggunakan interval kepercayaan (IK) 95%. Peneliti juga menilai heterogenitas dengan melihat  $I^2$  statistics yang menunjukkan variabilitas antar studi. Hasil data dikatakan bermakna secara statistik bila  $p < 0,05$  dan nilai selang kepercayaan gabungan tidak melewati garis *no effect*.

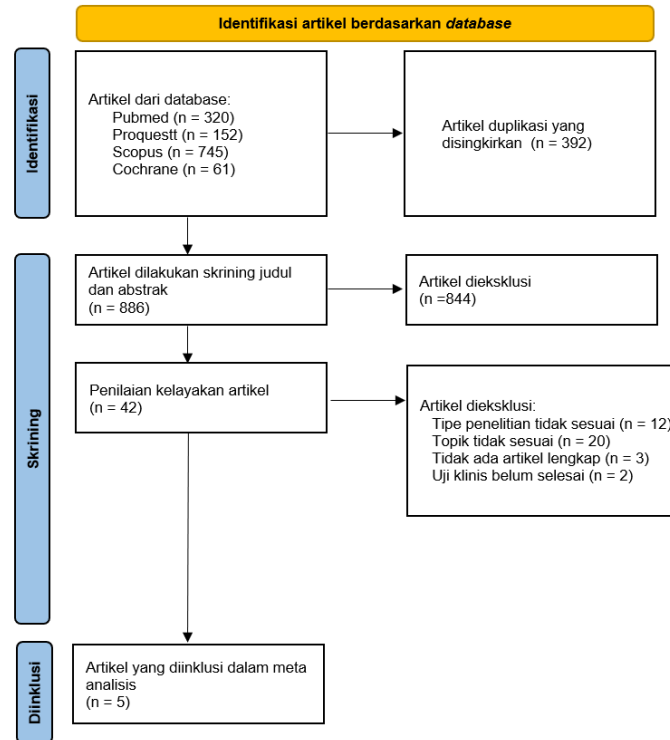
### Hasil

#### Seleksi Studi

Berdasarkan pencarian studi dari *database*, kami menemukan 1.278 artikel, dengan rincian 320 artikel dari *Pubmed*, 152 artikel dari *ProQuest*, 745 artikel dari *Scopus*, dan 61 artikel dari *Cochrane*. Dari artikel yang dikumpulkan, sebanyak 392 artikel disingkirkan karena merupakan artikel duplikasi. Setelah melakukan pemindaian judul dan abstrak pada 886 artikel, sebanyak 844 artikel dieksklusi karena tidak relevan. Total 42 artikel yang kemudian masuk dalam tahap penilaian artikel secara keseluruhan untuk menilai kelayakan artikel. Dua belas artikel dieksklusi karena tipe penelitian yang tidak sesuai, 20 artikel dieksklusi karena topik penelitian tidak sesuai, 2 artikel dieksklusi karena artikel tidak tersedia secara lengkap, dan 2 artikel lainnya dieksklusi karena merupakan uji klinis yang masih sedang berjalan. Terdapat 5

Research Article

artikel sejak tahun 2019 hingga 2023 yang diikutsertakan dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis pada penelitian ini. Alur seleksi studi ditampilkan pada Gambar 1.



Gambar 1 Diagram Alur PRISMA dalam Proses Pemilihan dan Seleksi Studi

### Karakteristik Studi dan Penilaian Kualitas

Terdapat total 339 pasien yang diikutsertakan dalam meta analisis dengan jumlah 177 pasien dari kelompok pasien dengan penyakit Parkinson yang menerima probiotik dan 162 pasien yang menerima plasebo. Partisipan penelitian menerima probiotik atau plasebo dalam bentuk kapsul<sup>16,17</sup>, bubuk<sup>18,19</sup>, atau susu fermentasi<sup>20</sup>. Secara keseluruhan, durasi pemberian probiotik dalam penelitian yang telah dilakukan adalah 4-12 minggu (Tabel 1).

Penilaian kualitas studi dilakukan dengan menilai risiko bias pada penelitian yang diikutsertakan dalam analisis. Secara keseluruhan, risiko bias penelitian tergolong rendah. Terdapat satu penelitian<sup>20</sup> yang melaporkan adanya data penelitian yang hilang saat proses penelitian, sehingga hal ini perlu menjadi perhatian dalam risiko bias penelitian (Gambar 2).

