

Online: <https://jurnal.fk.uisu.ac.id/index.php/ibnusina>

Ibnu Sina: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan-Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara

ISSN 1411-9986 (Print) | ISSN 2614-2996 (Online)



Tinjauan Pustaka

TARGETING GUT-BRAIN AXIS: POTENSI BIFIDOBACTERIUM BREVE A1 SEBAGAI TERAPI NEUROPROTEKTIF BARU PADA PENYAKIT ALZHEIMER**TARGETING THE GUT-BRAIN AXIS: BIFIDOBACTERIUM BREVE A1 AS A NEUROPROTECTIVE THERAPY FOR ALZHEIMER'S DISEASE***Samira Amanda^a, Dinda Inaya Shafa^a, Suci Mardiah Sari^a**^aUniversitas Riau, Jl. Diponegoro 1, Kota Pekanbaru, 28133, Indonesia***Histori Artikel**Diterima:
8 Februari 2026Revisi:
6 Maret 2026Terbit:
1 Juli 2026**Kata Kunci***Bifidobacterium Breve A1, Neuroproteksi, Penyakit Alzheimer, Probiotik, Sumbu Usus-Otak***Keywords***Alzheimer's Disease, Bifidobacterium Breve A1, Gut-Brain Axis, Neuroprotection, Probiotics****Korespondensi**Email:
Samiraamanda
2020@gmail.com**A B S T R A K**

Penyakit Alzheimer (AD) merupakan gangguan neurodegeneratif progresif dan penyebab utama demensia di dunia. Terapi farmakologis yang tersedia saat ini, seperti penghambat asetilkolinesterase dan antagonis reseptor NMDA, masih bersifat simptomatik dan belum mampu menghentikan progresivitas penyakit. Dalam beberapa tahun terakhir, *gut-brain axis* menjadi fokus penelitian karena perannya dalam menghubungkan mikrobiota usus dengan neuroinflamasi, metabolisme amiloid, dan fungsi kognitif. Salah satu probiotik yang banyak diteliti adalah *Bifidobacterium breve* strain A1, yang diduga memiliki efek neuroprotektif melalui modulasi respons imun dan sinyal saraf. Studi ini bertujuan untuk meninjau potensi *Bifidobacterium breve* strain A1 sebagai terapi adjuvan neuroprotektif pada penyakit Alzheimer melalui modulasi *gut-brain axis*. Pencarian literatur dilakukan pada basis data PubMed, Cochrane, ScienceDirect, ProQuest, dan Google Scholar untuk publikasi periode 2015–2025. Studi praklinis dan klinis menunjukkan bahwa suplementasi *B. breve* A1 berhubungan dengan peningkatan fungsi memori, penurunan inflamasi hippocampus, serta penekanan akumulasi amiloid- β dan fosforilasi tau. Uji klinis pada lansia dengan gangguan kognitif ringan juga melaporkan peningkatan skor MMSE, RBANS, dan suasana hati tanpa efek samping bermakna. Kesimpulan: *Bifidobacterium breve* strain A1 berpotensi menjadi terapi adjuvan yang aman dan non-invasif untuk memperlambat progresivitas penyakit Alzheimer melalui modulasi *gut-brain axis*.

A B S T R A C T

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder and the leading cause of dementia worldwide. Currently available pharmacological therapies, including acetylcholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists, remain largely symptomatic and do not halt disease progression. In recent years, the *gut-brain axis* has gained attention as a therapeutic target due to its role in linking gut microbiota with neuroinflammation, amyloid metabolism, and cognitive function. One probiotic of interest is *Bifidobacterium breve* strain A1, which is suggested to exert neuroprotective effects through immune modulation and neural signaling. This study aims to review the potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 as a neuroprotective adjuvant therapy for Alzheimer's disease via modulation of the *gut-brain axis*. A literature search was conducted using PubMed, Cochrane, ScienceDirect, ProQuest, and Google Scholar for relevant publications between 2015 and 2025. Preclinical and clinical studies indicate that *B. breve* A1 supplementation is associated with improved memory performance, reduced hippocampal inflammation, and suppression of amyloid- β accumulation and tau phosphorylation. Clinical trials in older adults with mild cognitive impairment also reported improvements in MMSE, RBANS, and mood scores without significant adverse effects. Conclusion: *Bifidobacterium breve* strain A1 represents a safe and non-invasive adjuvant approach that may help slow Alzheimer's disease progression.

DOI: <http://doi.org/10.30743/ibnusina.v25i2.1160>

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (AD) merupakan salah satu penyebab utama demensia yang paling sering dijumpai di seluruh dunia. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2023, lebih dari 55 juta orang hidup dengan demensia, dan sekitar 60–70% di antaranya disebabkan oleh penyakit Alzheimer.¹ Di Indonesia, prevalensi demensia pada populasi lanjut usia diperkirakan mencapai 1,2 juta kasus pada tahun 2022 dan diproyeksikan akan terus meningkat seiring bertambahnya usia harapan hidup dan perubahan struktur demografi populasi.² Penyakit Alzheimer ditandai oleh akumulasi plak amiloid-beta, pembentukan *neurofibrillary tangles* akibat hiperfosforilasi protein tau, serta proses neuroinflamasi yang berkontribusi terhadap degenerasi neuron dan penurunan fungsi kognitif progresif.^{3,4,5,6}

Hingga saat ini, terapi konvensional yang tersedia masih terbatas pada pengelolaan gejala. Beberapa obat yang umum digunakan antara lain inhibitor asetilkolinesterase seperti Donepezil, Rivastigmine, dan Galantamine, serta antagonis reseptor NMDA yaitu Memantine. Obat-obatan tersebut dapat memberikan perbaikan simptomatik sementara pada fungsi kognitif dan perilaku pasien, namun tidak mampu menghentikan maupun memperlambat progresivitas penyakit secara signifikan.^{7,8} Selain itu, sejumlah terapi eksperimental yang menargetkan amiloid-beta atau protein tau sering kali gagal menunjukkan efektivitas signifikan pada uji klinis fase lanjut.⁹ Keterbatasan tersebut menegaskan perlunya pendekatan terapeutik baru yang tidak hanya

berfokus pada patologi otak secara langsung, tetapi juga mempertimbangkan faktor sistemik yang berkontribusi terhadap proses neurodegenerasi.

