

Hubungan antara Psikobiotik dengan Gangguan Kecemasan

Budiman Atmaja,* Vania Rafelia**

*Rumah Sakit Abdi Waluyo, Jakarta

**Universitas Kristen Krida Wacana

Abstrak

Kecemasan memiliki manifestasi yang melibatkan rasa takut dan cemas berlebih yang berdampak pada kehidupan sehari-hari. Prevalensi kecemasan diperkirakan mencapai 10.6% dalam satu tahun dan 16.6% seumur hidup di dunia. Psikobiotik menjadi salah satu terapi kecemasan yang menjanjikan. Tulisan ini dilakukan dengan mencari sumber dari jurnal dan buku teks terkait dengan patogenesis kecemasan, hubungan otak dengan saluran cerna, mikrobiota dan psikobiotik, dan hubungan antara psikobiotik dengan kecemasan. Kecemasan melibatkan disregulasi neurotransmitter seperti gamma-aminobutyric-acid, serotonin, dan noradrenaline. Metabolisme triptofan melalui jalur kynurenine dan hormon yang disekresi oleh saluran pencernaan juga berperan dalam kecemasan. Selain melalui N. vagus, faktor inflamasi dari kortisol dalam aksis hipotalamus-pituitari-adrenal menjadi penghubung antara saluran cerna dan otak dalam hal kecemasan. Psikobiotik berperan memproduksi neurotransmitter yang mengalami disregulasi saat kondisi cemas. Produksi asam lemak rantai pendek, metabolisme triptofan, dan microbe-associated molecular pattern pada psikobiotik membuat adanya faktor protektif terhadap kebocoran usus dan mengurangi inflamasi yang dihasilkan oleh bakteri patogen. Asam lemak rantai pendek berinteraksi dengan peptida kolesistokinin, peptide tyrosine tyrosine, dan glucagon like peptide-1. Proses hubungan antara psikobiotik dan kecemasan ini diperantarai oleh N. vagus. Dengan demikian, psikobiotik berperan dalam membantu mengurangi kecemasan.

Kata Kunci: *Kecemasan, Psikobiotik, Neurotransmitter, Mikrobiota, Short-chain fatty acid*

The Relationship between Psychobiotics and Anxiety Disorder

Budiman Atmaja, Vania Rafelia***

**Abdi Waluyo Hospital, Jakarta
** Krida Wacana Christian University*

Abstract

Anxiety has manifestations involving excessive fear and anxiety that impact everyday life. The prevalence of anxiety was estimated reaching 10.6% in a year and 16.6% for life in the world. Psychobiotics become one of the promising therapies for anxiety. This paper was made by finding sources from journals and textbooks related to the pathogenesis of anxiety, relationship between brain and the gastrointestinal tract, microbiota and psychobiotics, and also the relationship between psychobiotics and anxiety. Anxiety is caused by the dysregulation of neurotransmitters such as gamma-aminobutyric-acid, serotonin, and noradrenaline. Tryptophan metabolism via kynurenine pathway and hormones secreted by digestive tract also play roles in anxiety. Apart linked by the N. vagus, the inflammatory factor is produced by cortisol in hypothalamus-pituitary-adrenal axis connecting digestive tract and brain in terms of anxiety. Psychobiotics play a role in producing neurotransmitters that are dysregulated during anxious conditions. The production of short-chain fatty acids, tryptophan metabolism, and microbe-associated molecular patterns in psychobiotics creates a protective factor against intestinal leakage and reduces inflammation produced by pathogenic bacteria. Short-chain fatty acids interact with cholecystokinin peptides, tyrosine peptide tyrosine, and glucagon like peptide-1. Relationship between psychobiotics and anxiety is mediated by N. Vagus. Thus, psychobiotics play a role in helping reduce anxiety.

Keywords: *Anxiety, Psychobiotic, Microbiota, Neurotransmitter, Short-chain fatty acid*

Pendahuluan

Menurut Kaplan, Sadock, dan Grebb, kecemasan adalah suatu respon terhadap situasi tertentu yang mengancam, dan dapat merupakan hal yang normal terjadi menyertai perkembangan, perubahan, serta pengalaman baru. Gangguan kecemasan ditandai dengan adanya ketakutan dan kecemasan berlebih serta berbagai gangguan perilaku yang terkait. Ketakutan adalah respon emosi pada ancaman nyata atau ancaman dalam waktu dekat, sedangkan kecemasan ditandai dengan antisipasi ancaman di masa depan. Gangguan kecemasan ini dapat membuat individu mengalami gangguan pikiran atau konsentrasi yang berdampak pada aktivitas sehari-hari, kehidupan sosial, maupun pekerjaan.¹⁻³

Epidemiologi dari gangguan kecemasan dapat dibedakan berdasarkan usia, gender, dan juga tren waktu. Dalam satu *review* internasional, prevalensi yang dikumpulkan selama satu tahun diperkirakan mencapai 10,6% sedangkan dan prevalensi seumur hidup di

dunia diperkirakan sebesar 16,6%. Prevalensi gangguan kecemasan tertinggi didapatkan pada usia 25 hingga 44 tahun dan terendah pada subjek berusia di atas 65 tahun. Perempuan memiliki prevalensi seumur hidup lebih tinggi (30,5%) dibandingkan laki-laki (19,5%). Laporan dari *The National Comorbidity Study* menyatakan bahwa satu dari empat orang memenuhi kriteria untuk setidaknya satu masalah kecemasan dengan prevalensi dalam 12 bulan mencapai 17,7%. Perkiraan angka terbaru dari *Global Burden of Anxiety* menjelaskan bahwa kecemasan menyebabkan 10% disabilitas (dibandingkan dengan semua gangguan mental, neurologi, dan gangguan obat-obatan terlarang), menduduki peringkat kedua setelah depresi mayor. Prevalensi gangguan kecemasan berkurang seiring dengan tingginya status sosioekonomi.⁴⁻⁷

