

Tinjauan Pustaka

Efek Probiotik sebagai Terapi Adjuvan pada Pasien
Depresi: Tinjauan Sistematis

Ni Kadek Indah Melati¹, Ni Luh Kadek Alit Arsani¹, Ni Made Mirah Candrawati¹,
Pande Bagus Andhika Maharthanegara¹, Tjokorda Prawira Putra Pemayun¹, I
Komang Nirartha Nusaryanda¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Pendidikan Ganesha, Singaraja

*Korespondensi: alit.arsani@undiksha.ac.id

Abstrak

Pendahuluan: Gangguan depresi merupakan salah satu masalah kesehatan mental yang paling umum di seluruh dunia dan sering kali bersifat kronis serta sulit ditangani secara tuntas. Dalam beberapa tahun terakhir, munculnya konsep hubungan antara mikrobiota usus dan otak (*gut-brain axis*) telah membuka peluang baru dalam terapi gangguan mood, termasuk penggunaan probiotik sebagai intervensi tambahan. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau secara sistematis efek probiotik sebagai terapi adjuvan pada penderita depresi sebab pengobatan standar antidepresi tidak menyembuhkan secara total ataupun penyembuhan pasien menjadi lama.

Metode: Tinjauan sistematis dilakukan dengan mengikuti pedoman PRISMA melalui pencarian literatur pada basis data PubMed dan Google Scholar. Artikel yang dianalisis adalah penelitian asli dalam rentang tahun 2015-2025 yang membahas mengenai efek probiotik sebagai terapi adjuvan pada pasien depresi.

Pembahasan: Tujuh artikel yang dikaji menunjukkan bahwa penggunaan probiotik sebagai terapi adjuvan memiliki efek yang baik dalam penurunan gejala depresi berdasarkan skor BDI ataupun HAM-D. Efek probiotik akan optimal jika diberikan langsung bersamaan dengan obat antidepresan yang telah diresepkan oleh dokter.

Simpulan: Penggunaan probiotik, selama minimal 6–8 minggu, dapat menurunkan skor gejala depresi (BDI, HAM-D) secara signifikan, sebagai terapi adjuvan. Namun, dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menentukan protokol strain, dosis, dan durasi yang paling optimal serta pemahaman lebih dalam mengenai mekanisme individual respon pasien.

Kata Kunci: probiotik, terapi adjuvant, depresi, sumbu otak-usus, mikrobiota usus

The Effect of Probiotics as Adjuvant Therapy in Patients with Depression: A Systematic Review

Abstract

Introduction: Depressive disorders are one of the most common mental health problems worldwide and are often chronic and difficult to treat completely. In recent years, the emergence of the concept of the relationship between gut microbiota and the brain (gut–brain axis) has opened up new opportunities in the treatment of mood disorders, including the use of probiotics as an additional intervention. This study aims to systematically review the effects of probiotics as adjuvant therapy in patients with depression, as standard antidepressant treatment does not lead to complete or timely remission in all patients.

Method: A systematic review was conducted following the PRISMA guidelines through a literature search on the PubMed and Google Scholar databases. The articles analyzed were original studies published between 2015 and 2025 that discussed the effects of probiotics as adjuvant therapy in patients with depression.

Discussion: The seven articles reviewed show that the use of probiotics as adjuvant therapy has a positive effect in reducing symptoms of depression based on BDI or HAM-D scores. The effect of probiotics will be optimal if they are administered directly together with antidepressant medication prescribed by a doctor.

Conclusion: The use of probiotics for at least 6–8 weeks can significantly reduce depression symptom scores (BDI, HAM-D) as an adjunctive therapy. However, further research is needed to determine the most optimal strain, dosage, and duration protocols, as well as a deeper understanding of the individual mechanisms of patient response.

Keywords: probiotics, adjuvant therapy, depression, gut-brain axis, gut microbiota

1. PENDAHULUAN

Depresi merupakan gangguan suasana hati yang dialami oleh seseorang dan biasanya ditandai oleh perasaan sedih secara berkepanjangan, kehilangan minat (anhedonia), sulit tidur, nafsu makan menurun, serta adanya pikiran untuk mengakhiri hidup atau bunuh diri.

Gangguan ini dapat diklasifikasikan menjadi empat yakni, depresi ringan, sedang, berat tanpa psikotik, dan berat dengan psikotik. Jika depresi tidak ditangani maka rentan sekali akan risiko bunuh diri.^{1, 2}

Pasien yang terdiagnosis depresi biasanya akan diberikan pengobatan seperti obat antidepresan untuk mengurangi

gejala yang timbul. Akan tetapi, tidak semua pasien yang melakukan pengobatan tersebut mendapatkan respons yang optimal. Dalam beberapa kasus, pasien depresi yang tidak membaik meskipun telah menjalani pengobatan standar memerlukan intervensi lain juga, seperti aspek biopsikososial. Beberapa penelitian juga menekankan pentingnya biopsikososial dalam meningkatkan kesejahteraan mental.^{3,4,5} Berdasarkan hal tersebut, diperlukan pendekatan adjuvan yang dapat membantu meningkatkan efektivitas terapi. Salah satu pendekatan biologis yang mulai banyak diteliti adalah keterlibatan mikrobiota usus dalam mekanisme gangguan depresi. Ketidakseimbangan mikrobiota usus atau disbiosis diketahui berkontribusi terhadap gangguan fungsi *gut-brain axis*, peningkatan inflamasi, dan perubahan *neurotransmitter*, yang semuanya berkaitan erat dengan patofisiologi depresi.^{1, 6}

