



## Peran Probiotik dan Sumbu Usus-Otak (*Gut-Brain Axis*) dalam Patogenesis dan Penatalaksanaan Depresi: Tinjauan Literatur

Herni Purwantari<sup>1\*</sup>, Nila Authoria<sup>2</sup>

<sup>1-2</sup>Poltekkes Kemenkes Malang, Indonesia

\*Korespondensi penulis: [herniptari@gmail.com](mailto:herniptari@gmail.com)

**Abstract.** Depression is a mental disorder involving biological changes, including an imbalance in the gut microbiota. The gut-brain axis acts as a bidirectional communication system between the gut and the central nervous system through neural, immunological, endocrine, and metabolic pathways. This literature review aims to evaluate the role of the gut-brain axis and probiotics in the pathogenesis and management of depression. The review was conducted narratively using articles retrieved from Google Scholar, PubMed, and ScienceDirect, with 12 studies meeting the inclusion criteria. Results indicate that gut microbiota dysbiosis is associated with increased inflammation, impaired neurotransmitter regulation, changes in microbial metabolites, and dysfunctional gut-brain communication. Several studies have also reported that probiotic supplementation, particularly *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, has the potential to improve symptoms of depression and anxiety, improve sleep quality, and influence biological parameters related to the gut-brain axis. However, effectiveness varies depending on the strain, dose, and duration of intervention. Overall, the gut-brain axis plays a crucial role in the pathogenesis of depression, and probiotics have the potential to be used as adjunctive therapy by modulating the gut microbiota. However, large-scale clinical studies with more standardized designs are needed to confirm their effectiveness and mechanisms of action.

**Keywords:** Depression; Dysbiosis; Gut Microbiota; Gut-Brain Axis; Probiotics.

**Abstrak.** Depresi merupakan gangguan mental yang melibatkan perubahan biologis, termasuk ketidakseimbangan mikrobiota usus. Sumbu usus-otak (*gut-brain axis*) berperan sebagai sistem komunikasi dua arah antara usus dan sistem saraf pusat melalui jalur neural, imunologis, endokrin, dan metabolik. Tinjauan literatur ini bertujuan mengevaluasi peran sumbu usus-otak dan probiotik dalam patogenesis serta penatalaksanaan depresi. Kajian dilakukan secara naratif menggunakan artikel yang diperoleh dari Google Scholar, PubMed, dan ScienceDirect, dengan 12 penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil kajian literatur menunjukkan bahwa disbiosis mikrobiota usus berkaitan dengan peningkatan inflamasi, gangguan regulasi neurotransmitter, perubahan metabolit mikroba, serta disfungsi komunikasi usus-otak yang berkontribusi terhadap depresi. Beberapa penelitian juga melaporkan bahwa suplementasi probiotik, terutama *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, berpotensi memperbaiki gejala depresi dan kecemasan, meningkatkan kualitas tidur, serta memengaruhi parameter biologis yang terkait dengan sumbu usus-otak. Namun, efektivitasnya bervariasi bergantung pada strain, dosis, dan durasi intervensi. Secara keseluruhan, sumbu usus-otak berperan penting dalam patogenesis depresi, sementara probiotik berpotensi sebagai terapi pendamping melalui modulasi mikrobiota usus. Namun, penelitian klinis berskala besar dengan desain yang lebih terstandar masih diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan mekanisme kerjanya.

**Kata kunci:** Depresi; Disbiosis; Mikrobiota Usus; Probiotik; Sumbu Usus-Otak.

### 1. LATAR BELAKANG

Kesehatan mental sangat penting dalam menentukan kualitas hidup individu, yang mencakup kesejahteraan emosional, psikologis, dan sosial. Dalam beberapa tahun terakhir, prevalensi gangguan mental meningkat signifikan termasuk depresi yang merupakan salah satu penyebab utama disabilitas di dunia. Menurut World Health Organization, lebih dari 280 juta orang di dunia mengalami depresi. Kondisi ini tidak hanya berdampak pada kualitas hidup individu, tetapi juga meningkatkan beban sosial dan ekonomi akibat penurunan produktivitas, meningkatnya kebutuhan pelayanan kesehatan, serta risiko bunuh diri (WHO, 2025; Herrman et al., 2022).

Patogenesis depresi bersifat kompleks dan melibatkan interaksi berbagai faktor seperti faktor biologis, genetik, psikologis, dan lingkungan. Selain hipotesis monoamin yang telah lama digunakan untuk menjelaskan terjadinya depresi, penelitian terkini menunjukkan bahwa proses inflamasi kronis, disregulasi sistem imun, gangguan neuroplastisitas, serta perubahan mikrobiota usus merupakan beberapa penyebab terjadinya depresi (Otte et al., 2016; Malhi & Mann, 2018; Zhu et al., 2025). Salah satu konsep yang berkaitan dengan hal tersebut adalah sumbu usus-otak (*gut-brain axis*). Sumbu usus-otak merupakan sistem komunikasi dua arah yang kompleks antara mikrobiota usus, sistem saraf pusat, sistem saraf enterik, serta sistem imun dan endokrin. Mekanisme komunikasi ini melibatkan berbagai jalur, termasuk saraf vagus, neurotransmitter, hormon, dan metabolit mikroba seperti asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acids*). Interaksi ini memungkinkan mikrobiota usus memengaruhi fungsi otak, termasuk regulasi emosi, respons stres, dan perilaku kognitif (Cryan et al., 2019; Loh et al., 2024; Goel et al., 2025).