Dalam satu dekade terakhir, konsep *gut–brain axis* semakin mendapat perhatian sebagai jalur komunikasi dua arah antara saluran cerna dan sistem saraf pusat yang melibatkan interaksi kompleks antara sistem saraf enterik, saraf vagus, sistem imun, serta metabolit yang dihasilkan oleh mikrobiota usus.¹⁰ Ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus atau *gut dysbiosis* diketahui dapat memicu peradangan sistemik, meningkatkan permeabilitas sawar usus dan sawar darah–otak, serta memengaruhi metabolisme neurotransmitter.^{11,12,13,14} Kondisi tersebut berpotensi memperburuk proses neuroinflamasi dan mempercepat perkembangan neurodegenerasi pada penyakit Alzheimer. Sebaliknya, pemulihan keseimbangan mikrobiota melalui intervensi probiotik dilaporkan dapat menurunkan respons inflamasi, memperbaiki fungsi metabolik, serta berpotensi memberikan efek protektif terhadap fungsi kognitif.^{15,16,17,18}

Salah satu strain yang menunjukkan hasil menjanjikan adalah *Bifidobacterium breve* strain A1. *Bifidobacterium breve* strain A1, yang juga dikenal sebagai **MCC1274**, merupakan strain probiotik yang dikembangkan di Jepang dan telah diteliti karena potensi efek neuroprotektifnya melalui modulasi **gut–brain axis**. Studi eksperimental oleh Kobayashi pada tahun 2019 menunjukkan bahwa pemberian *B. breve* A1 pada model hewan Alzheimer mampu menurunkan ekspresi gen proinflamasi di

hipokampus dan memperbaiki performa memori..^{19,20,21} Selain itu, uji klinis acak terkontrol pada individu lanjut usia dengan gangguan kognitif ringan menunjukkan bahwa konsumsi *B. breve* A1 selama 12 minggu dapat meningkatkan skor *Mini-Mental State Examination* secara signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo.²² Efek tersebut diduga berkaitan dengan peningkatan produksi *short-chain fatty acids* (SCFAs), modulasi respon imun, serta penurunan kadar sitokin proinflamasi yang dapat mengganggu fungsi sinaptik dan plastisitas neuron.^{20,23,24}

Meskipun sejumlah penelitian telah mengeksplorasi peran probiotik dalam modulasi *gut-brain axis* pada penyakit Alzheimer, sebagian besar kajian sebelumnya membahas probiotik secara umum tanpa menyoroti efek yang bersifat strain-spesifik. Padahal, aktivitas biologis probiotik sangat dipengaruhi oleh karakteristik strain tertentu yang dapat menghasilkan respons fisiologis yang berbeda. Hingga saat ini, kajian komprehensif yang secara khusus menelaah potensi *Bifidobacterium breve* strain A1 dalam konteks penyakit Alzheimer masih terbatas. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk meninjau secara komprehensif bukti ilmiah yang tersedia mengenai mekanisme dan efek potensial *Bifidobacterium breve* strain A1 terhadap patofisiologi serta fungsi kognitif pada penyakit Alzheimer, sekaligus mengevaluasi potensinya sebagai pendekatan terapi berbasis *gut-brain axis* dalam upaya memperlambat progresivitas penyakit.

METODE

Tinjauan literatur ini disusun menggunakan pendekatan *scoping review* untuk memetakan dan mengidentifikasi bukti ilmiah yang tersedia mengenai potensi *Bifidobacterium breve* strain A1 sebagai terapi adjuvan neuroprotektif pada penyakit Alzheimer melalui modulasi *gut-brain axis*. Pendekatan *scoping review* dipilih karena bertujuan untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai temuan penelitian yang tersedia, baik dari studi praklinis maupun klinis, serta untuk mengidentifikasi kesenjangan penelitian yang masih ada pada topik ini. Proses pelaporan dalam penelitian ini mengikuti pedoman PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR).

Alur proses identifikasi, penyaringan, penilaian kelayakan, dan inklusi akhir studi disajikan dalam diagram alir PRISMA-ScR (**Gambar 1**).

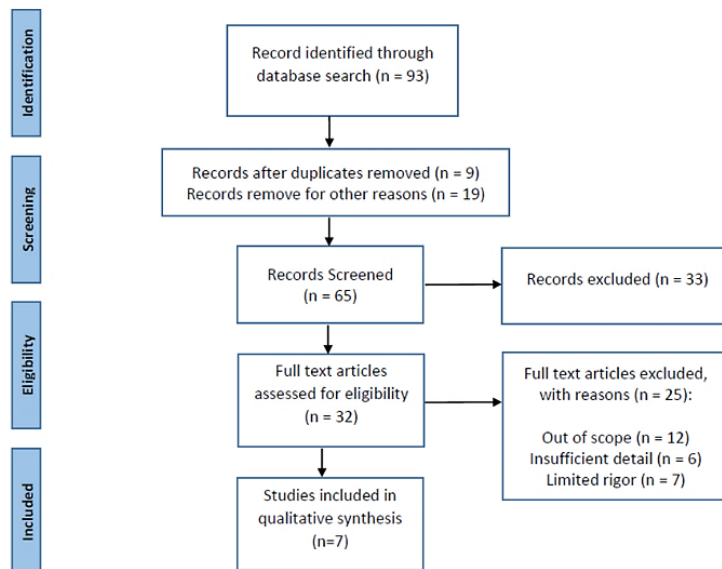
Sumber dan Strategi Pencarian

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis menggunakan lima basis data elektronik, yaitu *PubMed*, *Cochrane Library*, *ProQuest*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar*. Proses pencarian menggunakan kombinasi kata kunci dalam bahasa Inggris yang dikombinasikan dengan operator Boolean (AND, OR), yaitu: ("*Bifidobacterium breve* A1" OR "*Bifidobacterium breve* strain A1") AND (treatment OR therapy OR management) AND ("*Alzheimer's disease*").

Pencarian dibatasi pada artikel yang dipublikasikan dalam rentang waktu 2015–2025 untuk mencakup temuan terkini yang relevan

dengan perkembangan riset probiotik dan *gut–brain axis* pada penyakit neurodegeneratif. Proses seleksi literatur mengikuti alur

identifikasi, penyaringan, penilaian kelayakan, hingga inklusi akhir studi (**Gambar 1**).



Gambar 1. Alur Pencarian Literatur.

Kriteria Studi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi:

1. Studi eksperimental (in vivo maupun in vitro) dan uji klinis yang mengevaluasi efek *Bifidobacterium breve* strain A1 terhadap penyakit Alzheimer atau gangguan kognitif terkait.
2. Artikel yang dipublikasikan dalam rentang waktu 2015–2025.
3. Artikel penelitian asli (*original research articles*).
4. Artikel dengan teks lengkap (*full-text*) yang tersedia dalam bahasa Inggris.

Adapun kriteria eksklusi meliputi:

1. Artikel berupa review, editorial, komentar, atau laporan kasus.

2. Studi yang tidak secara spesifik mengevaluasi *Bifidobacterium breve* strain A1.
3. Artikel dengan data yang tidak relevan dengan outcome kognitif atau mekanisme *gut–brain axis*.
4. Artikel yang tidak tersedia dalam bentuk teks lengkap.