Pengobatan yang diberikan pada pasien depresi saat ini di Amerika Serikat adalah antidepresan generasi kedua. Obat-obat tersebut adalah selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) seperti escitalopram dan paroxetin; serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) seperti duloxetine (Cymbalta) dan venlafaxine; modulator serotonin

seperti nefazodone dan trazodone; serta antidepresi atipikal seperti bupropion dan mirtazapine.⁷ Di Indonesia misalnya, Jambi dalam pengobatan depresi biasanya menggunakan obat SSRI seperti fluoxetin dan tidak menggunakan terapi adjuvan tertentu.⁸ Penelitian terbaru menunjukkan bahwa komposisi mikrobiota usus pada pasien depresi secara signifikan menunjukkan hasil yang berbeda dibanding dengan seseorang yang sehat, khususnya terkait penurunan keberagaman mikroba bermanfaat serta peningkatan bakteri proinflamasi. Perbedaan tersebut dapat berpengaruh pada kejadian depresi melalui mekanisme *brain-gut axis*. Temuan ini membuka peluang penggunaan probiotik sebagai terapi tambahan untuk menormalkan mikrobiota dan memperbaiki gejala depresi melalui modulasi sumbu otak-usus.⁹ Probiotik sebagai terapi tambahan merupakan suatu mikroorganisme yang dapat memberikan manfaat apabila dikonsumsi dalam jumlah yang tepat.¹⁰ Salah satu studi acuan yang banyak dikutip adalah penelitian oleh Ghorbani Z *et al.* yang menunjukkan bahwa pasien depresi sedang mengonsumsi sinbiotik (probiotik + prebiotik) dan fluoxetine selama 6 minggu secara signifikan menurunkan skor *Hamilton Depression Rating*

Scale/HAM-D dibanding dengan kelompok plasebo.¹¹

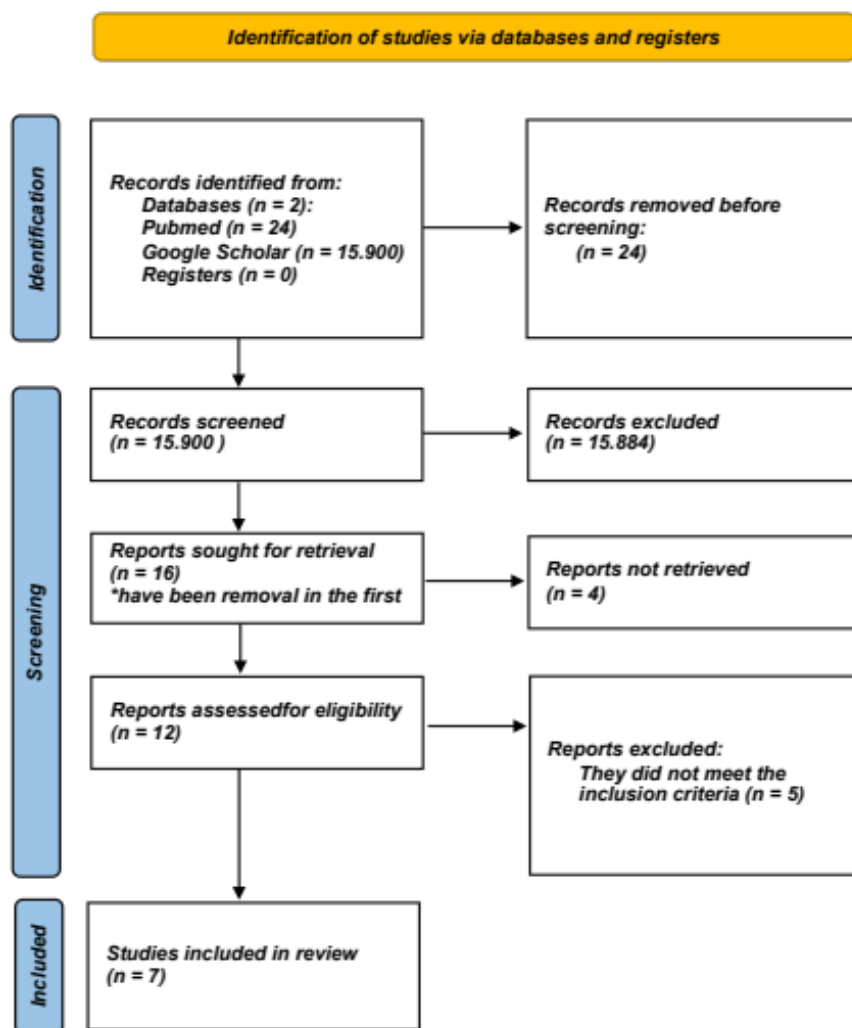
Tulisan ini bertujuan untuk meninjau secara komprehensif literatur ilmiah mengenai efek probiotik sebagai terapi adjuvan pada pasien depresi, termasuk pengaruh probiotik terhadap komposisi mikrobiota, neurotransmitter, inflamasi, integritas usus, dan respons stres melalui aksis *hipotalamus-pituitary-adrenal (HPA-aksis)*.

2. METODE

Tinjauan sistematis ini dilakukan dengan mengacu pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Penelusuran *literature* dilakukan melalui dua basis data elektronik, yaitu *Pubmed* dan *Google Scholar* untuk mengidentifikasi seluruh studi yang membahas efek probiotik sebagai terapi *adjuvant* pada pasien depresi. Artikel yang dikaji adalah publikasi ilmiah yang diterbitkan dalam rentang waktu 2015-2025.

Kriteria inklusi dan eksklusi pada literatur menerapkan kerangka PICOS, yakni *population* pasien yang didiagnosis major depressive disorder, *intervention* berupa pemberian probiotik sebagai terapi *adjuvant*, *comparison* dengan plasebo ataupun tanpa diberikan probiotik, *outcome* diukur dengan skala valid dari pengukuran gangguan depresi,

study design menggunakan rentangan 10 tahun terakhir, full text, dan *random control trial* (RCT). Kriteria eksklusi adalah tidak berkaitan dengan perbandingan antara efek probiotik sebagai terapi adjuvant dan yang berlawanan dengan kriteria inklusi. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur adalah: (1) *probiotics*, (2) *depression*, (3) *adjuvant therapy* ini dikombinasikan menggunakan operator *Boolean* menjadi (*probiotics OR psychobiotics AND depression AND (anti-depressant OR SSRI OR "combined therapy" OR "combination therapy" OR "add-on" OR "adjuvant" OR "adjunctive") AND ("clinical trial" OR RCT OR intervention)*). Berdasarkan kata kunci didapatkan sejumlah 15.900 artikel dalam dua *database* yang dieksklusi menjadi 15.884 karena tidak sesuai dengan topik menentukan efek probiotik sebagai terapi adjuvant pada pasien depresi. Pada artikel-artikel tersebut juga tidak memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi meskipun sudah menggunakan kata kunci yang spesifik.