Ketidakeimbangan komposisi mikrobiota usus atau disbiosis dapat menyebabkan berbagai gangguan neuropsikiatri, termasuk depresi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa disbiosis dapat meningkatkan permeabilitas usus (*leaky gut*), memicu pelepasan sitokin proinflamasi, serta mengganggu metabolisme triptofan yang berperan dalam sintesis serotonin. Selain itu, perubahan mikrobiota juga dapat memengaruhi produksi neurotransmitter penting seperti serotonin, dopamin, dan gamma-aminobutyric acid (GABA), yang berperan dalam regulasi suasana hati dan fungsi kognitif (Rosas-sánchez et al., 2025; Zhu et al., 2025). Berbagai penelitian juga melaporkan bahwa pasien depresi memiliki profil mikrobiota yang berbeda bila dibandingkan dengan individu sehat. Hal ini ditunjukkan dengan penurunan bakteri penghasil SCFAs dan peningkatan bakteri yang berhubungan dengan inflamasi sistemik (Dziedzic et al., 2024; Alli et al., 2022).

Seiring dengan berkembangnya pemahaman mengenai peran sumbu usus-otak pada kesehatan mental, perhatian terhadap penggunaan probiotik sebagai intervensi terapeutik juga semakin meningkat. Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang apabila diberikan dalam jumlah yang memadai dapat memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya (Hill et al., 2015; Ansari et al., 2023). Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa suplementasi probiotik dapat memperbaiki gejala depresi, menurunkan tingkat kecemasan, meningkatkan kualitas tidur, serta memodulasi biomarker inflamasi yang berkaitan dengan gangguan mood. Kelompok probiotik tertentu yang dikenal sebagai *psychobiotics* bahkan mampu memberikan efek terhadap fungsi otak melalui regulasi neurotransmitter, metabolit mikroba, respons imun, dan aktivitas nervus vagus sehingga memiliki efek khusus terhadap patogenesis dan terapi depresi

melalui modulasi sumbu usus-otak (Gambaro et al., 2020; Kimse et al., 2024; Mörkl et al., 2025). Mikrobiota usus juga menghasilkan berbagai metabolit dan neurotransmitter yang memodulasi sinyal saraf, termasuk asam lemak rantai pendek (SCFA), asam gamma-aminobutirat, dan prekursor serotonin (Kelly et al., 2016).

Meskipun berbagai penelitian telah menunjukkan potensi probiotik dalam terapi depresi, namun mekanisme kerja yang mendasari serta efektivitas klinisnya masih memerlukan kajian lebih lanjut. Oleh karena itu, diperlukan suatu tinjauan literatur yang komprehensif untuk mengkaji peran probiotik dan sumbu usus-otak terhadap patogenesis dan penatalaksanaan depresi secara lebih mendalam. Tinjauan literatur ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme dan peluang pengembangan penatalaksanaan depresi berbasis mikrobiota.

## 2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan tinjauan literatur naratif untuk mengkaji peran sumbu usus-otak (*gut-brain axis*) dan probiotik terhadap kesehatan mental. Pendekatan ini dipilih karena memungkinkan analisis berbagai hasil penelitian sehingga memberikan pemahaman yang lebih komprehensif terhadap topik yang dikaji. Pencarian artikel ilmiah dilakukan melalui beberapa basis data ilmiah, yaitu Google Scholar, PubMed, dan ScienceDirect. Penelusuran artikel dilakukan dengan menggunakan kata kunci "*gut-brain axis*", "*microbiota*", "*probiotics*", "*depression*", baik secara tunggal maupun kombinasi menggunakan operator Boolean (AND, OR) untuk mendapatkan hasil yang relevan.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu artikel hasil penelitian yang membahas keterkaitan antara probiotik dan sumbu usus-otak (*gut-brain axis*) dengan patogenesis dan terapi depresi yang dipublikasikan pada tahun 2016–2026, tersedia dalam bentuk teks lengkap (*full-text*), serta ditulis dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia. Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak memiliki keterkaitan langsung antara probiotik dan sumbu usus-otak (*gut-brain axis*) dengan patogenesis dan terapi depresi; berupa review atau kajian literatur; artikel tanpa akses teks lengkap; serta publikasi dengan kualitas sumber yang tidak jelas atau tidak terindeks. Selain itu, kualitas sumber referensi juga menjadi pertimbangan dalam seleksi literatur, yaitu dengan mengutamakan artikel yang memiliki metodologi yang jelas, serta menyajikan data yang dapat dibandingkan.