Jumlah studi yang termasuk dalam analisis akhir relatif terbatas karena fokus penelitian yang sangat spesifik pada strain probiotik tertentu (*Bifidobacterium breve* A1) serta kriteria inklusi yang membatasi hanya pada studi penelitian asli yang mengevaluasi efeknya terhadap penyakit Alzheimer atau gangguan kognitif terkait.

Untuk memastikan kesesuaian dengan tujuan penelitian, seleksi studi dilakukan menggunakan kerangka **PICO**, yaitu:

- **Population (P):** individu dengan penyakit Alzheimer atau gangguan kognitif ringan;
- **Intervention (I):** pemberian *Bifidobacterium breve* strain A1;
- **Comparison (C):** plasebo atau terapi standar;
- **Outcome (O):** perubahan fungsi kognitif, biomarker inflamasi dan neurodegeneratif, serta parameter terkait *gut-brain axis*.

Seleksi Studi

Seleksi studi dilakukan melalui beberapa tahap, yaitu identifikasi, penyaringan, penilaian kelayakan, dan inklusi akhir. Pada tahap identifikasi, seluruh artikel yang ditemukan dari basis data dikumpulkan dan dilakukan penghapusan duplikasi. Selanjutnya, proses penyaringan dilakukan dengan meninjau judul dan abstrak untuk menilai kesesuaian dengan topik penelitian.

Artikel yang memenuhi kriteria awal kemudian dilanjutkan ke tahap penilaian kelayakan dengan membaca teks lengkap. Studi yang tidak memenuhi kriteria inklusi akan dikeluarkan pada tahap ini. Proses seleksi studi mengikuti alur diagram PRISMA-ScR yang ditampilkan pada **Gambar 1**.

Ekstraksi dan Sintesis Data

Data dari setiap studi yang memenuhi kriteria inklusi kemudian diekstraksi secara sistematis. Informasi yang dikumpulkan meliputi nama penulis, tahun publikasi, desain penelitian, karakteristik sampel, dosis intervensi, durasi pemberian probiotik, serta *outcome* utama dan sekunder yang dilaporkan.

Outcome yang dianalisis mencakup perubahan fungsi kognitif, biomarker inflamasi

dan neurodegeneratif, akumulasi amiloid- β , fosforilasi protein tau, serta parameter yang berkaitan dengan modulasi *gut-brain axis*. Temuan dari studi yang disertakan kemudian dianalisis secara naratif untuk mengidentifikasi pola efek serta mekanisme neuroprotektif potensial dari *Bifidobacterium breve* strain A1 pada penyakit Alzheimer.

HASIL

Hasil Studi Inklusi

Dalam tinjauan ini, sejumlah penelitian pra-klinis dan klinis mengenai *Bifidobacterium breve* strain A1 serta variannya (MCC1274) telah diinklusi. Studi-studi tersebut umumnya berasal dari Jepang, dengan cakupan desain meliputi *Open-label single arm trial*, *Randomized Controlled Trial* (RCT), dan penelitian pra-klinis pada tikus model Alzheimer.

Pada studi pra-klinis, intervensi diberikan pada tikus transgenik Alzheimer maupun tikus yang diinduksi A β melalui injeksi intracerebroventricular. Kemudian, *B. breve* A1 diberikan secara oral dengan dosis sekitar 1×10^9 CFU/hari dalam bentuk suspensi. Durasi pemberian pada hewan umumnya selama 4 bulan. Komparator yang digunakan adalah kelompok kontrol sehat serta kelompok yang hanya menerima A β tanpa intervensi. Parameter yang dievaluasi mencakup fungsi memori perilaku (*Y-maze*, *passive avoidance test*), ekspresi gen hippocampus, biomarker inflamasi, serta analisis neuropatologi terkait Alzheimer.

Pada studi klinis, subjek yang diikutsertakan adalah lansia dengan keluhan memori atau *mild cognitive impairment* (MCI),

dengan jumlah sampel berkisar antara 27 hingga lebih dari 130 partisipan. Intervensi diberikan dalam bentuk kapsul atau *sachet* berisi probiotik, dengan konsentrasi 2.0×10^{10} CFU/hari, dan durasi intervensi antara 12 hingga 24 minggu. Sebagian besar penelitian menggunakan desain *double-blind* RCT dengan plasebo sebagai komparator, sementara beberapa studi awal masih berupa *single-arm trial*.

Pengukuran kognitif dilakukan dengan berbagai instrumen terstandar, termasuk *Mini Mental State Examination* (MMSE), *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS), *Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale* (ADAS-Jcog), *Digit Symbol Substitution Test* (DSST), serta pencitraan otak menggunakan MRI untuk menilai perubahan struktural.

Secara keseluruhan, studi inklusi ini memberikan kerangka komprehensif untuk mengevaluasi keamanan dan potensi *B. breve* A1, dengan karakteristik intervensi yang jelas (dosis, durasi, komparator) baik pada model hewan maupun populasi manusia, serta parameter pengukuran yang mencakup aspek perilaku, kognitif, biomarker biologis, dan pencitraan neuroanatomi (**Tabel 1**).

Bifidobacterium breve a1 adalah salah satu jenis probiotik yang telah menunjukkan kemampuannya dalam meningkatkan fungsi kognitif pada pasien alzheimer. Beberapa

penelitian yang ada menunjukkan hasil yang konsisten. Penelitian oleh Kobayashi pada tahun 2019 menunjukkan penggunaan *Bifidobacterium breve* A1 setelah 12 minggu dapat meningkatkan skor dari tes MMSE dan RBANS secara signifikan, tanpa menyebabkan adanya efek samping yang signifikan.¹⁹ Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Xiao pada tahun 2020 yang menyatakan terdapat adanya peningkatan dalam fungsi kognitif dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan perbedaan skor rata-rata hingga sebesar 11,3 poin.²⁵

Studi oleh Asaoka tahun 2022 juga menunjukkan adanya perbaikan pada skor orientasi setelah pemberian *Bifidobacterium breve* MCC1274 selama 24 minggu.²¹ Selain itu, Abdelhamid pada tahun 2024 melaporkan bahwa *Bifidobacterium breve* A1 dapat meningkatkan mood dan mengurangi gejala pencernaan yang menunjukkan adanya keterlibatan dari sumbu usus- otak.²⁶ Pada penelitian yang dilakukan Abdelhamid pada tahun 2022 menyatakan bahwa pemberian probiotik ini dapat menurunkan kadar dari amyloid beta, fosforilasi tau, dan aktivasi mikroglia, serta dapat juga meningkatkan ekspresi protein sinaptik dan meningkatkan ADAM10.²⁰ Penemuan ini menunjukkan bahwa probiotik *Bifidobacterium breve* A1 berpotensi memiliki mekanisme dalam mengurangi peradangan otak dan memperkuat sinaps (ditampilkan dalam **Tabel 2**).