Gambar 1. PRISMA Flow Diagram

3. PEMBAHASAN DEPRESI DAN DISBIOSIS MIKROBIOTA USUS

Major depressive disorder (MDD) tidak hanya dipengaruhi oleh ketidakseimbangan *neurotransmitter*, tetapi juga berkaitan erat dengan perubahan dalam sistem imun, inflamasi sistemik, dan kondisi saluran cerna. Salah satu temuan yang berkembang pesat dalam dekade terakhir adalah adanya

keterkaitan antara kondisi disbiosis mikrobiota usus dengan munculnya gejala depresi.¹

Disbiosis merupakan kondisi ketidakseimbangan komunitas mikroba dalam usus yang ditandai oleh penurunan jumlah mikroba menguntungkan dan peningkatan mikroorganisme patogen. Pasien depresi umumnya menunjukkan penurunan keberagaman mikroba usus, terutama spesies yang berperan dalam produksi *short-chain*

fatty acids (SCFA) seperti *Faecalibacterium* dan *Coprococcus*. Sebaliknya, ditemukan peningkatan mikroba proinflamasi seperti *Eggerthella*, *Atopobium*, dan *Enterobacteriaceae*.¹

Kondisi disbiosis ini berkaitan dengan peningkatan permeabilitas usus yang memungkinkan lipopolisakarida (LPS) dan senyawa inflamasi lain masuk ke dalam sirkulasi sistemik, memicu respons imun dan inflamasi. Proses ini berperan dalam aktivasi sumbu hipotalamus–pituitari–adrenal (HPA) dan mengganggu regulasi neurotransmitter di otak, seperti serotonin dan GABA, yang penting dalam kestabilan suasana hati.⁹

Temuan lainnya menunjukkan bahwa ketika mikrobiota dari pasien depresi ditransplantasikan ke hewan percobaan bebas kuman (*germ-free*), hewan tersebut menunjukkan perilaku menyerupai gejala depresi, termasuk penurunan minat dan aktivitas motorik. Hal ini memperkuat hipotesis bahwa mikrobiota usus dapat memengaruhi kondisi psikis inang.¹

Dengan demikian, disbiosis mikrobiota usus bukan hanya konsekuensi dari depresi, tetapi juga kemungkinan berperan sebagai salah satu pemicu atau faktor pendukung dalam patogenesisnya. Pemulihan keseimbangan mikrobiota usus menjadi target potensial dalam terapi adjuvan depresi, salah satunya melalui penggunaan probiotik.

GUT–BRAIN AXIS DAN DEPRESI

Sumbu *gut–brain* (*gut–brain axis*) merupakan jalur komunikasi antara saluran pencernaan dengan otak. Jalur komunikasi tersebut juga melibatkan sistem saraf, endokrin, imun, dan metabolit mikrobiota. Sistem tersebut berperan dalam mempertahankan homeostasis fisiologis dan mengatur fungsi kognitif dan emosional.¹²

Gut–brain axis pada individu dengan depresi menunjukkan pola disfungsi yang khas. Ketidakseimbangan mikrobiota dalam usus akan berpengaruh pada produksi *neurotransmitter* seperti serotonin, dopamin, dan GABA, serta meningkatkan permeabilitas usus dan terjadinya inflamasi sistemik. Hal itu terjadi karena sinyal mikrobiota usus akan dihubungkan ke otak melalui nervus vagus yang dapat mengaktivasi aksis hipotalamus–pituitari–adrenal (HPA), memperkuat respons stres, dan memperburuk gejala depresi. Penelitian terbaru mengatakan bahwa pasien depresi menunjukkan adanya perubahan dari komposisi mikrobiota usus, yakni peningkatan bakteri pro-inflamasi dan penurunan bakteri metabolit anti-inflamasi sehingga produksi *neurotransmitter* juga akan terkendala. Hal tersebut yang dapat memperburuk depresi^{12, 13}

Penelitian juga menunjukkan bahwa modulasi sumbu *gut–brain*, seperti melalui intervensi diet, probiotik, atau transplantasi mikrobiota dapat mengubah profil

perilaku dan emosional individu. Hal ini menunjukkan bahwa sumbu *gut-brain* bukan hanya berperan dalam patogenesis depresi, tetapi juga menjadi target terapi adjuvant potensial di masa depan. Hal itu didukung oleh beberapa tinjauan literatur mengenai peranan gut-microbiota pada terapi intervensi depresi dengan menggunakan konsep gut-brain axis.^{14, 15}

MEKANISME PROBIOTIK DALAM MENGUBAH KOMPOSISI MIKROBIOTA USUS

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang apabila dikonsumsi dalam jumlah cukup dapat memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya, termasuk dalam memperbaiki komposisi mikrobiota usus yang terganggu pada penderita depresi. Mekanisme probiotik dalam mengubah mikrobiota usus melibatkan kolonisasi strain bakteri tertentu yang dapat berkompetisi dengan mikroba patogen, menghasilkan metabolit bioaktif, dan memperkuat integritas epitel usus.¹⁶

Pada pasien dengan depresi, mikrobiota usus sering kali mengalami disbiosis—ditandai oleh penurunan diversitas mikroba dan dominasi mikroorganisme patogenik yang dapat memicu peradangan sistemik dan gangguan neurotransmitter. Probiotik dapat mengembalikan keseimbangan ini dengan meningkatkan jumlah spesies yang menguntungkan seperti *Lactobacillus* dan

Bifidobacterium, serta menekan pertumbuhan patogen seperti *Clostridium* atau *Ruminococcus gnavus* yang diketahui berkorelasi dengan gejala depresi.^{16, 17}