Dari hasil penelusuran, diperoleh 12 artikel yang memenuhi kriteria dan dapat digunakan sebagai bahan kajian. Selanjutnya, artikel yang terpilih dianalisis secara kualitatif berdasarkan jenis probiotik, bentuk dan dosis intervensinya, subjek/sampelnya, variabel yang

dinilai, serta hasil atau dampaknya terhadap kondisi depresi. Hasil analisis kemudian disusun secara sistematis dalam bentuk naratif untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai peran probiotik dan sumbu usus-otak (*gut-brain axis*) terhadap patogenesis dan penatalaksanaan depresi.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelusuran literatur yang memenuhi kriteria inklusi, diperoleh 12 artikel penelitian yang membahas mengenai peran probiotik dan sumbu usus-otak (*gut-brain axis*) terhadap patogenesis dan penatalaksanaan depresi. Karakteristik dan hasil utama dari penelitian-penelitian tersebut disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Peran probiotik dan sumbu usus-otak (*gut-brain axis*) terhadap patogenesis dan terapi depresi

No	Probiotik	Intervensi	Subjek/ Sampel	Variabel yang Dinilai	Hasil	Referensi
1	<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128	Suplementasi PS128 selama 8 minggu	11 pasien Major Depressive Disorder (MDD)	HAMD-17, DSSS, IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, zonulin, mikrobiota usus	Skor depresi menurun signifikan; biomarker inflamasi dan permeabilitas usus tidak berubah signifikan; perubahan beberapa genus mikrobiota berhubungan dengan perbaikan gejala depresi	Chen et al., 2021
2	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 dan <i>Bifidobacterium longum</i> R0175	$3 \times 10^9$ CFU/hari selama 8 minggu	10 pasien MDD yang belum pernah mendapat terapi antidepresan	MADRS, QIDS-SR16, kualitas tidur, keamanan dan tolerabilitas	Terjadi penurunan gejala depresi dan peningkatan kualitas tidur	Wallace & Milev, 2021
3	<i>Lacticaseibacillus paracasei</i> strain Shirota	Minuman fermentasi 100 ml/hari selama 9 minggu	82 pasien depresi dengan konstipasi	PAC-SYM, BDI, HAMD, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , mikrobiota usus	Menurunkan kadar IL-6 secara signifikan; memperbaiki komposisi mikrobiota usus; gejala depresi membaik	Zhang et al., 2021
4	Probiotik multistrain ( <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactococcus</i> , dan <i>Leuconostoc</i> )	Suplementasi dosis tinggi selama 31 hari sebagai terapi tambahan	47 pasien dengan episode depresi mayor	HAM-D, mikrobiota usus, neuroimaging otak	Skor HAM-D menurun lebih besar pada kelompok probiotik; peningkatan genus <i>Lactobacillus</i> dan perubahan aktivitas otak yang berkaitan dengan perbaikan gejala depresi.	Schaub et al., 2022

5	<i>Lactobacillus plantarum</i> JYLP-326	Konsumsi dua kali sehari selama 3 minggu	60 mahasiswa dengan kecemasan ujian	Skor kecemasan, depresi, insomnia, mikrobiota usus, metabolomik feses	Mengurangi gejala kecemasan, depresi, dan insomnia; memperbaiki komposisi mikrobiota usus serta profil metabolit feses	Zhu et al., 2023
6	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , magnesium orotate, dan CoQ10	Intervensi selama 8 minggu	120 pasien MDD	Episode depresi mayor, gejala depresi, kecemasan, stres	Menurunkan frekuensi episode depresi mayor pada minggu ke-8 dan memperbaiki gejala kecemasan dan stres	Strodl et al., 2024
7	<i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell®-52 dan <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell®-175	Suplementasi selama 60 hari	116 pasien depresi	Skor depresi, stres, parameter metabolik, CRP, obesitas abdominal	Meningkatkan perbaikan klinis dengan kelompok probiotik menunjukkan tingkat perbaikan klinis yang lebih tinggi	Gawlik-Kotelnicka et al., 2024
8	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (LP299v)	Suplementasi sebagai tambahan terapi SSRI	Pasien MDD yang mendapat terapi SSRI	Metabolomik, fungsi mitokondria, stres oksidatif, inflamasi, metabolit mikrobiota	LP299v memodulasi jalur metabolik yang terkait dengan depresi	Godzien et al., 2025
9	Probiotik multispecies ( <i>L. fermentum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. plantarum</i> , dan <i>B. longum</i> )	4 × 10 <sup>9</sup> CFU/hari selama 12 minggu	39 dewasa dengan subthreshold depression	Serotonin plasma, GABA, gejala depresi, kesehatan mental	Probiotik memengaruhi regulasi serotonin dan kesehatan; GABA tidak berubah signifikan	Dacaya et al., 2025
10	OMNi-BiOTiC® STRESS Repair (9 strain)	Dua kali sehari selama 3 bulan	43 pasien depresi mayor dan 43 kontrol sehat	Fungsi nervus vagus (HRV), kualitas tidur, mikrobiota usus	Meningkatkan fungsi nervus vagus, serta memperbaiki kualitas tidur pada pasien depresi	Mörkl et al., 2025
11	<i>Limosilactobacillus reuteri</i>	Suplementasi selama 8 minggu	75 pasien MDD dengan obesitas	MADRS, gejala inflamasi,	Tidak menunjukkan efek antidepresan signifikan; peningkatan	Veiback et al., 2025

		sebagai terapi tambahan	dan inflamasi ringan	SCFA darah dan feses	kadar formic acid menunjukkan respons terapi yang lebih baik	
12	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> dan <i>Bifidobacterium lactis</i>	Intervensi crossover selama 10 minggu	33 lansia sehat	MMSE, BDI, STAI, fungsi kognitif dan memori	Meningkatkan fungsi kognitif, memori, dan menurunkan skor depresi serta kecemasan	Ruiz-Gonzalez et al., 2025