Hingga saat ini sudah sangat banyak penelitian yang dikembangkan untuk mendukung terapi mengatasi gangguan kecemasan. Salah satunya yang sedang banyak diteliti adalah psikobiotik. Berbagai penelitian terkait

psikobiotik didasarkan atas bukti bahwa kolonisasi mikrobiota saluran cerna memiliki dampak signifikan pada neurofisiologi, perilaku dan fungsi sistem saraf manusia.⁸

Psikobiotik awalnya didefinisikan sebagai strain tertentu probiotik yang jika dikonsumsi jumlah yang memadai dapat berdampak positif pada kesehatan mental manusia. Kemudian, karena prebiotik juga telah terbukti mendukung pertumbuhan bakteri komensal spesifik dengan efek psikofisiologis, prebiotik pun dimasukkan dalam kategori psikobiotik.⁸

Patogenesis Kecemasan

Disfungsi berbagai neurotransmitter dan reseptor di otak terkait dengan gangguan kecemasan. Terdapat tiga neurotransmitter yang menyebabkan kecemasan yaitu *gamma-aminobutyric-acid* (GABA), *5-hydroxytryptamine* (5-HT) atau disebut juga serotonin, dan noradrenaline.⁹ Sistem neurotransmitter ini mengatur dan diatur oleh jalur lain dan sirkuit neuronal otak dalam sistem limbik seperti hippocampus, korteks prefrontal, serta amygdala, sehingga menghasilkan disregulasi fisiologis dan emosional seseorang.¹⁰

GABA adalah neurotransmitter utama di sistem saraf pusat (SSP). Reseptor-reseptor kompleks benzodiazepin terletak di neuron postsinaps. Studi neuroimaging melaporkan berkurangnya pengikat reseptor GABA dan GABAA-benzodiazepin pada penderita gangguan kecemasan. Glutamat juga merupakan neurotransmitter utama yang mengeksitasi sistem saraf pusat dan beriringan dengan GABA. Reseptor-reseptor ini terkonsentrasi di bagian otak yang mungkin terlibat dalam kecemasan, termasuk korteks prefrontal medial, amigdala, hipokampus, dan menghasilkan dari beberapa studi sudah mengindikasikan abnormalitas di sistem ini pada pasien penderita kecemasan.⁹

Serotonin memainkan peran dalam mengatur mood, agresi, impuls, tidur, nafsu makan, suhu tubuh, dan nyeri. Stres akan menghasilkan peningkatan perubahan serotonin pada korteks prefrontal, nukleus akumbens, amigdala, dan hipotalamus lateral. Reseptor 5-HT_{1A} diperkirakan berperan penting dalam kecemasan. Aktivasi reseptor 5-HT_{1A} menambah aliran kalium dan menghambat aktivitas *adenylate cyclase*. Paparan stres jangka panjang melakukan desensitisasi presinaptik reseptor 5-HT_{1A}, aksi yang mempotensiasi transmisi serotonergik. Aktivasi reseptor 5-HT_{1A} juga terlibat pada induksi ACTH dan sekresi kortikosteroid un-

tuk merespons stres. Serotonin sendiri dipikirkan memiliki efek ansiolisis. Defisiensi kuantitatif serotonin dikarenakan stres dan inflamasi muncul untuk meningkatkan terjadinya kecemasan. Sintesis serotonin terjadi secara primer di sel enterokromafin usus dan sisanya 10-20% terjadi di otak melalui *blood brain barrier* (BBB).^{6,9,11}

Salah satu asam amino esensial yang berperan sebagai prekursor neurotransmitter serotonin adalah triptofan (TRY). Disregulasi yang terjadi dalam metabolisme TRY memiliki peranan penting dalam terjadinya gangguan kecemasan. Metabolisme TRY memiliki dua jalur utama yaitu jalur *methoxyindoles* dan jalur *kynurenine* (KYN). Sebanyak 1-5% TRY akan disintesis sebagai serotonin melalui jalur *methoxyindoles*. Karena kurang dari 5% TRY dimetabolisme melalui jalur *methoxyindoles*, ketersediaan TRY yang memproduksi serotonin sangat penting untuk produksi serotonin. Sekitar 95-99% TRY dimetabolisme melalui jalur *kynurenine* dan pembentukan katabolit triptofan (TRYCAT). TRYCAT ini adalah metabolit penting yang mungkin berkontribusi dalam patofisiologi kecemasan.¹¹

Bagian terbesar dari jalur KYN adalah pembentukan KYN dari TRY oleh tryptophan 2,3 *dioxygenase* (TDO), yang merupakan *rate-limiting enzyme*. Sementara itu, *indoleamine 2,3 dioxygenase* (IDO), yang juga merupakan *rate-limiting enzyme*, juga membentuk KYN. TDO didistribusi di hepar dan IDO didistribusi di luar hepar, seperti otak, darah, limpa, ginjal, dan paru. IDO secara umum ada di astrosit, mikroglia, sel endotel mikrovaskular, dan makrofag, dan biasanya diaktifkan oleh sitokin proinflamasi. TDO secara umum diaktifkan oleh TRY sendiri, tetapi bisa juga diaktivasi oleh glukokortikoid.¹¹ KYN dimetabolisme melalui dua jalur berbeda yaitu jalur KYN - nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) dan jalur KYN - kynurenic acid (KYNA). Kedua jalur ini bersaing satu sama lainnya. Jalur KYN-NAD memegang peran penting, bukan hanya sebagai tempat penyimpanan glikogen otak, tetapi juga dalam menyediakan NAD, yang merupakan substansi esensial untuk fungsi sistem saraf pusat. Sedangkan jalur KYN-kynurenic acid (KYNA) memiliki efek antagonis fungsional.¹¹