Berdasarkan Liu, et al., 2020, penelitian preklinis menunjukkan bahwa pemberian probiotik pada tikus stres kronis menghasilkan perubahan signifikan dalam profil mikrobiota usus, termasuk peningkatan keanekaragaman mikroba dan pemulihan proporsi mikroorganisme sehat. Perubahan ini juga diikuti dengan penurunan kadar kortikosteron dan gejala perilaku depresif.¹⁷ Sementara itu, studi klinis manusia menunjukkan bahwa meskipun perubahan komposisi mikrobiota tidak selalu signifikan secara statistik, efek biologis seperti penurunan reaktivitas kognitif dan perbaikan mood tetap dapat diamati, menunjukkan bahwa perubahan kecil pada komunitas mikroba dapat berdampak besar terhadap keseimbangan neuropsikologis individu.¹⁸

Efektivitas probiotik sangat bergantung pada spesies dan *strain* yang digunakan. *Strain* tertentu seperti *Lactobacillus helveticus* dan *Bifidobacterium longum* terbukti mampu mengubah mikrobiota usus secara selektif dan menghasilkan senyawa neuroaktif seperti asam γ -aminobutirat (GABA) dan serotonin yang mendukung regulasi suasana hati.¹⁶ Oleh karena itu, penggunaan probiotik sebagai strategi terapi tambahan dalam penanganan

depresi patut dipertimbangkan, terutama dengan pendekatan berbasis *strain*-spesifik yang ditargetkan pada profil mikroba individu.

PENGARUH PROBIOTIK TERHADAP NEUROTRANSMITTER

Probiotik berperan penting dalam regulasi berbagai neurotransmitter yang berkaitan dengan patofisiologi depresi, terutama serotonin (5-HT), GABA, dopamin, dan asam glutamat. Hubungan ini dimediasi oleh sumbu gut–brain melalui interaksi kompleks antara mikrobiota, sistem saraf enterik, dan sistem saraf pusat.

Sebagian besar serotonin dalam tubuh (sekitar 90–95%) disintesis di saluran cerna, khususnya oleh sel enterochromaffin yang distimulasi oleh mikrobiota usus. Strain probiotik tertentu seperti *Lactobacillus rhamnosus*, *L. helveticus*, dan *Bifidobacterium infantis* diketahui mampu meningkatkan ekspresi enzim *tryptophan hydroxylase-1* (TPH1), yang merupakan enzim pembatas laju sintesis serotonin.¹⁹ Dengan meningkatnya ketersediaan serotonin perifer, terjadi pengaruh tidak langsung terhadap sistem limbik yang mengatur suasana hati.

Selain itu, probiotik juga terbukti memodulasi ekspresi GABA dan dopamin. *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) pada studi hewan diketahui meningkatkan ekspresi reseptor GABA di korteks prefrontal

dan mengurangi perilaku ansietas serta depresi. Efek ini tidak terjadi jika nervus vagus dipotong, yang menegaskan bahwa jalur saraf vagus adalah mediator utama transmisi sinyal dari usus ke otak.²⁰

Tidak hanya itu, probiotik juga dapat menurunkan aktivitas *monoamine oxidase* (MAO), yaitu enzim yang memetabolisme neurotransmitter monoamin (seperti serotonin dan dopamin), sehingga memperpanjang waktu kerja neurotransmitter tersebut di sinaps. Penurunan MAO telah diamati dalam beberapa model hewan setelah suplementasi probiotik.

Berdasarkan Kazemi et al., 2019, konsumsi probiotik selama 8 minggu pada pasien depresi menunjukkan peningkatan kadar serotonin plasma serta perbaikan skor gejala depresi, walaupun perubahan pada ekspresi *neurotransmitter* sentral sulit dikonfirmasi karena keterbatasan akses langsung terhadap jaringan otak manusia.²¹ Namun, *biomarker* perifer serta korelasi dengan respons klinis memberikan indikasi bahwa probiotik memiliki potensi efek neuromodulasi.

Dengan demikian, probiotik berfungsi bukan hanya sebagai modulator mikrobiota, tetapi juga sebagai agen neuroaktif yang dapat memengaruhi keseimbangan neurotransmitter melalui jalur yang kompleks namun saling terhubung.

PROBIOTIK DAN NEUROINFLAMASI / SISTEM IMUN

Ketidakseimbangan mikrobiota usus dapat mengakibatkan terjadinya inflamasi pada saluran pencernaan dan mengganggu sistem imun sehingga akan berdampak juga pada fungsi otak melalui jalur *gut-brain axis*.²² Salah satu jalur yang menghubungkan *gut-brain axis* adalah peradangan. Dalam konteks ini, penggunaan probiotik semakin menarik perhatian sebagai intervensi tambahan untuk gangguan depresi, khususnya karena kemampuannya dalam menurunkan respons peradangan sistemik yang sering ditemukan pada pasien dengan gangguan depresif mayor (MDD).

Penelitian telah menunjukkan bahwa individu dengan MDD sering mengalami aktivasi peradangan tingkat rendah secara kronis, yang ditandai dengan peningkatan biomarker seperti IL-6, TNF- α , dan CRP. Probiotik berpotensi menekan jalur-jalur ini melalui modulasi mikrobiota usus, peningkatan integritas barrier usus, dan pengurangan pelepasan endotoksin ke dalam sirkulasi sistemik.²³

Lebih lanjut, studi klinis acak terkontrol lainnya menunjukkan bahwa suplementasi probiotik dalam kombinasi dengan prebiotik secara signifikan menurunkan kadar CRP, LPS, dan TNF- α serta skor depresi pada pasien dengan penyakit jantung koroner, yang juga memiliki komorbiditas depresi. Ini

menunjukkan bahwa intervensi probiotik dapat memberikan manfaat tidak hanya dari sisi psikologis tetapi juga fisiologis melalui efek anti-inflamasi yang nyata.²⁴

Secara keseluruhan, efektivitas probiotik dalam menurunkan inflamasi memberikan landasan biologis yang kuat bagi penggunaannya sebagai terapi tambahan pada pasien dengan depresi. Dengan mengurangi aktivasi peradangan, probiotik dapat memperbaiki fungsi neurotransmitter serta memperkuat sumbu usus-otak yang terganggu dalam depresi.