Tabel 1. Hasil Studi Inklusi

No.	Penulis, Tahun	Negara	Desain Studi	Total Sampel (n)	Jenis Kelamin	Intervensi	Komparator	Outcome Utama
1.	Abdelhamid et al., 2024. ²²	Jepang	Eksperimental	n= 33	Tikus Jantan	<i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 (strain A1) sebanyak 1×10^9 CFU / 200 μ l <i>saline</i> / ekor, diberikan secara oral melalui <i>gavage</i> 5 kali/minggu selama 4 bulan	Kelompok kontrol (pemberian <i>saline</i> oral, tanpa probiotik)	Fungasi kognitif melalui uji perilaku (<i>Novel Object Recognition</i>) serta perubahan patologi Alzheimer di otak yang meliputi deposisi dan kadar β -amyloid (A β 40 dan A β 42) serta aktivasi mikroglia sebagai indikator neuroinflamasi.
2.	Abdelhamid et al., 2022. ²⁰	Jepang	Eksperimental	n= 26	Tikus Jantan	<i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 (strain A1) sebanyak 1×10^9 CFU / 200 μ l <i>saline</i> / ekor, diberikan secara oral melalui <i>gavage</i> 5 kali/minggu selama 4 bulan	Kelompok <i>vehicle</i> (pemberian <i>saline</i> oral, tanpa probiotik)	Fungsi kognitif (<i>short-term memory</i>) melalui <i>Novel Object Recognition</i> (NOR) test serta reduksi dan deposisi A β (A β 40 dan A β 42), juga Aktivasi mikroglia.
3.	Asaoka et al., 2022. ²¹	Jepang	<i>Randomize Controlled Trial</i>	n= 130	L= 57, P= 73	1 <i>sachet</i> harian berisi bubuk kering <i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 mengandung $>2 \times 10^{10}$ CFU selama 24 minggu	Plasebo berbentuk sachet berisi pati jagung yang memiliki bentuk dan berat yang sama dengan intervensi.	Penilaian fungsi kognitif berdasarkan ADAS-Jcog (<i>Alzheimer's Disease Assesment Scale Japanese Cognitive Subscale</i>) dan MMSE (<i>Mini-Mental State Examination</i>).
4.	Xiao et al., 2020. ²⁵	Jepang	<i>Randomize Controlled Trial</i>	n= 80	TD	<i>Bifidobacterium breve</i> A1 (MCC1274) sebanyak 2×10^{10} CFU, diberikan sekali per hari selama 16 minggu	Plasebo (sama frekuensi, tanpa probiotik)	Perubahan skor RBANS (<i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</i>) skor total & domain (memori langsung, visuospatial, memori tertunda).
5.	Kobayashi et al., 2019. ¹⁹	Jepang	<i>Open label single arm study</i>	n= 27	L= 2, P= 25	2 kapsul yg mengandung <i>Bifidobacterium breve</i> A1 2.0×10^{10} CFU, selama 24 minggu	TD	Penelitian tersebut menunjukkan terjadi perubahan skor MMSE sebagai indikator fungsi kognitif. Peningkatan signifikan ditemukan setelah 24 minggu (+1.7, $P < 0.01$).

6.	Kobayashi et al., 2018. ²⁷	Jepang	<i>Randomize Controlled Trial</i>	n= 121	L= 60, P= 61	2 kapsul harian berisi total >2×10 ¹⁰ CFU <i>Bifidobacterium breve</i> A1 selama 12 minggu	Kapsul plasebo berisi pati jagung (tidak mengandung probiotik), sama bentuk dan aromanya dengan intervensi.	Fungsi kognitif, diukur dengan RBANS (<i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</i>) dan MMSE (<i>Mini-Mental State Examination</i>).
7.	Kobayashi et al., 2017. ²⁸	Jepang	Eksperimental	TD	Tikus Jantan	Suspensi cair setiap hari dengan dosis 1 x 10 ¹⁰ CFU	Pada grup asetat dilakukan administrasi sodium asetat melalui air minum 2 hari sebelum injeksi <i>amyloid</i> beta. Untuk grup kontrol positif dilakukan administrasi oral donepezil hidroklorida.	Fungsi kognitif pada tikus model alzheimer yang diukur dengan Y-maze dan <i>passive avoidance test</i> .

Keterangan: Laki-laki; L, Perempuan; P, Colony Forming Unit; CFU, TD; Tidak Dilaporkan. Hasil Temuan Potensi *Bifidobacterium Breve* Strain A1 Dalam Mengurangi Progresifitas Penyakit Alzheimer

Tabel 2. Hasil Temuan Potensi *Bifidobacterium breve* Strain A1 dalam Mengurangi Progresivitas Penyakit Alzheimer