### Peran Sumbu Usus-Otak (*Gut-Brain Axis*) dalam Patogenesis Depresi

Hasil kajian literatur menunjukkan bahwa *gut-brain axis* memiliki peran penting dalam patogenesis depresi melalui interaksi kompleks antara mikrobiota usus, sistem saraf pusat, sistem imun, sistem endokrin, dan berbagai metabolit mikroba. Dari 12 penelitian yang dianalisis, sebagian besar menunjukkan bahwa perubahan komposisi mikrobiota usus berkaitan dengan gejala depresi. Chen et al. (2021) melaporkan bahwa suplementasi *Lactobacillus plantarum* PS128 selama delapan minggu pada pasien MDD menurunkan skor depresi yang disertai perubahan beberapa genus mikrobiota usus. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian Zhang et al. (2021) yang menunjukkan bahwa pemberian *Lacticaseibacillus paracasei* strain Shirota selama sembilan minggu dapat memperbaiki komposisi mikrobiota usus, menurunkan kadar interleukin-6 (IL-6), serta memperbaiki gejala depresi pada pasien depresi dengan konstipasi. Selain itu, Schaub et al. (2022) melaporkan bahwa penggunaan probiotik multistrain sebagai terapi tambahan dapat meningkatkan *Lactobacillus* dan perubahan aktivitas beberapa area otak yang berhubungan dengan pengaturan emosi sehingga dapat menurunkan gejala depresi. Hasil tersebut menunjukkan bahwa perubahan mikrobiota usus tidak hanya berkaitan dengan kondisi saluran cerna, tetapi juga berhubungan dengan fungsi biologis yang berperan dalam terjadinya depresi.

Hubungan antara mikrobiota usus dan depresi juga ditunjukkan oleh penelitian yang mengevaluasi jalur komunikasi dalam *gut-brain axis*. Studi Mörkl et al. (2025) melaporkan bahwa suplementasi probiotik multispecies selama tiga bulan mampu meningkatkan fungsi nervus vagus yang ditandai dengan peningkatan *heart rate variability* (HRV) dan perbaikan kualitas tidur pada pasien depresi mayor. Sementara itu, Dacaya et al. (2025) melaporkan bahwa pemberian probiotik multispecies selama 12 minggu dapat memengaruhi regulasi serotonin plasma pada individu dengan *subthreshold depression*. Hasil tersebut menunjukkan bahwa komunikasi antara usus dan otak juga melibatkan jalur neural dan neurokimia yang berperan dalam pengaturan suasana hati, respons stres, dan fungsi kognitif.

Mikrobiota usus berperan penting dalam sistem *gut-brain axis* karena mampu menghasilkan berbagai molekul bioaktif seperti neurotransmitter, hormon, sitokin, dan metabolit mikroba yang dapat memengaruhi fungsi otak. Oleh karena itu, perubahan komposisi mikrobiota usus atau disbiosis dapat mengganggu keseimbangan komunikasi pada *gut-brain axis* dan berkontribusi terhadap munculnya gangguan kesehatan mental, termasuk depresi (Cryan et al., 2019; Radford-Smith & Anthony, 2023).

Salah satu mekanisme utama yang menjelaskan hubungan antara disbiosis dan depresi adalah neuroinflamasi. Hasil penelitian Zhang et al. (2021) menunjukkan bahwa penurunan gejala depresi setelah pemberian probiotik disertai dengan penurunan kadar IL-6, yang merupakan salah satu sitokin proinflamasi utama. Sebaliknya, Chen et al. (2021) tidak menemukan perubahan yang signifikan pada beberapa biomarker inflamasi meskipun terjadi perbaikan gejala depresi. Perbedaan hasil tersebut menunjukkan bahwa inflamasi kemungkinan bukan satu-satunya mekanisme yang terlibat, namun tetap memiliki peran penting dalam hubungan antara mikrobiota usus dan depresi.

Secara biologis, disbiosis dapat meningkatkan permeabilitas usus (*leaky gut*) sehingga komponen bakteri seperti lipopolisakarida (LPS) dapat memasuki sirkulasi sistemik. Kondisi ini memicu aktivasi sistem imun dan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1 $\beta$ , dan TNF- $\alpha$ . Sitokin tersebut kemudian dapat mencapai sistem saraf pusat dan mengaktifasi mikroglia yang merupakan sel imun utama di otak. Aktivasi mikroglia dapat meningkatkan stres oksidatif, mengganggu fungsi sinaptik, menurunkan neuroplastisitas, serta menurunkan ekspresi *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Penurunan BDNF berkaitan dengan gangguan neurogenesis hipokampus dan sering ditemukan pada pasien depresi (Miller & Raison, 2017; Otte et al., 2016; Malhi & Mann, 2018).