PROBIOTIK DALAM MEMPERKUAT INTEGRITAS BARRIER USUS

Salah satu mekanisme utama yang menjelaskan hubungan antara mikrobiota usus dan kesehatan mental adalah melalui fungsi dari barrier usus. Barrier usus yang sehat berfungsi sebagai garis pertahanan pertama terhadap molekul dan mikroorganisme patogen dari lumen usus. Ketika fungsi barrier ini terganggu, terjadi peningkatan permeabilitas usus ("*leaky gut*"), yang memungkinkan endotoksin dan mediator inflamasi masuk ke dalam sirkulasi sistemik dan berdampak pada sistem saraf pusat.

Probiotik telah terbukti secara signifikan meningkatkan fungsi barrier usus dengan berbagai cara. Mereka meningkatkan ekspresi protein tight junction seperti *occludin* dan *zonula occludens-1* (ZO-1), merangsang produksi mukus dan

peptida antimikroba, serta memperkuat hubungan antar sel epitel usus.²⁵ Studi juga menunjukkan bahwa beberapa *strain* probiotik dapat memodulasi ekspresi gen terkait inflamasi di usus dan memperbaiki kerusakan struktur epitel usus akibat stres atau disbiosis.²⁶

Penelitian lain secara khusus menunjukkan bahwa pemberian campuran *multi-strain* probiotik selama 12 minggu mampu meningkatkan integritas barrier usus, yang diukur dengan penurunan kadar zonulin dan endotoksin dalam darah, serta peningkatan kesejahteraan psikologis pada pasien dengan depresi mayor.²⁷ Hal ini memperkuat bukti bahwa intervensi terhadap barrier usus tidak hanya berdampak pada kondisi gastrointestinal, tetapi juga berdampak langsung pada kondisi psikologis seperti depresi.

Dengan memperkuat *barier* usus, probiotik berperan sebagai modulasi utama dalam sumbu usus-otak, yang tidak hanya menghambat masuknya molekul inflamasi ke sistem peredaran darah tetapi juga membantu menjaga keseimbangan mikrobiota yang sehat.

PROBIOTIK DAN HPA AXIS

Salah satu jalur paling penting dalam hubungan antara mikrobiota usus dan otak adalah poros hipotalamus–pituitari–adrenal (*HPA axis*), yang merupakan sistem utama dalam respons tubuh terhadap stres. Pada individu dengan depresi,

sistem ini sering mengalami disfungsi, ditandai dengan peningkatan kadar hormon stres seperti kortisol yang dapat menyebabkan perubahan struktur dan fungsi otak. Aktivasi kronis *HPA axis* juga dapat mengganggu keseimbangan *neurotransmitter* serta meningkatkan inflamasi sistemik.

Penelitian menunjukkan bahwa probiotik dapat berperan dalam menormalkan aktivitas *HPA axis* yang terganggu akibat stres kronis atau kondisi depresif. Misalnya, pemberian *Lactobacillus rhamnosus* pada hewan percobaan mampu menurunkan ekspresi *corticotropin-releasing factor (CRF)* dan reseptor glukokortikoid, serta mengurangi kadar kortikosteron dalam darah, yang merupakan indikator aktivitas *HPA axis* yang berkurang.²⁸

Selain itu, studi pada remaja dan dewasa awal menunjukkan bahwa pemberian probiotik juga mampu mengurangi gejala depresi dengan cara menekan hiperaktivitas *HPA axis* melalui mekanisme *mikrobiota-gut-brain (MGB) axis*. Efek ini terutama tampak selama periode perkembangan otak yang sensitif, seperti masa remaja, di mana *frontolimbic system* sangat rentan terhadap efek stres dan disfungsi endokrin.²⁹

Selain menurunkan respons stres, probiotik juga mampu memodulasi jalur serotonergik dan meningkatkan kadar neurotransmitter seperti GABA (*gamma*-aminobutyric

acid), yang pada gilirannya berperan dalam menekan hiperaktivitas *HPA axis*. Studi terbaru mengungkapkan bahwa *strain* seperti *Lactobacillus rhamnosus* mampu mengembalikan aktivitas normal sistem GABAergik di otak yang terganggu pada kondisi depresi dan kecanduan, dengan menurunkan CRF dan meningkatkan reseptor GABA.³⁰

Dari keseluruhan temuan ini, terlihat bahwa probiotik tidak hanya berfungsi sebagai agen pelengkap terapi antidepresan, namun juga berperan langsung dalam menstabilkan respons stres melalui normalisasi aktivitas *HPA axis*. Intervensi dengan probiotik menunjukkan potensi besar dalam pencegahan dan penanganan gangguan mood, khususnya yang berkaitan dengan disregulasi neuroendokrin.

Tabel 1. Tujuh Artikel yang Digunakan dalam Penelitian Ini.

Penulis	Desain Studi	Sampel & Populasi	Jenis & Dosis Probiotik	Durasi	Terapi Utama	Hasil Utama	Kesimpulan
Ghorbani Z et al. (2018)	<i>Randomized double-blind placebo-controlled clinical trial</i>	n = 40 (18-55 tahun) ; memenuhi kriteria diagnosis DSM-V untuk pasien depresi <i>moderate</i> ; skor HAM-D 17-23 Kriteria eksklusi : pasien tidak memiliki riwayat atau diagnosis skizofrenia, gangguan kepribadian skizotipal, gangguan bipolar, gangguan kognitif dalam 1 tahun terakhir	Kapsul sinbiotik mengandung 500 mg probiotik (komposisi probiotik) : - <i>Lactobacillus casei</i> 3 × 10⁸ CFU/g - <i>Lactobacillus Acidofilus</i> 2×10⁸ CFU/g - <i>Lactobacillus Bulgaricus</i> 2×10⁹ CFU/g - <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 3×10⁸ CFU/g - <i>Bifidobacterium Breve</i> 2 × 10⁸ CFU/g - <i>Bifidobacterium Longum</i> 1 × 10⁹ CFU/g - <i>Streptococcus Thermophilus</i> 3 × 10⁸ CFU/g serta 100 mg fructooligosaccharide sebagai prebiotic.	6 minggu setelah 4 minggu menjalani pengobatan dengan fluoxetin	Fluoxetin 20 mg/hari	Penurunan skor depresi (HAM-D) Sinbiotik: rata-rata penurunan = -19,25 ± 1,71 Placebo: rata-rata penurunan = -17,75 ± 2,05 Setelah 10 minggu perlakuan Sinbiotik: 3,65 Placebo: 4,80 P = 0,013	Hasil penelitian saat ini menunjukkan efektivitas sinbiotik sebagai terapi adjuvan dalam depresi sedang.