Sitokin proinflamasi akan meningkat sebagai akibat induksi oleh faktor stres melalui aktivasi dari enzim IDO. IDO yang teraktivasi akan mengalihkan metabolisme TRY dari hepar ke regio ekstrahepatik. Sementara itu, enzim TDO dapat juga diaktivasi oleh sekresi kortisol yang sudah dikuatkan oleh inflamasi. Akhirnya, kondisi inflamasi mengaktifkan si-

tokin proinflamasi dan kortisol, yang kemudian mengaktifkanIDO dan TDO, dan membuat metabolisme TRY bergeser dari jalur *methoxyindoles* ke jalur KYN. Hasilnya, pembentukan KYN meningkat dan bisa melalui BBB, tambahan KYN perifer disediakan menuju otak dan jalur KYN ini sangat diaktifkan di dalam astrosit dan mikroglia otak.¹¹

Selama fase inflamasi, metabolisme KYN bergeser dari jalur KYNA dan mengaktifkan monosit. Pada akhirnya, inflamasi menyebabkan ketidakseimbangan antara jalur KYNA yang memiliki efek ansiolisis dan neuroprotektif, dan jalur KYN-NAD yang memiliki efek ansiogenik dan neurodegeneratif. Kondisi stres dan inflamasi memicu defisiensi serotonin dikarenakan *shunt* TRY dari pembentukan serotonin menuju pembentukan KYN. Penipisan jumlah triptofan di tubuh akan menyebabkan penurunan akut serotonin sehingga pada akhirnya dapat meningkatkan terjadinya kecemasan.¹¹

Perubahan sinyal adrenergik juga dihubungkan dengan gangguan kecemasan. Gejala kronis yang dialami pasien gangguan kecemasan dengan karakteristik serangan panik, insomnia, kaget, kesadaran otonom berlebihan, adalah ciri khas dari peningkatan fungsi noradrenergik. Defisiensi transporter norepinefrin pada tikus sudah meningkatkan sirkulasi katekolamin dan peningkatan denyut nadi dan tekanan darah. Penghambat reseptor β -adrenergik juga sudah dimanfaatkan secara klinis untuk pengobatan dari kecemasan.^{6,9}

Setelah terjadi ketidakseimbangan, neurotransmitter tersebut akan mengaktifasi jalur aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) serta sistem saraf otonom yang kemudian menyebabkan terjadinya peningkatan produksi kortisol serta epinefrin, yang merupakan *stress-hormone*. Keseluruhan hal ini menyebabkan disregulasi mood, fisik serta kognitif dalam kecemasan.¹⁰

Aksis HPA adalah sistem interaktif dari pelepasan hormon dalam respon terhadap stres. Pelepasan *Corticotropin-releasing factor* (CRF) oleh hipotalamus menyebabkan pituitari mengeluarkan *adrenocorticotropin-releasing hormone* (ACTH) ke aliran darah. ACTH terdeteksi oleh korteks adrenal, memfasilitasi pelepasan glukokortikoid seperti kortisol. *Feedback* negatif akan terjadi ketika kortisol mengikat reseptor glukokortikoid di hipotalamus dan pituitari, berupa tertekannya pelepasan CRF dan ACTH. Tingginya kecemasan akan menyebabkan peningkatan kortisol darah, peningkatan tekanan darah dan denyut nadi, memperlambat penyembuhan luka,

mengurangi respon imun, serta meningkatkan risiko infeksi.⁶

CRH (*Corticotropin-releasing Hormone*) adalah salah satu mediator penting dari stres. CRH mengkoordinasikan perilaku adaptif dan perubahan fisiologi yang terjadi saat stres. Jumlah CRH di hipotalamus bertambah oleh stres mengaktifkan aksis HPA dan meningkatkan kortisol. CRH juga menahan variasi fungsi neurovegetasi seperti asupan makanan, aktivitas seksual, dan program endokrin untuk pertumbuhan dan reproduksi. Peningkatan kortisol berfungsi menggerakkan dan mengisi kembali cadangan energi sehingga meningkatkan kesadaran, kewaspadaan, fokus perhatian, dan pembentukan memori; menghambat sistem pertumbuhan dan reproduksi; dan menahan respons imunitas.⁶ Kortisol juga akan meningkatkan efek *Corticotropin-releasing Hormone* (CRH) pada kondisi ketakutan dan memfasilitasi dalam mengkode ingatan terkait dengan emosi. Banyak efek kortisol, terutama yang di luar aksis HPA, dimediasi via interaksi dengan reseptor glukokortikoid.⁹

Hubungan Bidireksional antara Otak dan Sistem Pencernaan

Berdasarkan berbagai penelitian sistem pencernaan dan otak memiliki aksis bersifat bidireksional, di mana perubahan dari antara kedua sistem tersebut dapat mempengaruhi sistem yang lainnya. Hubungan kedua sistem itu didasari oleh perubahan sinyal saraf, hormonal maupun imunologis.^{12,13}

Dengan adanya komunikasi dua arah ini memungkinkan otak mempengaruhi berbagai fungsi motilitas dan sekresi yang terdapat dalam sistem pencernaan, serta dapat pula mempengaruhi fungsi kerjanya melalui modulasi produksi sitokin oleh sistem imun tubuh.^{12,13}

Stres psikologis ditemukan dapat menginduksi produksi sitokin proinflamasi pada tikus dan manusia. Hormon stres akan memobilisasi sel imunitas sebagai persiapan pertahanan terhadap patogen dan membantu proses penyembuhan luka. Selain itu, faktor stres juga ditemukan dapat meningkatkan permeabilitas saluran cerna. Perubahan fungsi barrier dan permeabilitas saluran cerna ini disebabkan karena terjadinya peningkatan ketersediaan air dan natrium yang disebabkan oleh faktor stress. Hal ini juga akan disertai dengan terjadinya endotoksemia, dimana endotoksin meresap menuju ke sirkulasi dan memulai respon imun.^{12,14}