Selain melalui jalur inflamasi, mikrobiota usus juga berperan dalam regulasi neurotransmitter yang memengaruhi suasana hati dan perilaku. Hasil penelitian Dacaya et al. (2025) menunjukkan bahwa perubahan mikrobiota usus setelah suplementasi probiotik juga disertai dengan perubahan regulasi serotonin plasma. Temuan ini mendukung berbagai penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa mikrobiota usus berperan dalam metabolisme triptofan serta sintesis neurotransmitter seperti serotonin, dopamin, norepinefrin, dan gamma-aminobutyric acid (GABA). Sekitar 90% serotonin tubuh diproduksi di saluran gastrointestinal dan proses tersebut dipengaruhi oleh aktivitas mikrobiota usus. Pada kondisi disbiosis, metabolisme triptofan dapat bergeser menuju jalur kynurenine sehingga menurunkan ketersediaan serotonin dan meningkatkan pembentukan metabolit yang bersifat neurotoksik.

Perubahan ini dapat memengaruhi regulasi emosi, fungsi kognitif, serta respons terhadap stres yang dapat menyebabkan depresi (Cryan et al., 2019; Zhu et al., 2025).

Mekanisme lainnya adalah peran metabolit yang dihasilkan oleh mikrobiota usus. Studi Zhu et al. (2023) menunjukkan bahwa perbaikan gejala depresi, kecemasan, dan insomnia setelah pemberian *Lactobacillus plantarum* JYLP-326, juga disertai perubahan profil metabolit feses. Selain itu, Godzien et al. (2025) melaporkan bahwa suplementasi *Lactobacillus plantarum* 299v pada pasien depresi yang menjalani terapi SSRI memodulasi berbagai jalur metabolik yang berkaitan dengan fungsi mitokondria, stres oksidatif, inflamasi, dan metabolisme mikroba. Sementara itu, Veiback et al. (2025) menjelaskan bahwa peningkatan kadar *formic acid* berkaitan dengan respons terapi yang lebih baik meskipun tidak ditemukan perbaikan gejala depresi yang signifikan. Temuan-temuan tersebut menunjukkan bahwa metabolit mikroba dapat berperan sebagai mediator biologis maupun biomarker potensial dalam depresi.

Salah satu metabolit yang banyak dipelajari dalam konteks *gut-brain axis* adalah *short-chain fatty acids* (SCFAs), terutama asetat, propionat, dan butirat. SCFAs dihasilkan melalui fermentasi serat oleh bakteri usus dan memiliki berbagai fungsi penting, termasuk menjaga integritas sawar usus, mengurangi inflamasi sistemik, memodulasi aktivitas mikroglia, serta memengaruhi permeabilitas *blood-brain barrier*. Penurunan jumlah bakteri penghasil SCFAs yang sering ditemukan pada pasien depresi diduga merupakan penyebab peningkatan inflamasi dan gangguan fungsi saraf pusat. Selain itu, SCFAs juga diketahui berperan dalam regulasi ekspresi BDNF yang penting dalam neuroplastisitas dan neurogenesis (Dalile et al., 2019; Cheng et al., 2024).

Selain jalur imunologis, neurokimia, dan metabolik, komunikasi antara usus dan otak juga berlangsung melalui jalur neural yang melibatkan nervus vagus. Nervus vagus merupakan salah satu penghubung utama antara saluran gastrointestinal dan sistem saraf pusat yang memungkinkan sinyal dari mikrobiota dan metabolit usus diteruskan secara langsung ke otak. Dari tinjauan literatur ini, hasil penelitian Mörkl et al. (2025) menunjukkan bahwa perbaikan fungsi nervus vagus setelah suplementasi probiotik berkaitan dengan peningkatan kualitas tidur dan perbaikan kondisi psikologis pasien.

### **Efektivitas Probiotik dalam Terapi Depresi**

Berdasarkan kajian literatur, suplementasi probiotik menunjukkan pengaruh yang positif terhadap kondisi depresi maupun parameter psikologis yang lain, meskipun besarnya bervariasi antar penelitian. Efek tersebut terjadi pada berbagai kelompok subjek, termasuk

pasien MDD, individu dengan gejala depresi subklinis, serta populasi yang mengalami stres psikologis dan gangguan suasana hati.

Perbaikan gejala depresi dilaporkan pada beberapa penelitian yang menggunakan strain probiotik tunggal maupun kombinasi beberapa spesies bakteri. Chen et al. (2021) menunjukkan bahwa suplementasi *Lactobacillus plantarum* PS128 selama delapan minggu dapat menurunkan skor HAMD-17 dan DSSS pada pasien MDD. Hasil serupa juga dilaporkan oleh Wallace & Milev (2021), dimana kombinasi *Lactobacillus helveticus* R0052 dan *Bifidobacterium longum* R0175 mampu memperbaiki gejala depresi pada pasien yang belum pernah mendapatkan terapi antidepresan. Selain itu, Schaub et al. (2022) juga menunjukkan bahwa pemberian probiotik multistrain dapat menurunkan skor HAM-D yang lebih besar dibandingkan kelompok kontrol.