Kazemi A et al. (2019)	<i>Randomized, double blind, placebo-controlled trial</i>	n = 110 pasien dengan MDD (n = 81 telah menyelesaikan penelitian)	Probiotik yang mengandung <i>Lactobacillus helveticus</i> dan <i>Bifidobacterium longum</i> ; dibandingkan dengan prebiotik (<i>galactooligosaccharide</i>) dan plasebo	8 minggu	Obat standar MDD	Berdasarkan skor <i>Beck Depression Inventory (BDI)</i> Probiotik: 17,39 to 9,1 Plasebo: 18,18 to 15,55; ($p = 0,042$), Prebiotik tidak menunjukkan perubahan bermakna	Secara keseluruhan, pemberian suplemen probiotik selama 8 minggu pada subjek dengan MDD menghasilkan perbaikan skor BDI dibandingkan dengan plasebo, sedangkan tidak terdapat efek signifikan dari pemberian suplemen prebiotik.
Heidarzadeh-Rad N, Amirani E, Shahmansouri N, et al. (2020)	<i>Post-hoc analysis from RCT double-blind, three-arm</i> (probiotik vs prebiotik vs placebo)	n = 78 pasien dengan MDD (28 probiotik, 25 prebiotik, dan 25 plasebo)	Probiotik dikemas dalam 5 gram <i>sachets</i> mengandung 10 miliar ($\geq 10 \times 10^9$) CFU dari <i>L.helveticus</i> R0052 (CNCM strain I-1722) dan <i>B.longum</i> R0175 (CNCM strain I-3470)	8 minggu	Obat antidepresan standar	Tingkat BDNF meningkat secara signifikan pada kelompok probiotik dibandingkan dengan kelompok prebiotic ($P < 0,001$) dan kelompok plasebo ($P = 0,021$). Korelasi negatif antara peningkatan BDNF dan penurunan skor BDI	Suplementasi selama delapan minggu dengan <i>B. longum</i> dan <i>L. helveticus</i> pada pasien depresi memperbaiki gejala depresi, kemungkinan meningkatkan kadar BDNF

Schaub AC et al. (2022)	<i>RCT double-blind add-on therapy</i>	n = 47 pasien MDD (probiotik n=21, plasebo n=26)	Multistrain probiotik (<i>high-dose</i>)	31 hari disertai <i>follow-up</i> 4 minggu setelah intervensi	Terapi standar pasien MDD	($r = -0.79$, $P < 0.001$) Kelompok probiotik menunjukkan penurunan skor HAM-D yang lebih besar dibanding plasebo	Penggunaan probiotik sebagai terapi ajuvan dapat memperbaiki gejala depresi
Nikolova VL et al., 2023	<i>Single-centre RCT, double blind, placebo-controlled pilot</i>	n=49 dengan MDD; 80% wanita	Suplementasi probiotik multistrain: 8 juta CFU/hari	8 minggu	Antidepresan (88% SSRI)	Kelompok probiotik: skor HAMD-17 mengalami penurunan lebih besar (11.00 to 8.83) dibanding placebo (14.04 to 11.09). Nilai <i>standardized effect size</i> (SES) pada minggu ke-4 0.70 dan minggu ke-8 0.79	Probiotik sebagai obat tambahan menunjukkan efek menjanjikan dan memerlukan penelitian lebih lanjut dalam uji klinis
Shabani et al., 2023	<i>RCT and double blind (tanpa plasebo)</i>	60 wanita dengan depresi mayor yang menggunakan SSRIs	Lactofem yang mengandung <i>Lactobacillus acidophilus</i> 2×10^9 CFU/g, <i>Bifidobacterium bifidum</i> 2×10^9 CFU/g, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 2×10^9 CFU/g, <i>Lactobacillus fermentum</i> 2×10^9 CFU/g; kapsul 500 mg/hari	8 minggu	SSRIs	Kelompok probiotik menunjukkan penurunan signifikan skor depresi (HAM-D) dan peningkatan fungsi seksual (FSFI) dibanding sebelumnya.	Probiotik sebagai obat tambahan menunjukkan efek menjanjikan dan memerlukan penelitian lebih lanjut dalam uji klinis

Elahinejad V, Khorasanian AS, Tehrani-Doost M, Khosravi-Darani K, Mirsepasi Z, Effatpanah M, Askari-Rabori R, Tajadod S, Jazayeri S. (2025)	RCT double-blind, placebo-controlled	50 pasien berobatan-bebas dengan Major Depressive Disorder (MDD); 44 menyelesaikan studi	Probiotik	8 minggu	Fluoxetine	Kelompok probiotik dengan fluoxetine menunjukkan penurunan signifikan dalam keparahan depresi dibandingkan plasebo dengan fluoxetine (P = 0.001); tidak terdapat perbedaan signifikan pada kadar hormon kortisol (P = 0.46) dan ACTH (P = 0.44); peningkatan BDNF sedikit namun tidak signifikan	(P < 0.05). Setelah 8 minggu, kelompok Lactofem plus SSRIs menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam domain FSFI dan skor total dibandingkan dengan kelompok SSRIs saja (P < 0.05). Suplementasi probiotik dengan fluoxetine secara signifikan mengurangi tingkat keparahan depresi pada pasien dengan gangguan depresi mayor (MDD).
---	--------------------------------------	--	-----------	----------	------------	--	--

EFEKTIVITAS KLINIS PROBIOTIK DALAM MENURUNKAN GEJALA DEPRESI

Dalam dekade terakhir, telah terjadi peningkatan signifikan dalam jumlah uji klinis yang mengevaluasi efektivitas probiotik sebagai terapi adjuvan pada major depressive disorder (MDD). Sebagian besar penelitian ini menunjukkan hasil yang menjanjikan, baik dalam menurunkan gejala depresi, memperbaiki fungsi kognitif, maupun meningkatkan kualitas hidup pasien.