Beberapa bukti bahwa faktor stres mempengaruhi fungsi sistem pencernaan ditemui dalam penyakit peradangan kronik usus seperti Crohn's disease maupun kolitis ulserativa. Hal ini dikaitkan dengan adanya proses disbiosis dari mikrobiota dalam saluran cerna yang mempengaruhi epitel saluran cerna sehingga menyebabkan alterasi dari motilitas, sekresi dan produksi musin di dalam saluran cerna.^{12,13,15}

Sistem saraf otonom baik simpatis maupun parasimpatis berperan menggerakkan sinyal saraf aferen dan eferen memperantarai hubungan antara otak dan saluran cerna. Saraf aferen N. vagus sebagai jalur utama untuk penghantaran sinyal yang berasal dari *foregut* dan kolon proksimal, sedangkan saraf parasimpatis sakral menginervasi kolon distal. Sistem simpatis akan memberikan pengaruh penghambatan pada usus, mengurangi fungsi dan sekresi motorik usus melalui pelepasan neurotransmitter seperti noradrenalin. Sinyal yang masuk dari sistem saraf otonom juga terhubung dengan sistem limbik hipokampus, dan amigdala sehingga menghasilkan adanya gejala fisik nyata pada saluran cerna dari perubahan emosional yang terjadi.¹⁵

Selain itu, sebagai respon dari *stress-factor*, aksis HPA akan memproduksi kortisol serta noradrenalin. Kortisol yang terbentuk akan meningkatkan kerja saraf simpatik dan menurunkan parasimpatik. Kortisol juga akan mempengaruhi sekresi sitokin baik di saluran cerna maupun secara sistemik sehingga akhirnya dapat mengubah fungsi barrier dan permeabilitas saluran cerna.^{15,16} Saluran pencernaan sendiri merupakan organ endokrin terbesar dalam tubuh yang memproduksi beberapa hormon dan neurotransmitter penting pada tubuh manusia. Sel I enteroendokrin di usus halus proksimal akan memproduksi kolestokinin dan sel L enteroendokrin di ileum dan kolon distal seperti *ghrelin*, *peptide tyrosine tyrosine* (PYY), *glucagon like peptide 1* (GLP-1) dan *glucagon like peptide 2* (GLP-2) sedangkan sel enterokromafin (EC) enteroendokrin memproduksi 5-HT. Jumlah 5-HT perifer yang diproduksi dari sel EC saluran cerna pun jauh lebih besar daripada produksi yang terjadi di SSP.¹⁷

Hormon CCK dan *ghrelin* mengatur homeostasis konsumsi dan energi bagi tubuh serta dapat pula berdampak pada perilaku emosional-afektif. CCK yang meningkat jumlahnya saat kenyang didapati juga meningkat dalam kondisi cemas, sedangkan hormon *ghrelin* yang dilepaskan saluran cerna pada kondisi kelaparan ditemukan dapat menguran-

gi perilaku yang mirip kecemasan. Hormon enteroendokrin lainnya seperti PYY ditemukan memiliki kemampuan untuk memicu perilaku hedonis, GLP-1 ditemukan dapat meningkatkan terjadinya perilaku terkait kecemasan sementara GLP-2 dapat menurunkan terjadinya perilaku depresi. Seluruh hasil produksi yang pelepasannya dari sel-sel enteroendokrin ini dapat dipengaruhi oleh mikrobiota usus sehingga memberikan aliran konstan input interoseptif dari saluran cerna ke otak.^{16,17}

Hubungan komunikasi saluran cerna dan otak melalui perantara mikrobiota saluran cerna juga ditemukan dapat mempengaruhi neuropeptida otak yakni NPY. NPY merupakan salah satu neuropeptida paling banyak di dalam otak. Sistem utama yang mengekspresikan reseptor neuropeptida ini adalah neuron saluran cerna (enterik) neuron aferen primer, beberapa jalur neuronal di seluruh otak dan neuron simpatik. NPY terlibat dalam mengendalikan proses inflamasi, nyeri, emosi, suasana hati, kognisi, ketahanan stres, dan homeostasis energi.¹⁷

Proses inflamasi di saluran cerna juga nantinya menstimulasi ekspresi *Toll-Like-Receptor 4* (TLR4) pada sel CD14 (neutrofil, makrofag, dan sel dendrit) di lamina propia dan kelenjar limfe mesenterial sehingga dapat berdampak pada neurogenesis serta neurone-branching yang ada di hipokampus. Selain itu, inflamasi yang terjadi di saluran cerna menyebabkan adanya pelepasan sitokin proinflamatori seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan interleukin 6 (IL-6) yang dapat memasuki barrier otak. Peningkatan IL-6 dan TNF- α sendiri sangat terkait dengan timbulnya gejala cemas maupun depresi.¹⁸

Mikrobiota Saluran Cerna dan Psikobiotik

Saluran pencernaan manusia dihuni oleh 1×10^{13} hingga 1×10^{14} mikroorganisme lebih banyak 10 kali lipat dari jumlah sel dalam tubuh kita. Mikrobiota tersebut terdiri dari virus, protozoa, archaea, jamur dan didominasi bakteri, terutama bakteri anaerob. Dua filum bakteri terbesar dalam saluran cerna adalah *Bacteroidetes* dan *Firmicutes*, sedangkan yang lainnya seperti *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, dan *Verrucococcia* lebih sedikit jumlahnya.^{15,19}