Penulis, Tahun	Aspek yang dibahas	Temuan dari studi	Interpretasi/Implikasi	Keterbatasan dan Gap Penelitian
Abdelhamid et al., 2024. ²²	Evaluasi efek suplementasi probiotik terhadap fungsi kognitif, deposisi β -amyloid ($A\beta$ 40 dan $A\beta$ 42), aktivasi mikroglia dan respons neuroinflamasi, serta ekspresi protein sinaptik dan faktor neuroprotektif pada model tikus Alzheimer.	Pemberian <i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 menunjukkan peningkatan bermakna pada performa memori tikus dibandingkan kelompok kontrol ($p<0,05$). Intervensi ini juga menurunkan akumulasi $A\beta$ di otak, penekanan aktivasi mikroglia dan sitokin proinflamasi, serta peningkatan ekspresi protein sinaptik dan faktor neuroprotektif ($p<0,05$).	Suplementasi <i>B. breve</i> A1 memiliki potensi sebagai pendekatan preventif dalam memperlambat progresi Alzheimer melalui modulasi sumbu usus-otak, terutama dengan mengurangi beban amyloid, menekan neuroinflamasi, dan mendukung fungsi sinaptik.	Penelitian dilakukan pada model hewan membatasi generalisasi ke populasi manusia. Variasi dosis, durasi, dan faktor jenis kelamin belum dievaluasi secara luas, serta mekanisme molekuler yang mendasari efek probiotik masih memerlukan eksplorasi lebih lanjut. Diperlukan uji kontrol pada manusia untuk mengonfirmasi dan relevansi klinisnya.
Abdelhamid et al., 2022. ²⁰	Pengaruh suplementasi probiotik terhadap: (1) produksi dan deposisi $A\beta$; (2) aktivasi mikroglia dan ekspresi sitokin pro-/anti- inflamasi; (3) ekspresi protein sinaps dan ADAM10; (4) komposisi mikrobiota usus.	Pemberian <i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 pada tikus secara signifikan menurunkan kadar $A\beta$ 42 di hippocampus dibandingkan kontrol ($p,0,05$). Penurunan $A\beta$ 42 ini berkaitan dengan penurunan kadar protein PS1 di hippocampus ($p,0,05$), yang dimediasi melalui aktivasi jalur Akt/GSK-3 β (peningkatan p-Akt dan p-GSK-3 β , $p<0,05$). Selain itu, suplementasi ini menurunkan hiperfosforilasi tau di hippocampus (synaptotagmin dan syntaxin meningkat signifikan, $p<0,05$), meningkatkan ekspresi protein sinaptik ($p<0,05$), serta menurunkan aktivasi mikroglia (penurunan Iba1, $p<0,05$).	Suplementasi oral <i>B. breve</i> MCC1274 berpotensi sebagai strategi preventif dalam progresi Alzheimer melalui mekanisme <i>gut-brain axis</i> . Efeknya terutama terjadi di hippocampus, kemungkinan melalui stimulasi jalur vagus dan peningkatan ADAM10 yang mengarahkan metabolisme APP ke jalur non-amyloidogenik.	Studi dilakukan pada hewan (model AppNL-G-F), sehingga translasi ke manusia masih perlu dikaji. Tidak ada variasi dosis atau durasi intervensi lain. Tidak dianalisis perbedaan efek berdasarkan jenis kelamin. Tidak dieksplorasi mekanisme lengkap perubahan ADAM10 di tingkat transkripsi. Gap Penelitian Perlu studi klinis RCT pada manusia dengan AD atau MCI untuk memastikan efek translasi. Perlu eksplorasi peran strain lain dan kombinasi probiotik. Mekanisme molekuler (terutama faktor-faktor yang memengaruhi transkripsi ADAM10) masih belum jelas. Efek terhadap tauopathy dan neurogenesis perlu diteliti lebih lanjut.

Asaoka et al., 2022. ²¹	Efek dari pemberian <i>Bifidobacterium breve</i> a1 selama 24 minggu terhadap fungsi kognitif otak pada lansia dengan <i>mild cognitive impairment</i> . Pengukuran fungsi kognitif otak dilakukan dengan menggunakan ADAS-Jcog dan MMSE, sementara untuk evaluasi dari atrofi otak dilakukan dengan MRI. Selain itu dilakukan juga pemantauan pada parameter darah untuk menilai efek samping penggunaan intervensi.	Terdapat perbaikan signifikan pada subdomain kognitif tertentu yaitu, peningkatan skor orientasi ADAS-Jcog pada minggu ke-24 ($p=0,021$) dan skor repetisi MMSE pada minggu ke-16 ($p=0,033$). Pada subkelompok dengan gangguan kognitif lebih berat (MMSE <25), ditemukan perbaikan signifikan pada orientasi ADAS-Jcog ($p=0,022$), orientasi waktu MMSE ($p=0,006$), repetisi ($p=0,026$), serta penulisan ($p=0,061$). Analisis MMSE menunjukkan perbedaan bermakna pada minggu ke-16 ($p=0,011$) dan kecenderungan perbaikan pada minggu ke-24 ($p=0,0061$), terutama pada subkelompok MMSE <25 .	<i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 (A1) memiliki potensi untuk meningkatkan fungsi kognitif dari individu dengan gangguan kognitif ringan. Intervensi ini juga terbukti aman tanpa adanya efek samping yang bermakna.	Ukuran sampel yang ada relatif kecil serta drusi intervensinya yang singkat, sehingga diperlukan studi berskala lebih besar dan dengan jangka yang panjang untuk lebih memastikan efek jangka panjang dari probiotik yang diberikan.
Xiao et al., 2020. ²⁵	Efek probiotik pada perubahan skor RBANS dan fungsi kognitif (memori langsung, konstruk visuospatial, memori tertunda), keamanan intervensi (adverse events), dan efektivitas dibanding plasebo dalam populasi MCI	Dalam RCT terkontrol plasebo selama 16 minggu (Plasebo $n=40$, Probiotik $n=40$; analisis ITT), suplementasi <i>B. breve</i> A1 meningkatkan skor total RBANS sebesar +11,3 poin dibanding plasebo (95% CI 6,7–15,8; $p<0,0001$). Dibanding plasebo, terjadi peningkatan signifikan pada domain memori langsung (+9,2; 95% CI 5,1–13,3; $p<0,0001$), visuospatial/konstruksional (+11,4; 95% CI 6,8–16,0; $p<0,0001$), dan memori tertunda (+11,0; 95% CI 6,6–15,3; $p<0,0001$). Domain bahasa menunjukkan tren peningkatan (95% CI -0,2–7,2; $p=0,064$), sedangkan perhatian tidak berubah signifikan ($p=0,74$). Hasil konsisten pada analisis per-protokol. Skor JMCIS juga meningkat (ITT $p=0,052$; PP $p=0,036$). Tidak ditemukan perubahan signifikan parameter darah atau tanda vital, kepatuhan tinggi ($\geq 97\%$), dan tidak ada efek samping.	Suplementasi harian <i>B. breve</i> A1 selama 16 minggu aman dan dapat memperbaiki fungsi memori pada orang dengan MCI yang dicurigai. Hasil ini mendukung hipotesis bahwa modifikasi mikrobiota (melalui probiotik) dapat menjadi strategi non-farmakologis untuk mendukung kesehatan kognitif atau memperlambat progresi kognitif. Karena efek signifikan pada domain memori, ini bisa berarti bahwa <i>B. breve</i> A1 mungkin bekerja melalui modulasi inflamasi atau jalur mikrobiota-otak.	Durasi intervensi hanya 16 minggu, belum terlihat efek jangka panjang. Populasi hanya MCI, belum diterapkan pada Alzheimer lengkap. Tidak ada analisis biomarker (misalnya inflamasi, mikrobiota usus). Jenis kelamin & profil demografis tidak dilaporkan, sehingga generalisasi terbatas. Efek domain memori lain atau fungsi kognitif luas (eksekutif, atensi) belum diuji. Meskipun RCT, ukuran sampel relatif kecil dibanding studi besar di masa depan