Salah satu studi acuan yang banyak dikutip adalah penelitian oleh Ghorbani Z *et al.* yang menunjukkan bahwa pasien depresi sedang mengonsumsi sinbiotik (probiotik + prebiotik) dan fluoxetine selama 6 minggu secara signifikan menurunkan skor *Hamilton Depression Rating Scale/HAM-D* dibanding dengan kelompok plasebo.¹¹ Penelitian lain oleh Kazemi A *et al.*, yang menunjukkan bahwa pasien MDD yang mengonsumsi probiotik selama 8 minggu secara signifikan menurunkan skor *Beck Depression Inventory* (BDI) dan meningkatkan kadar serotonin plasma dibandingkan kelompok plasebo. Studi ini menggunakan kombinasi strain *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, dan *Bifidobacterium bifidum*, dan menegaskan bahwa intervensi probiotik tidak hanya berdampak

pada gejala psikologis, tetapi juga pada *biomarker* biologis.²¹

Penelitian lain oleh Heidarzadeh-Rad N, Amirani E, Shahmansouri N, *et al.*, pasien depresi low-to-moderate mengonsumsi probiotik, prebiotic, dan diintervensi dengan placebo dengan durasi 8 minggu didapatkan kadar Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) meningkat secara signifikan di grup probiotik, meningkatnya kadar BDNF berarti semakin menurunnya gejala depresi.³¹

Selain itu, Schaub AC *et al.* juga mendapatkan hasil yang sama ketika pasien MDD diberikan probiotik secara bersamaan dengan obat antidepressant terjadinya pengurangan gejala depresi dilihat dari skor HAM-D mengalami penurunan dibanding placebo.³² Nikolova VL *et al.*, pasien MDD diberikan probiotik selama 8 minggu didapatkan hasil bahwa sample yang diberikan probiotik mengalami penurunan skor HAMD-17 secara signifikan dibanding dengan kelompok yang diberikan placebo.³³ Kemudian, Shabani *et al.*, meneliti pada sample wanita dengan depresi mayor diberikan probiotik dengan durasi 8 minggu tanpa intervensi placebo seperti pada penelitian yang telah dijabarkan di atas. Pada penelitian tersebut kelompok probiotik mengalami hal yang sama juga, yakni penurunan skor HAM-D.³⁴ Terakhir, Elahinejad V,

Khorasanian AS, Tehrani-Doost M, Khosravi-Darani K, Mirsepasi Z, Effatpanah M, Askari-Rabori R, Tajadod S, Jazayeri S., pasien MDD dibagi menjadi kelompok yang diberi probiotik dan placebo dengan durasi 8 minggu. Kelompok yang diberikan probiotik menunjukkan penurunan signifikan dalam keparahan depresi dibandingkan placebo dan terdapat peningkatan BDNF tetapi tidak signifikan.³⁵

Secara umum, probiotik menunjukkan profil keamanan yang sangat baik, dengan sebagian besar studi melaporkan tidak ada efek samping signifikan. Hal ini membuat probiotik menjadi alternatif terapi adjuvan yang menjanjikan, khususnya bagi pasien yang mengalami respons suboptimal terhadap pengobatan farmakologis saja. Penelitian oleh Romijn A.R., Rucklidge J.J., Kuijter R.G., Frampton C., sample dengan mood rendah tidak diberikan antidepresan hanya diberikan probiotik menunjukkan hasil bahwa kelompok probiotik dan placebo pada skor gejala depresi tidak terdapat perbedaan signifikan.³⁶ Berdasarkan hal tersebut, probiotik akan memberikan hasil yang optimal jika menjadi terapi adjuvan pada obat antidepresan yang telah diresepkan oleh dokter. Akan tetapi, terdapat kekurangan dalam menelaah tinjauan literatur karena jumlah yang sedikit membahas efek probiotik sebagai terapi adjuvan pada pasien depresi sehingga *outcome* yang didapatkan

menggunakan alat ukur yang cukup beragam dan tidak dapat dinilai secara konsisten dan objektif maka diperlukan penelitian lebih lanjut dengan alat ukur yang konsisten. Meskipun demikian, efek probiotik sebagai terapi adjuvant terhadap pasien depresi memiliki potensi yang menjanjikan sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dalam uji klinis efektivitas definitif.

4. KESIMPULAN

Berbagai uji klinis acak terkontrol menunjukkan bahwa penggunaan probiotik, selama minimal 6–8 minggu, dapat menurunkan skor gejala depresi (BDI, HAM-D) secara signifikan, sebagai terapi adjuvan. Efek ini cenderung lebih kuat pada individu dengan tingkat inflamasi tinggi atau disbiosis usus. Selain itu, profil keamanan probiotik sangat baik, dengan hampir semua studi melaporkan tidak adanya efek samping signifikan.