Selain menurunkan gejala depresi, beberapa penelitian juga menunjukkan manfaat terhadap gejala penyerta yang sering ditemukan pada pasien depresi. Wallace & Milev (2021) serta Mörkl et al. (2025) melaporkan adanya perbaikan kualitas tidur setelah intervensi probiotik, Zhu et al. (2023) juga menyebutkan bahwa *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 tidak hanya memperbaiki gejala depresi, tetapi juga mengurangi kecemasan dan insomnia pada mahasiswa yang mengalami stres akademik. Temuan serupa juga dilaporkan oleh Strodl et al. (2024), yang menunjukkan penurunan gejala kecemasan dan stres setelah pemberian kombinasi probiotik, magnesium orotate, dan koenzim Q10. Gawlik-Kotelnicka et al. (2024) yang mengevaluasi suplementasi *Lactobacillus helveticus* Rosell®-52 dan *Bifidobacterium longum* Rosell®-175 pada pasien depresi selama 60 hari juga menjelaskan bahwa kelompok yang menerima probiotik menunjukkan tingkat perbaikan klinis yang lebih tinggi dibandingkan kontrol.

Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa probiotik dapat meningkatkan fungsi kognitif dan kualitas hidup. Suplementasi *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium lactis* selama 10 minggu pada lansia sehat meningkatkan fungsi memori dan performa kognitif serta menurunkan skor depresi dan kecemasan (Ruiz-Gonzalez et al., 2025). Sebagian besar penelitian yang menunjukkan hasil positif menggunakan strain dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, sehingga keduanya dianggap sebagai kandidat *psychobiotics* yang paling efektif. Namun, hingga saat ini belum terdapat konsensus mengenai strain yang paling efektif karena adanya variasi jenis probiotik, dosis, dan durasi intervensi dari berbagai penelitian.

Meskipun sebagian besar penelitian menunjukkan hasil yang positif, namun terdapat beberapa perbedaan temuan yang perlu diperhatikan. Veiback et al. (2025) tidak menemukan efek antidepresan yang signifikan setelah pemberian *Limosilactobacillus reuteri* selama

delapan minggu. Namun demikian, penelitian tersebut tetap menunjukkan adanya perubahan metabolit yang berhubungan dengan respons terapi. Temuan ini mengindikasikan bahwa tidak semua strain probiotik memiliki efektivitas yang sama dan bahwa respons terapi kemungkinan dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk karakteristik individu, komposisi mikrobiota awal, pola makan, tingkat keparahan depresi, serta penggunaan terapi farmakologis secara bersamaan (Veiback et al., 2025; Alli et al., 2022; Rahmannia et al., 2024).

Perbedaan hasil antar penelitian juga dapat dipengaruhi oleh variasi metodologi yang digunakan. Lama intervensi dalam penelitian yang direview berkisar antara tiga minggu hingga tiga bulan, dengan jumlah sampel yang relatif kecil pada sebagian besar studi. Heterogenitas tersebut menjadi salah satu alasan mengapa hingga saat ini belum terdapat konsensus mengenai strain probiotik yang paling efektif, dosis optimal, maupun durasi intervensi yang diperlukan untuk menghasilkan manfaat klinis yang konsisten (Alli et al., 2022; Rahmannia et al., 2024; Asad et al., 2024).

### **Implikasi Klinis Psychobiotics dan Arah Penelitian Lanjutan**

Perkembangan penelitian mengenai *gut-brain axis* telah menciptakan konsep *psychobiotics*, yaitu probiotik yang dapat memberikan manfaat terhadap kesehatan mental melalui modulasi mikrobiota usus dan komunikasi antara usus dan otak. Beberapa strain dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dilaporkan berpotensi memperbaiki gejala depresi melalui berbagai mekanisme, termasuk regulasi neurotransmitter, modulasi respons imun, penurunan inflamasi, serta perubahan metabolit mikroba yang berhubungan dengan fungsi otak (Chen et al., 2021; Wallace & Milev, 2021; Schaub et al., 2022; Strodl et al., 2024; Dziedzic et al., 2024). Temuan ini menunjukkan bahwa intervensi berbasis mikrobiota memiliki potensi sebagai pendekatan baru dalam mendukung penatalaksanaan depresi.

Dari perspektif klinis, probiotik memiliki beberapa keunggulan, seperti profil keamanan yang baik, efek samping yang relatif minimal, dan kemudahan penggunaan dalam jangka panjang. Selain memengaruhi gejala klinis, probiotik juga berpotensi memperbaiki berbagai mekanisme dalam patogenesis depresi, termasuk inflamasi, disregulasi neurotransmitter, dan gangguan metabolik. Oleh karena itu, probiotik berpotensi digunakan sebagai terapi pendamping (*adjunctive therapy*) untuk meningkatkan efektivitas pengobatan depresi (Alli et al., 2022; Radford-Smith & Anthony, 2023).