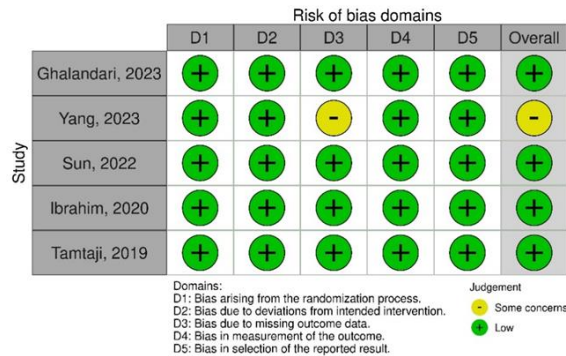
Research Article

Tabel 1 Karakteristik Hasil Penelitian

Penulis (Tahun)	Jumlah sampel (intervensi/kontrol)	Intervensi	Kontrol	Luaran dan Durasi Penelitian	Hasil
Ghalandari <sup>16</sup> (2023)	14/13	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. Acidophilus L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>Bifidobacteriu m. Infantis</i> , <i>B. Breve</i> , <i>B. longum</i> , dan <i>Streptococcus thermophilus</i> dengan total 4,5 x 10 <sup>11</sup> CFU	Plasebo	8 minggu 1. Frekuensi defekasi 2. Skala UPDRS 3. Skala <i>Bristol Stool</i> 4. Penggunaan laksatif 5. Sensasi tuntas setelah defekasi	Probiotik memberikan perbaikan dalam defekasi, konsistensi, dan sensasi tuntas setelah defekasi pada pasien dengan penyakit Parkinson. Tidak ada perbedaan signifikan skor UPDRS-III pada kedua grup.
Yang <sup>20</sup> (2023)	63/59	<i>Lactobacillus casei</i> 1x10 <sup>9</sup> CFU	Plasebo	12 minggu 1. Kualitas Hidup (PDQ39) 2. Skala UPDRS 3. Skala NMSS 4. Fungsi kognitif (MMSE dan MoCA)	Probiotik secara signifikan mengurangi gejala konstipasi dan non-motorik serta kualitas hiduppada pasien dengan penyakit Parkinson. Tidak ada perbedaan signifikan skor UPDRS-III pada kedua grup
Sun <sup>18</sup> (2022)	48/34	<i>Bifidobacteriu m animalis subsp. lactis</i> 3x10 <sup>10</sup> CFU	Plasebo	4 dan 12 minggu 1. Skala UPDRS 2. Skala NMSS 3. Skala <i>Bristol Stool</i> 4. Fungsi kognitif (MMSE) 5. Skala <i>Hamilton Anxiety Rating</i>	Probiotik secara signifikan menurunkan skor UPDRS-III dan memperbaiki kualitas tidur serta mengurangi kecemasan dan gejala gastrointestinal
Ibrahim <sup>19</sup> (2020)	22/26	<i>Lactobacillus sp.</i> <i>Bifidobacteriu m sp.</i> 3x10 <sup>10</sup>	Plasebo	8 minggu 1. Gejala konstipasi 2. Kualitas hidup (PDQ39) 3. Skala UPDRS 4. Skala NMSS	Probiotik memperbaiki frekuensi defekasi dan <i>gut transit time</i> pada pasien Parkinson. Terdapat penurunan skor UPDRS-III secara signifikan pada kelompok probiotik, namun tidak ada perbedaan signifikan jika dibandingkan antar kedua grup.
Tamtaji <sup>17</sup> (2019)	30/30	<i>Lactobacillus</i> dan <i>Bifidobacteriu m</i> ; 8x10 <sup>9</sup> CFU	Plasebo	12 minggu 1. Skala UPDRS 2. <i>High-sensitivity</i> CRP 3. Biomarker untuk stres oksidatif 4. Penanda diabetes melitus 5. Penanda dislipidemia	Probiotik memberikan efek signifikan terhadap perbaikan fungsi motorik (penurunan skor UPDRS-III)

Keterangan: UPDRS-III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III*; PDQ39: *39-item Parkinson's Disease Questionnaire-39*; NMSS: *Non-Motor Symptoms Scale*; MMSE: *Mini Mental State Examination*; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; CFU: *colony-forming units*; CRP: *C-reactive protein*