Kobayashi et al., 2019. ¹⁹	Efek pemberian <i>B. breve</i> A1 selama 24 minggu terhadap fungsi kognitif pada lansia dengan keluhan memori. Pengukuran menggunakan MMSE untuk fungsi kognitif, serta pemantauan parameter darah dan efek samping.	Peningkatan skor MMSE secara signifikan pada minggu ke-16 (+1,4; P=0,017) dan minggu ke-24 (+1,7; P<0,01). Subskala Serial-7s juga meningkat signifikan sejak minggu ke-8 (+1,0; P=0,030), minggu ke-16 (+1,0; P=0,032), hingga minggu ke-24 (+1,1; P<0,01). Pada analisis <i>completer</i> (n=19), seluruh peserta awalnya tergolong MCI (MMSE ≤26), namun setelah 24 minggu, 13 peserta (68%) dikategorikan normal (MMSE ≥27), dan 3 peserta mencapai skor maksimal 30. Tidak ditemukan perubahan signifikan pada skor DSST. Tidak ada efek samping yang dilaporkan, dan kepatuhan konsumsi sangat tinggi (98,8%).	<i>B. breve</i> A1 berpotensi meningkatkan fungsi memori pada individu dengan gangguan kognitif ringan (MCI) dan membantu mempertahankan fungsi otak melalui mekanisme modulasi mikrobiota usus dan efek antiinflamasi. Aman dikonsumsi pada lansia.	Durasi intervensi singkat (12 minggu), ukuran sampel kecil untuk subanalisis, tidak ada pengukuran biomarker biologis (inflamasi, neurotropik, imaging), serta hanya dilakukan pada populasi Jepang. Diperlukan studi jangka panjang dan berskala besar untuk memastikan efek jangka panjang
Kobayashi et al., 2018. ²⁷	Efek pemberian <i>B. breve</i> A1 selama 12 minggu terhadap fungsi kognitif pada orang dengan MCI, apakah terdapat perbaikan pada skor MMSE dan RBANS.	Tidak menunjukkan perbedaan bermakna dibanding plasebo pada perubahan skor total RBANS secara keseluruhan (<i>B. breve</i> A1: +5,27, P= 0,027 vs +4,65; P=0,013). Namun pada analisis stratifikasi peserta dengan skor RBANS rendah (<41; n=44), kelompok A1 menunjukkan peningkatan signifikan pada subskala “immediate memory” dibanding plasebo (P=0,041) serta peningkatan skor total MMSE yang lebih besar (P=0,027 pada minggu ke-12; P=0,033 untuk perubahan skor)	Suplementasi <i>B. breve</i> A1 berpotensi memberikan manfaat kognitif terutama pada lansia dengan fungsi kognitif awal yang lebih rendah (mendekati MCI), dengan profil keamanan yang baik; namun efeknya tidak terlihat pada populasi dengan fungsi kognitif relatif normal, sehingga diperlukan studi skala lebih besar dan durasi lebih panjang untuk konfirmasi.	Desain penelitian tanpa kontrol plasebo/randomisasi, ukuran sampel kecil, alat ukur terbatas, tidak adanya biomarker dan data penciptaan, durasi intervensi kurang panjang sehingga dibutuhkan penelitian dengan jangka waktu lebih lama untuk melihat efek jangka panjangnya,
Kobayashi et al., 2017. ²⁸	Efek pemberian <i>B. breve</i> A1 melalui uji <i>Y-maze</i> dan <i>passive avoidance</i> , ekspresi gen menggunakan RNA-seq, serta komposisi dari mikrobiota usus pada tikus.	Pada tikus model Alzheimer yang diinduksi Aβ25–35 atau Aβ1–42 (n=10–12/kelompok), pemberian oral <i>B. breve</i> A1 secara signifikan meningkatkan rasio alternasi <i>Y-maze</i> dan waktu latensi <i>passive avoidance</i> dibandingkan kelompok Aβ (+) (P<0,05 hingga P<0,01). Analisis RNA-seq hipokampus (n=5/kelompok) menunjukkan gen yang berubah akibat Aβ berbeda bermakna (p<0,05; FDR<0,05) dan sebagian kembali normal setelah terapi <i>B. breve</i> A1, terutama gen terkait inflamasi. Kadar plasma asetat juga meningkat signifikan (P<0,05 vs Aβ [+]; n=4), dan hidup lebih efektif dibanding <i>B. breve</i> A1 tidak hidup (P<0,05–0,01).	<i>B. breve</i> A1 berpotensi mencegah gangguan kognitif melalui modulasi inflamasi hipokampus dan peningkatan metabolit SCFA (asetat)	Penelitian ini hanya terbatas pada model tikus dan belum adanya konfirmasi pada uji klinis manusia sehingga diperlukan penelitian lanjutan untuk menilai efek jangka panjangnya.

Keterangan: MMSE, Mini Mental State Exam; DSST, Digit Symbol Substitution Test; POMS2, Profile of Mood States Second Edition; GSRS, Gastrointestinal Symptom Rating Scale; MCI, Mild Cognitive Impairment; AD, Alzheimer Disease; ADAS-Jcog, Alzheimer Disease Assessment Scale Japanese Cognitive Subscale; MRI, Magnetic Resonance Imaging; VSRAD, Voxel Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer Disease; RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; JMCIS, Japanese Mild Cognitive Impairment Screen; PKC, Protein Kinase C; ERK, Extracellular Signal Regulated Kinase; HIF-1 α, Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha.

DISKUSI

Interpretasi Temuan Utama

Hasil tinjauan ini menunjukkan bahwa suplementasi *Bifidobacterium breve* strain A1 berpotensi memberikan efek neuroprotektif melalui perbaikan fungsi kognitif serta penurunan proses neuroinflamasi yang berperan dalam patogenesis penyakit Alzheimer. Studi yang dianalisis menunjukkan adanya penurunan ekspresi sitokin proinflamasi, penurunan akumulasi amiloid- β , serta perbaikan performa memori pada model hewan maupun pada populasi manusia dengan gangguan kognitif ringan. Temuan ini mendukung konsep bahwa modulasi mikrobiota usus dapat memengaruhi proses neurodegeneratif melalui mekanisme sistemik yang melibatkan komunikasi antara saluran cerna dan sistem saraf pusat.