Proporsi antara mikrobiota yang baik (*friendly colonizer*) dan yang jahat (patogen) penting dalam menentukan keadaan keseimbangan (eubiosis), mikrobiota saluran cerna dapat dikatakan seimbang bila mikrobiota baik lebih dominan daripada mikrobiota jahat

dengan proporsi 80% dan 20%. Mikrobiota saluran cerna memiliki beragam pengaruh penting seperti mempengaruhi fungsi respon imun tubuh, mengatur motilitas dan homeostasis usus, serta berperan dalam penyerapan nutrisi maupun distribusi lemak. Beberapa faktor dapat mengubah komposisi mikrobiota, seperti infeksi, penyakit, ataupun asupan diet.^{15,19,20}

Selain di saluran cerna, mikrobiota usus juga memiliki peran sebagai imunomodulator melalui pengaruhnya terhadap komposisi sitokin proinflamasi maupun antiinflamasi sehingga pada akhirnya mikrobiota usus yang mampu mempengaruhi fungsi otak dan perilaku manusia. Telah ditemukan bahwa modulasi neuroimun oleh mikrobiota mampu berkontribusi terhadap etiopatogenesis maupun sebagai salah satu faktor yang berperan dalam timbulnya tanda-tanda dan gejala penting dalam gangguan neurodegeneratif serta perilaku manusia seperti gangguan spektrum autisme, kecemasan, depresi, penyakit Alzheimer, dan penyakit Parkinson.¹⁶

Mikrobiota saluran cerna juga dapat mempengaruhi beberapa neurotransmitter serta neuromodulator. Sejumlah penelitian telah mendapatkan bahwa *Lactobacillus* spp. dan *Bifidobacterium* spp. dapat memproduksi GABA. *Escherichia* spp., *Bacillus* spp. dan *Saccharomyces* spp. dapat memproduksi noradrenalin. *Candida* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia* spp. dan *Enterococcus* spp. dapat memproduksi serotonin. *Bacillus* spp. memproduksi dopamin dan *Lactobacillus* spp dapat memproduksi asetilkolin.²¹

Dengan melihat efek mikrobiota ini, semakin banyak literatur yang berfokus pada dampak mikrobiota saluran cerna terhadap otak dan perilaku sehingga menghasilkan konsep *microbiota-gut-brain axis*. Keseimbangan ketiga faktor tersebut menempatkan tubuh dalam kondisi yang baik. Perubahan komposisi mikrobiota saluran cerna salah satunya bisa dipengaruhi oleh *growth substrate* yang dihasilkan probiotik, *growth substrate* akan menghasilkan *bacteriocin* sehingga mengganggu *binding-site* beberapa mikrobiota saluran cerna.^{15,19}

Probiotik didefinisikan sebagai organisme hidup yang bila dikonsumsi dalam jumlah yang memadai dapat memberikan manfaat bagi kesehatan. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa probiotik berperan dalam meningkatkan sistem imun tubuh, menurunkan kolesterol serum, mengurangi intoleransi laktosa, mengurangi kejadian diare, mengendalikan infeksi, bertindak sebagai

antibiotik, menekan tumor, dan melindungi terhadap kanker usus serta kandung kemih. Spesies *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* paling umum digunakan sebagai probiotik. Peran probiotik dalam saluran cerna didasari pada kemampuannya mengembalikan keseimbangan komposisi mikrobiota saluran cerna. Mekanisme kerja probiotik tersebut mencakup manipulasi komunitas mikrobiota usus, penekanan sumber patogen, stimulasi proliferasi dan diferensiasi sel epitel serta fortifikasi dari barier usus.^{19,21,22}

Prebiotik merupakan bentuk fermentasi selektif yang dapat menghasilkan perubahan spesifik dalam komposisi dan/atau aktivitas mikrobiota saluran cerna, sehingga memberi manfaat pada kesehatan inang. Prebiotik yang sudah banyak dimanfaatkan adalah jenis *non digestable oligosaccharides* (NDOS) serta *fructooligosaccharides* (FOS). Oligofruktosa prebiotik ini banyak ditemukan secara alami dalam banyak makanan seperti gandum, bawang merah, pisang, madu, bawang putih, asparagus, daun bawang, dan akar sawi putih. Selain itu, terdapat prebiotik jenis lainnya, seperti *polyols* (*xylitol*, *sorbitol*, *mannitol*), disakarida, oligosakarida jenis lain serta polisakarida. Prebiotik memiliki fungsi memelihara pertumbuhan kelompok mikroorganisme menguntungkan yang hidup di usus seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Selain itu, prebiotik juga meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek seperti butirrat dan propionat yang berfungsi sebagai antimikroba serta menjaga homeostasis pada epitel kolon.^{19,21,22}

Kombinasi probiotik dan prebiotik disebut sinbiotik. Kombinasi ini sedang banyak diteliti dan terbukti manfaatnya terhadap kesehatan mental manusia. Dengan demikian, beberapa jenis probiotik, prebiotik, maupun sinbiotik yang terbukti bermanfaat bagi aspek kejiwaan manusia disebut sebagai psikobiotik. Peran psikobiotik telah dinilai tidak hanya terbatas pada regulasi aksis neuroimun (aksis HPA, aksis simpatis-adrenal medula, dan refleksi inflamasi) dan penyakit yang melibatkan sistem saraf, melainkan juga dapat mempengaruhi kognitif, memori, pembelajaran serta perilaku manusia. Dari sudut pandang baru ini, hubungan yang terjadi tampaknya lebih merupakan komensalisme, bukan lagi simbiosis murni.^{16,21}

Mekanisme Hubungan Psikobiotik dan Kecemasan

Mekanisme kerja psikobiotik terhadap gangguan kecemasan belum dapat didefi-

nisikan secara jelas. Melalui beberapa studi menunjukkan potensi mekanistik pada manusia, walau mayoritas penelitian masih menggunakan model tikus. Mekanisme kerja psikobiotik didasarkan pada hubungan komunikasi bidireksional antara mikrobiota saluran cerna dan otak.⁸