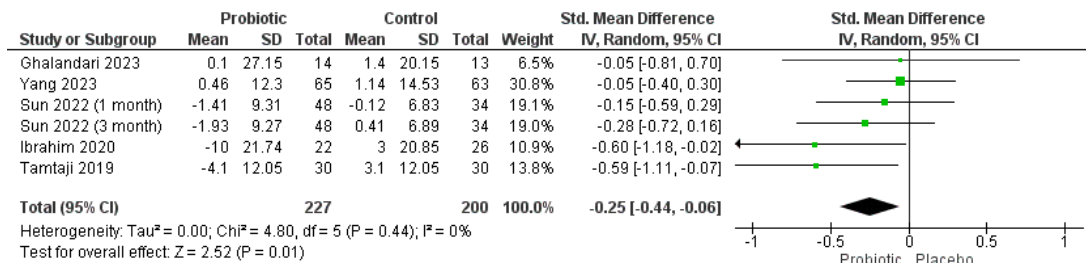
Research Article



Gambar 2 Penilaian Risiko Bias Menggunakan *Cochrane Risk Of Bias 2.0 Tool*

Meta-analisis

Hasil meta-analisis dari lima penelitian uji klinis acak menunjukkan bahwa pemberian probiotik pada pasien dengan penyakit Parkinson dapat memperbaiki fungsi motorik yang diukur dengan menggunakan skala UPDRS-III (SMD: -0,25; IK 95%, -0,44 hingga -0,06). Tingkat heterogenitas data pada meta-analisis ini tergolong rendah dengan  $I^2 = 0\%$ . Hasil SMD pada *forest-plot* tidak tumpang tindih dengan garis vertikal yang menunjukkan angka 0, hal ini berarti probiotik secara signifikan dapat memperbaiki fungsi motorik yang diukur dengan menggunakan skala UPDRS-III dibandingkan dengan kelompok kontrol, dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3 *Forest plot* dari Efek Pemberian Probiotik Terhadap Fungsi Motorik Pasien dengan Penyakit Parkinson Yang Diukur Menggunakan Skala UPDRS-III.

Diskusi

Penelitian ini merupakan sebuah tinjauan literatur sistematis dan meta-analisis dari berbagai uji klinis untuk menilai efek pemberian probiotik terhadap fungsi motorik pada pasien dengan penyakit Parkinson yang diukur dengan menggunakan skala UPDRS-III. Hasil analisis statistik, sesuai *forest-plot* pada Gambar 3, menunjukkan bahwa pemberian probiotik secara signifikan memberikan perbaikan fungsi motorik pada pasien dengan penyakit Parkinson jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mendapat plasebo (SMD: -0,25; IK 95%, -0,44 hingga -0,06). Heterogenitas yang rendah ( $I^2 = 0\%$ ) menunjukkan bahwa hasil gabungan beberapa penelitian pada meta-analisis ini menunjukkan hasil yang

Research Article

konsisten. Secara keseluruhan, pemberian probiotik terhadap pasien Parkinson relatif aman. Efek samping penggunaan probiotik hanya dilaporkan pada sebagian kecil pasien ( $n = 6$ ) dan bersifat ringan, seperti poliuria, polidipsi, perut kembung, dan pusing yang membaik setelah penghentian probiotik.<sup>16,19</sup>

Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Lu *et al.*, yang melaporkan perbaikan gejala motorik yang diukur dengan UPDRS-III, serta mengurangi periode “OFF” setelah mengkonsumsi probiotik selama 12 minggu.<sup>21</sup> Penelitian ini juga melaporkan adanya perbaikan dari kualitas hidup pasien penderita Parkinson, yang dalam penelitian lain, kualitas hidup penderita Parkinson terutama bergantung pada faktor stadium keparahan penyakit dan gejala sensoris sebagai salah satu gejala non-motorik penyakit Parkinson.<sup>22</sup> Beberapa penelitian lain juga melaporkan perbaikan klinis berupa perbaikan gejala non-motorik pada pasien Parkinson.<sup>13,23,24</sup> Peran probiotik dalam meredakan inflamasi dengan mengubah komposisi mikroba di usus akibat *gut dysbiosis* diduga menjadi dasar dari perbaikan klinis gejala motorik maupun non-motorik pasien Parkinson.<sup>23</sup>

Gangguan keseimbangan normal flora di usus atau yang disebut dengan *gut dysbiosis* menyebabkan beberapa bakteri seperti *Akkermansia*, *Escherichia/Shigella*, *Flavonifractor*, *Intestinimonas*, *Phascolarctobacterium*, dan *Sporobacter* melepaskan metabolit endotoksin (co: Lipopolisakarida [LPS]) dan menyebabkan kerusakan pada barier di usus.<sup>23</sup> Kerusakan ini menyebabkan peningkatan permeabilitas di usus sehingga terjadi migrasi mikroorganisme dan metabolit LPS dari bakteri di usus secara sistemik.<sup>25</sup> Metabolit LPS ini kemudian memicu timbulnya sitokin proinflamasi seperti tumor nekrosis faktor dan interleukin oleh sel imun sehingga terjadi inflamasi secara sistemik.<sup>26</sup> Pada konsentrasi yang lebih tinggi, LPS dapat menyebabkan kerusakan pada sawar darah otak (*blood brain barrier*) sehingga terjadi neuroinflamasi di otak dan memicu agregasi  $\alpha$ -synuclein.<sup>5,10,27</sup>