Meskipun demikian, bukti ilmiah yang tersedia masih memiliki beberapa keterbatasan. Belum terdapat konsensus mengenai strain probiotik yang paling efektif, dosis optimal, maupun durasi intervensi yang diperlukan untuk menghasilkan manfaat klinis yang konsisten. Selain itu, sebagian besar penelitian masih menggunakan ukuran sampel yang relatif kecil dan

menunjukkan heterogenitas metode yang cukup tinggi, sehingga hubungan sebab-akibat antara perubahan mikrobiota usus dan perbaikan gejala depresi masih perlu dikaji lebih lanjut. Oleh karena itu, penelitian klinis berskala besar dengan desain yang lebih terstandar dan evaluasi mekanisme biologis yang lebih komprehensif masih diperlukan untuk memperkuat bukti efektivitas dan keamanan *psychobiotics* pada terapi depresi (Rahmanna et al., 2024; Dziedzic et al., 2024; Kezer et al., 2025).

#### 4. KESIMPULAN DAN SARAN

Kajian literatur ini menunjukkan bahwa *gut-brain axis* berperan penting dalam patogenesis depresi melalui interaksi kompleks antara mikrobiota usus, sistem imun, sistem saraf, dan berbagai metabolit mikroba. Disbiosis mikrobiota usus diketahui berhubungan dengan peningkatan inflamasi, gangguan regulasi neurotransmitter, perubahan metabolit mikroba, serta disfungsi komunikasi neural antara usus dan otak yang berkontribusi terhadap munculnya gejala depresi. Selain itu, berbagai penelitian menunjukkan bahwa suplementasi probiotik, khususnya dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, berpotensi memperbaiki gejala depresi, kecemasan, kualitas tidur, dan beberapa parameter biologis yang berkaitan dengan *gut-brain axis*. Temuan ini mendukung potensi *psychobiotics* sebagai terapi pendamping dalam penatalaksanaan depresi. Namun, masih diperlukan penelitian klinis berskala besar dengan desain yang lebih terstandar untuk menentukan strain, dosis, dan durasi intervensi yang optimal serta memperjelas mekanisme biologis yang mendasari efek probiotik pada depresi.

#### DAFTAR REFERENSI

- Alli, S. R., Gorbovskaia, I., Liu, J. C. W., Kolla, N. J., Brown, L., & Müller, D. J. (2022). The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics, and synbiotics: A systematic review of clinical trials and observational studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4494), 1–27.
- Ansari, F., Neshat, M., Pourjafar, H., Jafari, S. M., Samakkhah, S. A., & Mirzakhani, E. (2023). The role of probiotics and prebiotics in modulating the gut-brain axis. *Frontiers in Nutrition*, 10, Article 1173660. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1173660>
- Asad, A., Kirk, M., & Gao, M. (2024). Effects of prebiotics and probiotics on symptoms of depression and anxiety in clinically diagnosed samples: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*, 83(7), 1504–1520.
- Chen, H.-M., Kuo, P.-H., Hsu, C.-Y., Chiu, Y.-H., Liu, Y.-W., Lu, M.-L., & Chen, C.-H. (2021). Psychophysiological effects of *Lactobacillus plantarum* PS128. *Nutrients*, 13(11), 3731. <https://doi.org/10.3390/nu13113731>

- Cheng, J., Hu, H., Ju, Y., Liu, J., & Wang, M. (2024). Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression: Deep insight into biological mechanisms and potential applications. *General Psychiatry*, 37, e101374. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2023-101374>
- Cryan, J. F., O’Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., ... Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Dacaya, P., Sarapis, K., Hall, R., Yim, K., Resciniti, S., Vinh, A., Truong, T. Q., Pane, M., Biesiekierski, J. R., & Murphy, K. (2025). Exploring neurotransmitter regulation following probiotic supplementation in adults with subthreshold depression: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Nutrition*, 140, 112891. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2025.112891>
- Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(8), 461–478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
- Dziedzic, A., Maciak, K., Bliźniak, K., & Gałęcka, M. (2024). The power of psychobiotics in depression: A modern approach through the microbiota-gut-brain axis: A literature review. *Nutrients*, 16(7), 1054. <https://doi.org/10.3390/nu16071054>
- Gambaro, E., Gramaglia, C., Baldon, G., Chirico, E., Martelli, M., Renolfi, A., & Zeppegno, P. (2020). Gut-brain axis: Review of the role of probiotics in anxiety and depressive disorders. *Brain and Behavior*, 10(11), e01803. <https://doi.org/10.1002/brb3.1803>
- Gawlik-Kotelnicka, O., Margulska, A., Pleska, K., Skowrońska, A., & Strzelecki, D. (2024). Metabolic status influences probiotic efficacy for depression—PRO-DEMET randomized clinical trial results. *Nutrients*, 16(9), 1389. <https://doi.org/10.3390/nu16091389>
- Godzien, J., Kalaska, B., Rudzki, L., Barbas-Bernardos, C., Świętoń, J., Lopez-Gonzalvez, A., Ostrowska, L., Szulc, A., Waszkiewicz, N., Ciborowski, M., García, A., Kretowski, A., Barbas, C., & Pawlak, D. (2025). Probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v supplementation in patients with major depression in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: A metabolomics study. *Journal of Affective Disorders*, 368, 180–190. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.09.058>
- Goel, R., Gupta, B., Satodiya, V. N., Vala, A. U., Dabhi, H., & Mittal, A. (2025). Association of gut microbiome and mental health and effects of probiotics on psychiatric disorders: A meta-analysis and systematic review. *Nigerian Medical Journal*, 66(1), 13–25.
- Herrman, H., Patel, V., Kieling, C., Berk, M., Buchweitz, C., Cuijpers, P., Furukawa, T. A., Kessler, R. C., Kohrt, B. A., Maj, M., McGorry, P., Insel, T. R., Weissman, M. M., Chibanda, D., Dowrick, C., Howard, L. M., Hoven, C. W., Knapp, M., Mayberg, H. S., ... Uher, R. (2022). Time for united action on depression: A Lancet–World Psychiatric Association Commission. *The Lancet*, 399(10328), 957–1022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02141-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02141-3)

- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2015). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *11*(8), 506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Kelly, J. R., Borre, Y., O'Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P. J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A. E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, *82*, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
- Kezer, G., Paramithiotis, S., Khwaldia, K., Harahap, I. A., Čagalj, M., Šimat, V., & Esatbeyoglu, T. (2025). A comprehensive overview of the effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on the gut-brain axis. *Frontiers in Microbiology*, *16*, Article 1651965. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1651965>
- Kimse, L., Reinis, A., Mikelsons-Jansone, L., Gintere, S., & Krumina, A. (2024). A narrative review of psychobiotics: Probiotics that influence the gut-brain axis. *Medicina*, *60*(4), 601. <https://doi.org/10.3390/medicina60040601>
- Loh, J. S., Mak, W. Q., Kar, L., Tan, S., Ng, C. X., Chan, H. H., Yeow, S. H., Foo, J. B., & Ong, Y. S. (2024). Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*, 1–53. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, *392*(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, *16*(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Mörkl, S., Narrath, M., Schlotmann, D., Sallmutter, M., Putz, J., & Lang, J. (2025). Multi-species probiotic supplement enhances vagal nerve function: Results of a randomized controlled trial in patients with depression and healthy controls. *Gut Microbes*, *17*(1), 1–20. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2492377>
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *2*, Article 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Radford-Smith, D. E., & Anthony, D. C. (2023). Prebiotic and probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis in depression. *Nutrients*, *15*(8), 1880. <https://doi.org/10.3390/nu15081880>
- Rahmanna, M., Poudineh, M., Mirzaei, R., Aalipour, M. A., Hashem, A., Bonjar, S., Goudarzi, M., Kheradmand, A., Aslani, H. R., Sadeghian, M., Nasiri, M. J., & Sechi, L. A. (2024). Strain-specific effects of probiotics on depression and anxiety: A meta-analysis. *Gut Pathogens*, *16*(46), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13099-024-00634-4>

- Rosas-Sánchez, G. U., Germán-Ponciano, L. J., Puga-Olguín, A., Soto, M. E., Medina, A. Y., Muñoz-Carillo, J. L., Rodríguez-Landa, J. F., & Soria-Fregozo, C. (2025). Gut-brain axis in mood disorders: A narrative review of neurobiological insights and probiotic interventions. *Biomedicines*, *13*(8), 1831. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13081831>
- Ruiz-Gonzalez, C., Cardona, D., Ruzafa, L. R., & Arrastia, M. R. (2025). Cognitive and emotional effect of a multi-species probiotic containing *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* in healthy older adults: A double-blind randomized placebo-controlled crossover trial. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, *17*, 3525–3537. <https://doi.org/10.1007/s12602-024-10315-2>
- Schaub, A., Schneider, E., Vazquez-Castellanos, J. F., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., & Doll, J. P. K. (2022). Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: A randomized controlled trial. *Translational Psychiatry*, *12*(1), 227. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>
- Strodl, E., Bambling, M., Cramb, S., Vitetta, L., Parnam, S., & Ritchie, G. (2024). Probiotics and magnesium orotate for the treatment of major depressive disorder: A randomised double-blind controlled trial. *Scientific Reports*, *14*, Article 71093. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71093-z>
- Veibäck, G. S., Lindahl, J., Suneson, K., Kjellberg, A., Falkén, F., Sjöberg, K., & Lindqvist, D. (2025). Add-on probiotics for inflammatory depression: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, *129*, 348–358. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2025.06.002>
- Wallace, C. J. K., & Milev, R. V. (2021). The efficacy, safety, and tolerability of probiotics on depression: Clinical results from an open-label pilot study. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, Article 618279. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.618279>
- World Health Organization. (2025). *Mental disorders*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- Zhang, X., Chen, S., Zhang, M., Ren, F., Ren, Y., Li, Y., Liu, N., Zhang, Y., Zhang, Q., & Wang, R. (2021). Effects of fermented milk containing *Lactobacillus paracasei* strain Shirota on constipation in patients with depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, *13*(7), 2238. <https://doi.org/10.3390/nu13072238>
- Zhu, R., Fang, Y., Li, H., Liu, Y., Wei, J., Li, S., & Chen, T. (2023). Psychobiotic *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test-anxious college students via modulating the gut microbiota and its metabolism. *Frontiers in Immunology*, *14*, Article 1158137. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1158137>
- Zhu, Z., Cheng, Y., Liu, X., & Xu, X. (2025). The microbiota-gut-brain axis in depression: Unraveling the relationships and therapeutic opportunities. *Frontiers in Immunology*, *16*, Article 1644160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1644160>