Dengan landasan ilmiah yang semakin kuat, probiotik menjanjikan sebagai salah satu pendekatan tambahan yang aman dan efektif dalam pengelolaan depresi, terutama pada pasien dengan respons terbatas terhadap terapi konvensional. Namun, dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menentukan protokol strain, dosis, dan durasi yang paling optimal serta pemahaman lebih dalam mengenai mekanisme individual respon pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Liang S, Wu X, Jin F. Gut-brain psychology: rethinking psychology from the microbiota–gut–brain axis. *Front Integr Neurosci*. 2018;12:33.doi:10.3389/fnint.2018.00033
2. Windarwati HD, Lestari R, Wicaksono SA, Kusumawati MW, Ilymy SK, et al. Relationship between stress, anxiety, and depression with suicidal ideation in adolescents. *Jurnal Ners*. 2022;17(1):36–41.
3. Ilymy SK, Giri MKW, Pranena NLPS. Exploration and Construction of History Taking in Biopsychosociospiritual based on Tri Hita Karana as a valuable core of Health Practitioner and Patient Communication. Universitas Pendidikan Ganesha; 2024.
4. Ilymy SK. Pendampingan Literasi Kesehatan Jiwa dengan Memanfaatkan Kearifan Wisata Lokal Pada Pokdarwis Desa Panji Buleleng. *SENADIMAS Undiksha*; 2023.
5. Ilymy SK. Hubungan Antara Pemenuhan Perkembangan Emosional dengan Tingkat Stres Pada Remaja. *Jurnal Kesehatan Mesencephalon*. 2018.
6. Permasutha MB. Blastocystis hominis infection in HIV/AIDS children with extraintestinal symptom: a case report. *Bali Med J*. 2022.
7. Kovich H, Kim W, Quaste AM. Pharmacologic treatment of depression. *Am Fam Physician*. 2023 Feb;107(2):173–181. PMID: 36791444.
8. Nabila S, Mariska RP, Natari RB. Pola penggunaan antidepresan pada Rumah Sakit X di Jambi periode 2018–2021. *J Ilm Manusia Dan Kesehatan*. 2023;6(3):411–418. doi:10.31850/makes.v6i3.2072
9. Zhang Y, Zhang H, Wang L, Jiang W. Dysbiosis of gut microbiota is associated with the progression of depression. *Sci Total Environ*. 2023;856(Pt 2):159152. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.159152
10. Permasutha MB, Pranena NLPS, Wiguna NIP. Penyuluhan dan Pendampingan Kelompok Prolanis Terkait Konsumsi Probiotik Bagi Kesehatan Usus. *Prosiding Seminar Nasional Pengabdian kepada Masyarakat*. 2023.
11. Ghorbani Z, Nazari S, Etesam F, Nourimajd S, Ahmadpanah M, Razeghi Jahromi S. The Effect of Synbiotic as an Adjuvant Therapy to Fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. *Arch*

- Neurosci. In Press(In Press):e60507. Published online 2018 Apr
12. Yao H, Zhang D, Yu H, Shen H, Liu H, Meng F, et al. The microbiota-gut-brain axis in pathogenesis of depression: A narrative review. *Physiol Behav.* 2022;260:114056.
13. Nanthakumaran S, Sridharan S, Somagutta M, Arnold AA, May V, Pagad S, et al. The gut-brain axis and its role in depression. *Cureus.* 2020;12(7):e10280.
14. Nazir M, Ghaffar W, Mustafa G, Saeed S, Ijaz MU, Ashraf A. Modulating depression through the gut-brain axis: the role of gut microbiota in therapeutic interventions. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2025 Dec;398(12):16893–16911. doi:10.1007/s00210-025-04464-6
15. Kim IB, Park SC, Kim YK. Microbiota-gut-brain axis in major depression: a new therapeutic approach. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1411:209–224. doi:10.1007/978-981-19-7376-5_10
16. Radford-Smith D, Anthony D. Prebiotic and probiotic modulation of the microbiota–gut–brain axis in depression. *Nutrients.* 2023;15(8):1880.
17. Liu QF, Kim H-M, Lim S, Chung M, Lim C, Koo BS, Kang S-S. Effect of probiotic administration on gut microbiota and depressive behaviors in mice. *DARU J Pharm Sci.* 2020;28:181–9.
18. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2019;253:317–26.
19. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* 2008;43(2):164–74.
20. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(38):16050–5.
21. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2019;38(2):522–8. doi:10.1016/j.clnu.2018.04.010

22. Permasutha MB, Giri MKW, Pranena NLPS. Intestinal Parasites Vs Gut Microbiota: Can Dysbiosis Lead to Parasitic Infection? Prosiding ISLAB-GM Conference; 2023
23. Park C, Brietzke E, Rosenblat J, Musial N, Pan Z, Lee Y, et al. Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism? *Brain Behav Immun*. 2018;73:115–24.
24. Moludi J, Khedmatgozar H, Nachvak SM, Abdollahzad H, Salehi M, Sadeghi E, et al. The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression symptoms in patients with coronary artery diseases: A randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2021;25(9):1659–68.
25. Gou HZ, Zhang YL, Ren L, Li ZJ, Zhang L. How do intestinal probiotics restore the intestinal barrier? *Front Microbiol*. 2022;13:929346.
26. Ohland CL, MacNaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(6):G807–19.
27. Karakula-Juchnowicz H, Rog J, Juchnowicz D, et al. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2019;18:40.
28. Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;79:40–48.
29. Freimer D, Yang TT, Ho T, Tymofiyeva O, Leung C. The gut microbiota, HPA axis, and brain in adolescent-onset depression: Probiotics as a novel treatment. *Brain Behav Immun Health*. 2022;26:100541.
30. Tette FM, Kwofie S, Wilson M. Therapeutic Anti-Depressant Potential of Microbial GABA Produced by *Lactobacillus rhamnosus* Strains for GABAergic Signaling Restoration and Inhibition of Addiction-Induced HPA Axis Hyperactivity. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44:1434–1451..
31. Heidarzadeh-Rad N, Gökmen-Özel H, Kazemi A, Almasi N, Djafarian K. Effects of a Psychobiotic Supplement on Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels in Depressive Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020

32. Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Carrasco M, Maron L, Stensitzky A, Klose L, et al. Clinical, gut microbial, and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2022
33. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Acceptability, tolerability, and estimates of putative treatment effects of probiotics as adjunctive treatment in patients with depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2023 doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.0731
34. Shabani A, Hashemi-Mohammadabad S, Rezaei M, Khorshidian N, Alizadeh M, Kord-Varkaneh H, et al. Adjuvant administration of probiotic effects on sexual function in depressant women undergoing SSRIs treatment: a double-blinded randomized controlled trial. *Front Psychiatry*. 2023 doi:10.3389/fpsy.2023.1103885
35. Elahinejad V, Khorasanian AS, Tehrani-Doost M, Khosravi-Darani K, Mirsepasi Z, Effatpanah M, et al. Effects of probiotics as adjunctive therapy to fluoxetine on depression severity and serum brain-derived neurotrophic factor, cortisol, and adrenocorticotrophic hormone in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Neurosci*. 2025
36. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, Frampton CM. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017