Braak *et al.* melaporkan bahwa  $\alpha$ -synuclein patogenik yang ditemukan di substansia nigra dan menjadi patologi utama pada penyakit Parkinson, nampaknya juga selalu ditemukan pada nervus vagus pasien dengan Parkinson setelah proses otopsi, yang mana nervus vagus juga mempersarafi sistem otonom di saluran cerna.<sup>28</sup> Dalam penelitian sebelumnya juga ditemukan bahwa  $\alpha$ -synuclein dapat bermigrasi dari sistem saraf di saluran cerna menuju ke sistem saraf pusat melalui nervus vagus.<sup>29</sup> Penelitian oleh Changyoun *et al.* menggunakan tikus menunjukkan bahwa metabolit LPS dari bakteri dapat menyebabkan perubahan  $\alpha$ -synuclein menjadi bentuk fibrilar yang merupakan bentuk patogenik pada *Lewy Body*.<sup>30</sup>

Asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acids/SCFA*) merupakan metabolit bakteri yang bersifat menguntungkan bagi kesehatan manusia. Metabolit SCFA berperan dalam menjaga integritas barier di saluran cerna, mencegah translokasi bakteri, dan mengurangi reaksi inflamasi.<sup>31,32</sup> Pada pasien Parkinson, dilaporkan terjadi *dysbiosis-gut* sehingga menyebabkan penurunan jumlah bakteri yang memproduksi SCFA dan peningkatan bakteri yang memproduksi LPS.<sup>19,27,33</sup> Pemberian probiotik mampu meningkatkan jumlah bakteri yang memproduksi SCFA sehingga dapat bermanfaat bagi pasien Parkinson.<sup>34</sup> Selain itu, probiotik juga dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan bakteri pro-inflamasi yang menghasilkan LPS dan mengurangi reaksi inflamasi sistemik.<sup>17,35,36</sup>

Sesuai dengan data dari kumpulan penelitian pada meta-analisis ini, komposisi probiotik yang paling umum dan paling sering diteliti adalah probiotik yang mengandung *Lactobacillus* dan



Research Article

*Bifidobacterium*.<sup>27</sup> Di sisi lain, penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit Parkinson, umumnya memiliki peningkatan jumlah bakteri *Akkermansia*, *Lactobacillus*, dan *Bifidobacterium*.<sup>5</sup> Perlu diteliti lebih lanjut apakah penurunan skala UPDRS-III merupakan efek langsung setelah pemberian prebiotik yang mengandung *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* atau terdapat mekanisme lain yang mendasari.

Kelebihan dari penelitian ini adalah kami mengumpulkan data dari beberapa uji klinis acak yang dilakukan pada manusia dan menganalisisnya secara kuantitatif. Sedangkan kelemahan dari penelitian ini adalah jumlah data penelitian masih tergolong sedikit dan perlu adanya penelitian uji klinis secara lanjut. Adanya perbedaan pada durasi pemberian dan komposisi probiotik juga dapat memberikan hasil yang berbeda pada setiap penelitian.

### Simpulan

Pemberian probiotik dapat memperbaiki gejala motorik secara signifikan pada pasien dengan penyakit Parkinson yang diukur dengan skala UPDRS-III. Penggunaan probiotik juga tergolong aman dan dapat ditoleransi dengan baik. Perlu adanya penelitian uji klinis dalam skala yang lebih luas dan durasi pemberian yang lebih panjang untuk dapat mengetahui efek probiotik dalam jangka panjang.

### Daftar Pustaka

1. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525–35.
2. Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Heal*. 2021;9:776847
3. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*. 2020;323(6):548.
4. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. *P T*. 2015;40(8):504–32.
5. Klann EM, Dissanayake U, Gurralla A, Farrer M, Shukla AW, Ramirez-Zamora A, et al. The Gut–Brain Axis and Its Relation to Parkinson's Disease: A Review. *Front Aging Neurosci*. 2022;13:782082
6. Li Z, Liang H, Hu Y, Lu L, Zheng C, Fan Y, et al. Gut bacterial profiles in Parkinson's disease: A systematic review. *CNS Neurosci Ther*. 2023;29(1):140–57.
7. Romano S, Savva GM, Bedarf JR, Charles IG, Hildebrand F, Narbad A. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *npj Park Dis*. 2021;7(1):00156
8. Natale G, Ryskalin L, Morucci G, Lazzeri G, Frati A, Fornai F. The Baseline Structure of the Enteric Nervous System and Its Role in Parkinson's Disease. *Life*. 2021;11(8):732.
9. Scorza FA, de Almeida ACG, Scorza CA, Fiorini AC, Finsterer J. The microbiota in Parkinson's disease: Natural products to help our clinical practice. *Pharmacol Res*. 2022;175:105984
10. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6):1469–80.e12.
11. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):39–51.
12. Ma T, Shen X, Shi X, Sakandar HA, Quan K, Li Y, et al. Targeting gut microbiota and metabolism as the major probiotic mechanism - An evidence-based review. *Trends Food Sci Technol*. 2023;138:178–98.
13. Hong CT, Chen JH, Huang TW. Probiotics treatment for Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(17):7014–25. doi: 10.18632/aging.204266
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing the risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2019;366:1–8.
15. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews*