Psikobiotik dapat mempengaruhi beberapa jalur terkait gangguan kecemasan yakni melalui pengaruhnya pada barier usus, jalur metabolisme TRY, serta modulasi imun tubuh. Pola bakteri usus sendiri dan peran *N. Vagus* juga mempengaruhi mekanisme psikobiotik. Psikobiotik ditemukan dapat menambah produksi neurotransmitter di usus, termasuk dopamin (DA), serotonin (5-HT), noradrenalin (NA), dan *g-aminobutyric acid* (GABA), yang mungkin memodulasi neurotransmisi dari sinaps proximal sistem saraf enterik.⁸

Probiotik dan prebiotik keduanya meningkatkan produksi *short-chain fatty acids* (SCFAs), yang berinteraksi dengan mukosa usus sel enteroendokrin dan mengkatalisasi pelepasan hormon usus seperti CCK, PYY, dan GLP-1. SCFAs dan hormon usus akan memasuki sirkulasi dan menuju sistem saraf pusat.⁸

Usus manusia tidak mampu mencerna makronutrien seperti polisakarida tumbuhan. Namun sebenarnya zat tersebut masih banyak dijumpai dalam diet sehari-hari, sehingga karena genom manusia tidak mengkode syarat enzim untuk pencernaan mereka. Mikrobiota mengambil peranan dalam membantu proses pencernaan tersebut. Metabolisme dari produk serat ini akan memproduksi SCFAs, yakni asetat, butirat, laktat, dan propionat. SCFAs yang masuk sistem sirkulasi melalui usus besar, dengan proporsi terbesar akan diarahkan menuju ke hepar dan otot. Sebagai contoh SCFA yang diberikan adalah injeksi sistemik natrium butirat (200 mg/kgBB) pada tikus memproduksi efek antidepresan, peningkatan neurotransmisi serotonin pusat, dan ekspresi BDNF.⁸ Terapi probiotik dengan *B. longum* meregulasi infeksi yang menginduksi perilaku seperti kecemasan, yang diasosiasikan dengan berkurangnya *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) mRNA di hipokampus.²³

SCFAs akan mempengaruhi sekresi dari peptida pada pusat kekenyangan termasuk CCK, PYY dan GLP-1, dari mukosa usus sel enteroendokrin yang mengekspresikan *free fatty acid receptors* (FFARs). Contohnya, asam propionat memediasi pelepasan GLP-1 dan PYY melalui aktivasi FFAR2. Suplementasi prebiotik meningkatkan produksi SCFAs usus, dimana memodulasi sel enteroendokrin

dan sekresinya pada PYY dan GLP-1. Selanjutnya, sirkulasi PYY dan GLP-1 memiliki properti penetrasi otak, dan administrasi pada tikus memiliki efek yang signifikan pada neurotransmitter dan perilaku.⁸ Ghrelin yang sudah diperhatikan memiliki peran tidak hanya sebagai hormon yang menyebabkan rasa lapar, tetapi juga sebagai hormon yang berpengaruh terhadap perilaku kecemasan, belum ditemukan dapat dipengaruhi modulasinya melalui hubungan langsung dengan mikrobiota usus.²⁴

SCFAs berfungsi menjaga homeostasis usus pada kondisi noninflamasi dan meningkatkan produksi serotonin pada sel enterokromafin. SCFAs dapat memodulasi sel gastrointestinal dengan mengikat sel epitel kolon untuk meningkatkan produksi sitokin dan kemokin selama respon imun. SCFAs dapat mempengaruhi perkembangan dari berbagai variasi sel imun dengan mencegah perkembangan sel dendritik dari stem sel sumsum tulang, meningkatkan diferensiasi sel T menuju antiinflamasi sel T regulator (Treg), dan meregulasi maturitas dan fungsi mikrogliia.²³

Selain itu, metabolit psikobiotik di saluran cerna memetabolisme diet TRY menuju TRYCAT. Derivat psikobiotik dan TRYCAT ini agonis dengan aryl hydrocarbon receptors (AHRs), faktor transkripsi yang diekspresi pada sel imun dan sel epitel usus. Ada beberapa cara TRYCAT mempengaruhi integritas usus dan aktivitas imun yakni melalui ikatan AHRs dengan mikrobiota saluran cerna yang akhirnya menginduksi pelepasan IL-22 untuk meningkatkan produksi peptida antimikrobial sebagai fungsi pertahanan patogen. TRYCAT mengaktifkan AHRs di sel T dan sel dendritik memicu diferensiasi pada IL-10-producing Tregs cells. Pada level neural, mikrobiota yang diproduksi dari ikatan TRYCAT dengan AHRs di astrosit akan membatasi neuroinflamasi.²³

Probiotik *Lactobacillus* spp, khususnya *L. reuteris* ditemukan dapat mengkatabolisme TRY menuju indole-3-aldehyde, yang memicu efek antiinflamasi dengan peningkatan ekspresi dari reseptor IL-10 di sel epitel usus dan makrofag.^{2,3} Indole meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam penguatan mukosa barier usus, meningkatkan produksi musin, dan mengurangi permeabilitas intestinal. Indole juga merupakan antiinflamasi dengan menurunkan TNF- α -mediated, aktivasi dari NF-KB, mengurangi ekspresi proinflamasi kemokin IL-8 dan meningkatkan ekspresi dari antiinflamasi sitokin IL-10.² *Bifidobacterium* diketahui juga mampu memperbaiki penguasaan

tan mukosa barrier usus dan mengurangi stres yang diinduksi kebocoran usus pada tikus.⁸