Pendekatan ini menjadi relevan karena terapi farmakologis konvensional pada penyakit Alzheimer sebagian besar hanya menargetkan mekanisme di tingkat otak dan bersifat simptomatik. Oleh karena itu, intervensi yang menargetkan faktor sistemik seperti mikrobiota usus berpotensi memberikan efek terapeutik tambahan melalui jalur biologis yang berbeda.^{10,29}

Mekanisme Molekuler dan Peran Gut–Brain Axis dalam Efek Neuroprotektif

Efek neuroprotektif *B. breve* A1 diduga dimediasi melalui modulasi **gut–brain axis**, yaitu jaringan komunikasi dua arah antara mikrobiota usus, sistem imun, dan sistem saraf pusat. Salah satu mekanisme yang paling sering dilaporkan adalah peningkatan produksi metabolit mikroba berupa *short-chain fatty acids*

(SCFAs), terutama asetat. Metabolit ini dapat memengaruhi fungsi sawar usus dan sawar darah-otak serta menekan respons inflamasi sistemik.²⁸

SCFAs diketahui mampu menghambat aktivasi jalur inflamasi seperti NF- κ B *signaling pathway*, sehingga menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β . Penurunan mediator inflamasi tersebut dapat mengurangi aktivasi mikroglia di otak. Pada kondisi patologis Alzheimer, mikroglia sering mengalami polarisasi menuju fenotipe proinflamasi (M1), yang berkontribusi terhadap kerusakan neuron. Modulasi mikrobiota usus oleh probiotik diduga dapat mendorong pergeseran menuju fenotipe mikroglia antiinflamasi (M2), yang lebih mendukung proses perbaikan jaringan saraf.^{13,30}

Selain itu, beberapa studi menunjukkan bahwa *B. breve* A1 dapat meningkatkan ekspresi faktor neurotrofik seperti *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), yang berperan penting dalam plastisitas sinaptik dan kelangsungan hidup neuron. Peningkatan ekspresi BDNF diduga dimediasi melalui aktivasi jalur sinyal seluler seperti ERK *signaling pathway* dan protein kinase C, yang pada akhirnya meningkatkan transkripsi gen neuroprotektif melalui faktor transkripsi seperti HIF-1 α .³¹

Dari perspektif patologi Alzheimer, mekanisme tersebut juga dapat berkaitan dengan keseimbangan antara jalur pemrosesan protein amyloid precursor protein (APP), yaitu *amyloidogenic pathway* yang menghasilkan amiloid- β dan *non-amyloidogenic pathway* yang menghasilkan fragmen neuroprotektif. Beberapa

penelitian menunjukkan bahwa modulasi mikrobiota dapat meningkatkan aktivitas enzim seperti ADAM10, yang berperan dalam jalur non-amyloidogenic sehingga berpotensi menurunkan pembentukan amiloid- β .^{27,32}

Konsistensi Bukti antara Studi Praklinis dan Klinis

Sebagian besar bukti mengenai efek neuroprotektif *B. breve* A1 berasal dari studi praklinis pada model hewan Alzheimer. Studi pada mencit menunjukkan bahwa pemberian probiotik ini dapat memperbaiki memori spasial, menurunkan ekspresi gen inflamasi di hipokampus, serta mengurangi deposisi amiloid- β . Temuan tersebut memberikan dasar biologis yang kuat mengenai potensi mekanisme kerja probiotik dalam modulasi proses neurodegeneratif.³³

Namun, translasi temuan tersebut ke populasi manusia masih menghadapi sejumlah tantangan. Studi klinis yang tersedia pada manusia umumnya melibatkan jumlah sampel yang relatif kecil dan durasi intervensi yang terbatas. Selain itu, sebagian besar penelitian dilakukan pada populasi dengan *mild cognitive impairment* (MCI), sehingga efektivitasnya pada pasien dengan Alzheimer stadium lanjut masih belum diketahui secara pasti. Perbedaan komposisi mikrobiota antara hewan model dan manusia juga dapat memengaruhi respons terhadap intervensi probiotik, sehingga diperlukan penelitian lanjutan dengan desain yang lebih besar dan durasi yang lebih panjang.¹⁰

Pertimbangan Bias dan Generalisasi Hasil

Sebagian besar studi yang mengevaluasi *B. breve* strain A1 berasal dari kelompok peneliti

yang sama dan dilakukan di Jepang. Hal ini menimbulkan kemungkinan adanya konsentrasi sumber bukti yang berasal dari satu lingkungan penelitian dan populasi geografis tertentu. Selain itu, strain *B. breve* A1 dikembangkan dan banyak diteliti dalam konteks produk probiotik yang berasal dari industri pangan Jepang, sehingga potensi konflik kepentingan atau bias publikasi perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil.

Dominasi studi dari satu negara juga dapat membatasi generalisasi temuan ke populasi global, mengingat komposisi mikrobiota usus dipengaruhi oleh faktor diet, lingkungan, dan genetika populasi. Oleh karena itu, penelitian di berbagai wilayah geografis dengan karakteristik populasi yang berbeda diperlukan untuk memastikan bahwa efek yang diamati bersifat konsisten dan dapat diterapkan secara luas.

Keterbatasan Tinjauan

Tinjauan ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, sebagai sebuah *scoping review*, penelitian ini tidak melakukan penilaian kualitas metodologis atau *risk of bias assessment* terhadap studi yang disertakan. Pendekatan ini sesuai dengan tujuan *scoping review* yang lebih berfokus pada pemetaan bukti ilmiah yang tersedia dibandingkan evaluasi kualitas studi secara kuantitatif.

Kedua, jumlah studi yang tersedia mengenai *B. breve* strain A1 masih relatif terbatas, dengan sebagian besar penelitian berasal dari kelompok peneliti yang sama. Ketiga, heterogenitas desain penelitian, ukuran sampel yang kecil, serta durasi intervensi yang singkat pada sebagian besar studi membatasi

kemampuan untuk menarik kesimpulan kausal yang kuat mengenai efektivitas probiotik ini dalam pencegahan atau pengobatan penyakit Alzheimer.

Oleh karena itu, penelitian di masa mendatang perlu melibatkan uji klinis acak berskala besar dengan durasi intervensi yang lebih panjang, serta mengintegrasikan pendekatan berbasis *omics* seperti metagenomik, metabolomik, dan biomarker neurodegeneratif. Pendekatan multidisiplin tersebut diharapkan dapat memperjelas mekanisme kerja *B. breve* A1 serta menentukan perannya secara lebih pasti sebagai terapi adjuvan dalam pengelolaan penyakit Alzheimer.

KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan literatur, *Bifidobacterium breve* strain A1 menunjukkan potensi sebagai terapi adjuvan yang menargetkan gut-brain axis pada penyakit Alzheimer. Studi praklinis secara konsisten memperlihatkan peran strain ini dalam menurunkan marker inflamasi, mengurangi deposisi amiloid- β , serta memperbaiki fungsi memori pada model hewan. Sementara itu, uji klinis skala kecil hingga menengah pada individu dengan *mild cognitive impairment* (MCI) melaporkan perbaikan signifikan pada fungsi kognitif, *mood*, dan gejala gastrointestinal. Temuan ini menunjukkan bahwa intervensi probiotik berpotensi menjadi pendekatan non-invasif dan aman yang dapat melengkapi terapi standar dalam upaya memperlambat progresivitas penyakit Alzheimer. Namun, diperlukan uji klinis acak berskala besar dengan durasi jangka panjang serta integrasi biomarker molekuler untuk

mengonfirmasi efektivitas dan menjelaskan mekanisme kerja *B. breve* A1 secara lebih komprehensif.