Research Article

- of Interventions version 6.4. Cochrane; 2023.
16. Ghalandari N, Assarzagdegan F, Habibi SAH, Esmaily H, Malekpour H. Efficacy of Probiotics in Improving Motor Function and Alleviating Constipation in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Pharm Res.* 2023;22(1):137840
  17. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1031–5.
  18. Sun H, Zhao F, Liu Y, Ma T, Jin H, Quan K, et al. Probiotics synergized with conventional regimens in managing Parkinson's disease. *npj Park Dis.* 2022;8(1):00327-6
  19. Ibrahim A, Raja Ali RA, Abdul Manaf MR, Ahmad N, Tajurruddin FW, Qin WZ, et al. Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2020;15:0244680
  20. Yang X, Zhou R, Di W, He Q, Huo Q. Clinical therapeutic effects of probiotics in patients with constipation associated with Parkinson's disease A protocol for systematic review and meta-analysis. *Med (United States).* 2021;100(44):27705
  21. Lu CS, Chang HC, Weng YH, Chen CC, Kuo YS, Tsai YC. The Add-On Effect of *Lactobacillus plantarum* PS128 in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Front Nutr.* 2021;8:650053
  22. Tambun O, Marisdina S, Bahar E. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kualitas Hidup Penderita Penyakit Parkinson Dengan Menggunakan Parkinson's Disease Questionnaire-39. *Maj Kedokt Neurosains Perhimpun Dr Spes Saraf Indones.* 2021;38(4).
  23. Park JM, Lee SC, Ham C, Kim YW. Effect of probiotic supplementation on gastrointestinal motility, inflammation, motor, non-motor symptoms and mental health in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gut Pathog.* 2023;15(1).
  24. Xie L, Chen D, Zhu X, Cheng C. Efficacy and safety of probiotics in Parkinson's constipation: A systematic review and meta-analysis. Vol. 13, *Frontiers in pharmacology.* Switzerland; 2022. p. 1007654.
  25. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA, et al. Increased Intestinal Permeability Correlates with Sigmoid Mucosa alpha-Synuclein Staining and Endotoxin Exposure Markers in Early Parkinson's Disease. Oreja-Guevara C, editor. *PLoS One.* 2011;6(12):e28032.
  26. Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, Ghosh S. Intestinal Barrier Dysfunction, LPS Translocation, and Disease Development. *J Endocr Soc.* 2020;4(2).
  27. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35(1).
  28. Braak H, Tredici K Del, Rüb U, de Vos RA., Jansen Steur EN., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211.
  29. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Björklund T, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol.* 2014;128(6):805–20.
  30. Kim C, Lv G, Lee JS, Jung BC, Masuda-Suzukake M, Hong CS, et al. Exposure to bacterial endotoxin generates a distinct strain of  $\alpha$ -synuclein fibril. *Sci Rep.* 2016;6(1):30891.
  31. Houser MC, Chang J, Factor SA, Molho ES, Zabetian CP, Hill-Burns EM, et al. Stool Immune Profiles Evince Gastrointestinal Inflammation in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2018;33(5):793–804.
  32. Wang RX, Lee JS, Campbell EL, Colgan SP. Microbiota-derived butyrate dynamically regulates intestinal homeostasis through the regulation of actin-associated protein synaptopodin. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(21):11648–57.
  33. Fitzgerald E, Murphy S, Martinson HA. Alpha-synuclein pathology and the role of the microbiota in Parkinson's disease. *Front Neurosci.* 2019;13:00369
  34. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients.* 2020;12(4):1107.
  35. Zhang X, Chen S, Zhang M, Ren F, Ren Y, Li Y, et al. Effects of Fermented Milk Containing *Lactocaseibacillus paracasei* Strain Shirota on Constipation in Patients with Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(7):2238.
  36. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(11):1885–95.