Pada kondisi cemas, disfungsi barrier usus diperburuk melalui paparan glukokortikoid yang diinduksi stres. Hal ini mengurangi integritas epitel dan mengizinkan bakteri migrasi keluar, mentrigger respon imun inflamasi yang memicu peningkatan sitokin-sitokin proinflamasi. Sitokin proinflamasi mampu meningkatkan permeabilitas *blood-brain barrier* (BBB), mengizinkan akses kepada entitas potensi patogenik. Sitokin juga mengubah konsentrasi dari beberapa neurotransmitter yang meregulasi komunikasi di otak, termasuk serotonin, dopamin, dan glutamat. Sitokin dapat memasuki otak melalui *uptake* aktif, stimulasi sekresi dari substansi proinflamasi seperti prostaglandin, mempercepat inflamasi lebih jauh.⁸ Terdapat penelitian dari Schmidt *et al.* yang melaporkan bahwa pemberian terapi *galactooligosaccharide* dan *fructooligosaccharide* memperkuat *Bifidobacterium* Sp memiliki efek seperti ansiolisis dan mengurangi kortisol di saliva.²⁵

KYN memicu pada diferensiasi AHR-dependen Tregs dari sel T sementara KYNA dilaporkan menghambat pelepasan dari *TNF- α* di perifer sel imun. EnzimIDO yang berfungsi dalam katabolisme TRY dan diaktifkan oleh sitokin proinflamasi. Aksis IDO-AHR-Treg sudah diusulkan sebagai evolusi adaptasi untuk menjaga homeostasis imun melalui pembentukan TRYCAT yang dapat menurunkan inflamasi melalui pengikatan ke AHRs dan peningkatan aktivitas Tregs. Sehingga fungsi TRYCAT ini serupa dengan SCFAs, yaitu meningkatkan homeostasis imun dengan meningkatkan lapisan mukosa usus, menginduksi diferensiasi Tregs, dan memiringkan keseimbangan sitokin melewati kondisi antiinflamasi.²⁶

Setiap mikrobiota memiliki *microbe-associated molecular pattern* (MAMP). Mikrobiota usus dapat berkomunikasi dengan sistem saraf enterik dan sistem imun bawaan lewat interaksi antara MAMPs dan reseptor *pattern-recognition* yang tertanam sepanjang lumen. Keluarga reseptor *pattern-recognition* termasuk *Toll-like receptors* (TLRs), *C-type lectins*, dan *inflammasomes*. Reseptor ini mampu mendeteksi sifat dan potensi efek pada berbagai mikroba lewat MAMPs dan mentransmisikan informasi mengenai lingkungan mikrobial pada host, memungkinkan respon spesifik imunologi. MAMPs dari bakteri baik dapat menstimulasi sekresi sitokin antiinflamasi seperti IL-10 serta berperan sebagai barrier fisik yang menghalangi MAMPs patogenik

dengan demikian mencegah respons proinflamasi.⁸

Mekanisme kerja psikobiotik didapati mampu menyebabkan mitigasi inflamasi yang biasanya dipantau sebagai pengurangan konsentrasi sitokin proinflamasi, juga meningkatkan konsentrasi dari sitokin proinflamasi tertentu, yang memicu keutuhan dari barrier darah dan otak, barrier usus, dan mengurangi keseluruhan inflamasi. Hal ini didukung juga dari temuan bahwa prebiotik sebagai psikobiotik berperan dalam reduksi sitokin proinflamasi melalui interaksi antara oligosakarida dengan epitelium. Prebiotik mencegah MAMPs patogenik dengan berperan sebagai barrier fisik untuk mencegah insidens dari pengikatan MAMP, atau secara langsung mengikat reseptor tersebut.⁸

Komunikasi saluran cerna dan otak diperantarai oleh nervus vagus. Nervus vagus sendiri memainkan peran esensial dan secara luas dalam mengatur aktivitas parasimpatis, termasuk regulasi denyut nadi dan pergerakan usus dan menghubungkan viscera internal dengan sistem saraf pusat. Aktivitas vagal sensitif terhadap nutrisi, olahraga, dan stres. Stimulasi nervus vagus juga memicu efek antiinflamasi. Serat aferen nervus vagus dapat merasakan sitokin proinflamasi perifer dan memulai jalur kolinergik antiinflamasi yang mengaktifkan aksis HPA untuk mengurangi respon imun. Secara jelas, nervus vagus memiliki peran serba guna dalam merasakan kondisi enterik dan mengubah, memodulasi transmisi neural dan pelepasan hormon.⁸

Dua probiotik sudah ditunjukkan membutuhkan nervus vagus untuk memediasi efek naiknya. Pertama, tikus dengan inflamasi usus yang normalnya menunjukkan perilaku seperti kecemasan menunjukkan berkurangnya kecemasan ketika diterapi dengan *B. longum* selama 1 minggu; efek ansiolisis ini diobservasi tidak terjadi pada tikus dengan nervus vagus yang diputus dimana menunjukkan bahwa tonus vagal simpatis memegang peran sebagai kausal dalam memediasi modulasi pusat dari perilaku. Efek probiotik yang sudah dikonfirmasi pada kontrol manusia sehat dimana terapi *B. longum* mengurangi stres dan kecemasan sambil meningkatkan performa memori. Kedua, terapi kronik dari *L. rhamnosus* pada tikus secara signifikan mengurangi perilaku seperti kecemasan pada percobaan *elevated plus maze*, mengurangi perilaku seperti depresi pada pemeriksaan tes memaksa berenang, dan mengurangi stres yang diinduksi respon kortikosteroid, dan menginduksi regio-dependen secara bergiliran di ekspresi

subunit reseptor GABA melalui otak. Namun, tikus dengan nervus vagus yang diputus tidak menunjukkan efek ini. Lebih dari itu, *L. rhamnosus* ditemukan meningkatkan potensial aksi dari vagus aferen pada serabut nervus mesenterik, dan stimulasi ini dibutuhkan untuk memodulasi GABA di otak. Diambil bersama-sama, studi ini mengindikasikan bahwa aferen vagal memediasi setidaknya sebagian efek antidepresif dan ansiolisis dari strain probiotik dengan memodulasi transmisi dan mungkin mempengaruhi aktivitas neuroendokrin.²⁶