DAFTAR REFERENSI

1. WHO. *Public Health Response to Dementia*.
2. Demensia. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
3. Scheltens P, Strooper B De, Kivipelto M, et al. Alzheimer ' s disease. 2022;397(10284):1577-1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4.Alzheimer
4. Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer ' s disease : interplay mechanisms and clinical translation. *J Neuroinflammation*. Published online 2023:1-21. doi:10.1186/s12974-023-02853-3
5. Zhang J, Kong G, Yang J, Pang L, Li X. Pathological mechanisms and treatment progression of Alzheimer ' s disease. Published online 2025.
6. Soni P, Hasan SM, Kushwaha SP, et al. Amyloid Beta and Tau Aggregation : The Etiology and Potential Pharmaceutical Approaches for Alzheimer ' s Disease *PATHOLOGY*. 2025;12(9):7708-7722.
7. Putri SN, Hidayatullah MR, Afladhanti PM. Potensi Modifikasi Eksosom Derivat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell (BMMSC) dengan Rabies Viral Glycoprotein (RVG) sebagai Modalitas Mutakhir dalam Penatalaksanaan Penyakit Alzheimer. 2022;4(2).
8. Zhao M. Comparative efficacy and safety of symptomatic therapy and disease-modifying therapy for Alzheimer ' s disease : a systematic review and network. 2025;(November):1-15. doi:10.3389/fnins.2025.1656906
9. Cummings J, Cheng F, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J. Alzheimer ' s disease drug development pipeline : 2024. 2024;(February). doi:10.1002/trc2.12465
10. Cryan JF, Riordan KJO, Cowan CSM, et al. THE MICROBIOTA-GUT-BRAIN

- AXIS. Published online 2026:1877-2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018
11. Vogt NM, Kerby RL, Dill-mcfarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer ' s disease. *Sci Rep*. 2017;(June):1-11. doi:10.1038/s41598-017-13601-y
12. Sittipo P, Choi J, Lee S, Lee YK. The function of gut microbiota in immune - related neurological disorders : a review. *J Neuroinflammation*. Published online 2022:1-17. doi:10.1186/s12974-022-02510-1
13. Park J, Kim CH. Regulation of common neurological disorders by gut microbial metabolites. 2021;(September). doi:10.1038/s12276-021-00703-x
14. Nabilah H, Samat A, Razali NN, Mahadzir H, Abidin SZ. *The Interplay of Inflammation and Gut-Microbiota Dysbiosis in Alzheimer ' s Disease : Mechanisms and Therapeutic Potential.*; 2025.
15. Bonfili L, Cekarini V, Gogoi O, et al. Microbiota modulation as preventative and therapeutic approach in Alzheimer ' s disease. 2021;288:2836-2855. doi:10.1111/febs.15571
16. Assad A, Iii SLJ, Reichard RA. Probiotic Supplementation Improves the Clinical Measures of Cognition in Patients With Mild Cognitive Impairment. 2025;17(8):1-14. doi:10.7759/cureus.89302
17. Yang X qin, Zhao Y, Xue L, et al. Probiotics Improve Cognitive Impairment by Decreasing Bacteria-Related Pattern Recognition Receptor-Mediated Inflammation in the Gut-Brain Axis of Mice. 2023;22(4).
18. Quansah M, David MA, Martins R, et al. The Beneficial Effects of Lactobacillus Strains on Gut Microbiome in Alzheimer ' s Disease : A Systematic Review. Published online 2025:1-17.
19. Kobayashi Y, Kinoshita T, Matsumoto A, Yoshino K, Saito I, Xiao J. Bifidobacterium Breve A1 Supplementation Improved Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: An Open-Label, Single-Arm Study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(1):70-75. doi:10.14283/jpad.2018.32
20. Abdelhamid M, Zhou C, Jung C gyun. Probiotic Bifidobacterium breve MCC1274 Mitigates Alzheimer's Disease-Related Pathologies in Wild-Type Mice. 2022;14(12):2543.
21. D. Asaoka, J. Xiao, T. Tsutomu, N. Yanagisawa, T. Yamazaki, Y. Matsubara et al. Effect of Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment : Results of a 24-Week. 2022;88:75-95. doi:10.3233/JAD-220148
22. Akbari E, Asemi Z, Kakhaki RD, Bahmani F. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer ' s Disease : A Randomized , Double-Blind and Controlled Trial. 2016;8(November). doi:10.3389/fnagi.2016.00256
23. Loh JS, Mak WQ, Kar L, et al. Microbiota – gut – brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. 2024;(May 2023):29-39. doi:10.1038/s41392-024-01743-1
24. Qian X hang, Xie R yan, Liu X li, Chen S di, Tang H dong. Mechanisms of Short-Chain Fatty Acids Derived from Gut Microbiota in Alzheimer ' s Disease. 2022;13(4):1252-1266.
25. J. Xiao, N. Katsumata, F. Bernier, K. Ohno, Yuki. Y, T. Odamaki, K. Yoshikawa, K. Ito TK. Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. 2020;77:139-147. doi:10.3233/JAD-200488
26. Abdelhamid M, Jung C gyun, Zhou C, et al. Potential Therapeutic Effects of Bifidobacterium breve MCC1274 on Alzheimer ' s Disease Pathologies in App NL-G-F Mice. Published online 2024:1-17.
27. Kobayashi Y, Kuhara T, Oki M, Xiao J. Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with

- memory complaints: a randomised , double-blind , placebo-controlled trial Abstract. 2018;10(5):511-520. doi:10.3920/BM2018.0170
28. Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T. Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer ' s disease. *Sci Rep*. 2017;(June):1-10. doi:10.1038/s41598-017-13368-2
 29. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, et al. HHS Public Access. 2017;167(4):915-932. doi:10.1016/j.cell.2016.10.027.The
 30. Jr JPB. Neuroinflammation in Alzheimer ' s Disease. Published online 2021.
 31. Dalile B, Oudenhove L Van, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. doi:10.1038/s41575-019-0157-3
 32. John Elflein. Dementia and Alzheimer's disease in the United States - Statistics & Facts. 2024;25. <https://www-statista-com.cjbs.idm.oclc.org/topics/3722/alzheimer-s-disease-and-other-dementias/#topicOverview>
 33. Kobayashi Y, Kuhara T, Oki M, Xiao J. Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised , double-blind , placebo-controlled trial Abstract. 2019;10(5):511-520. doi:10.3920/BM2018.0170