Stimulasi vagal juga menunjukkan induksi pelepasan dopamin di substansia nigra. Aktivitas nervus vagus meningkatkan transmisi GABA di otak ketika distimulasi oleh *L. rhamnosus* tetapi dapat juga menginduksi pelepasan dopamin neural di kondisi lainnya. Penelitian selanjutnya harus mengeksplorasi bagaimana perbedaan aspek dari nervus vagus memediasi hubungan antara sinyal mikrobiota di usus dengan aktivitas neurotransmitter di otak.²⁶

Kesimpulan dan Kemungkinan Penelitian ke Depan

Psikobiotik yang terdiri dari probiotik dan prebiotik serta kombinasi keduanya membawa manfaat dalam mengatasi gangguan kecemasan. Manfaat ini didapatkan dalam peran psikobiotik memproduksi SCFA yang menjaga kebocoran dan inflamasi usus, berinteraksi untuk pelepasan hormon usus, dan membantu produksi beberapa neurotransmitter terkait kecemasan. Selain itu, manfaat ini juga berkaitan dengan peran psikobiotik dalam metabolisme triptofan memproduksi faktor protektif terhadap inflamasi yang juga disebabkan efek glukokortikoid, stimulasi faktor antiinflamasi yang dilakukan psikobiotik dalam pola komunikasinya juga melindungi tubuh dari bakteri patogen. Keseluruhan proses tersebut dibantu dengan keberadaan nervus vagus sebagai penghantar komunikasinya. Temuan ini menunjukkan bahwa dalam masa mendatang psikobiotik dapat diberikan untuk membantu mengatasi gangguan kecemasan serta masalah kesehatan mental lainnya dengan menggunakannya dalam bentuk makanan ataupun suplemen melalui pengaruhnya pada mikrobiota usus yang kemudian berdampak lanjut pada aksis mikrobiota-saluran pencernaan-otak.

Penulis menyadari masih perlunya penelitian mempelajari jenis-jenis probiotik/sinbiotik apa saja yang dapat bekerja, berapa lama waktu konsumsi dan dosis yang diperlu-

kan untuk dapat berfungsi sebagai psikobiotik bagi manusia, bagaimana efek jangka panjang penggunaan psikobiotik, serta memperdalam apakah ada kemungkinan interaksi psikobiotik dengan hormon-hormon lain yang berperan dalam gangguan kecemasan pada manusia. Maka kedepannya perlu dilakukan uji klinis yang memadai dengan menggunakan kontrol plasebo yang tepat mengenai strain-strain apa saja yang dapat dimanfaatkan sebagai psikobiotik serta peran psikobiotik terhadap gangguan kecemasan pada berbagai populasi menggunakan skala penilaian kecemasan yang bersifat universal.

Daftar Pustaka

1. Schwartz SH. Abnormal psychology: a discovery approach. California: Mayfield Publishing Company; 2000.
2. Fauziah F, Widuri J. Psikologi abnormal klinis dewasa. Jakarta: UI-Press; 2007.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 5th edition. Washington DC: APA; 2013.
4. Remes O, Brayne C, Linde RVD, Lafortune L. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult population. *Brain and Behaviour*. 2016; 6(7), e00497 doi: 10.1002/brb3.497.
5. Martin P. The epidemiology of anxiety disorders: a review. *Dialogues Clin Neuro*. 2003 Sep; 5(3): 281-98.
6. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. Eleventh Edition. New York: Wolter Kluwer; 2015.
7. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Tenth Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
8. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends in Neurosciences*; 2016; 39(11): 769-81.
9. Arya A, Soodan S. Understanding the pathophysiology and management of the anxiety disorders. *Ijppr Human*. 2015; 4(3): 251-78.
10. Agrawal A, Arnold A, Harding M. The Calgary Guide : Pathogenesis of anxiety. Faculty of Medicine University of Calgary Canada. October 28th 2013. Available at: <https://calgaryguide.ucalgary.ca/pathogenesis-of-anxiety-disorders/> [cited: April 21st 2020].
11. Kim YK, Jeon SW. Neuroinflammation and the immune-kynurenine pathway in anxiety disorders. *Current Neuropharmacology*. 2018; 16(5): 574-82.

12. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology* Macmillan Publishers Limited Advance Online Publication.2012.1-8.
13. Tran N, Zhebrak, Yacoub C, Pelletier J, Hawley D. The gut-brain relationship: investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *Journal of Affective Disorders*.2019;252.271–7.
14. Punder KD, Pruibum L. Stress induces endotoxemia and low-grade Inflammation by increasing barrier permeability. *Frontiers in Immunology*.2015;223(6):1-12.
15. Cryan JF, Dinan TG. Mind altering micro-organism: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Macmillan Publishers Limited Nature reviews: neuroscience* 2012;13:701-12.
16. Bermúdez Humarán LG, Salinas E, Ortiz GG, Ramirez-Jirano LJ, Morales JA, Quintero OK. From probiotics to psychobiotics: live beneficial bacteria Which act on the brain-gut Axis. *MDPI Nutrients* .2019;11,890:1-22.
17. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 195–219.
18. Keightley PC, Koloski NA, Talley NJ. Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*.2015; 49(3). 207–14.^[1]_{sep}
19. Sudarmo SM, Baisrowi RW, Chairunita C. Peran probiotik untuk kesehatan pencernaan in: *Kesehatan Pencernaan Awal Tumbuh Kembang yang Sehat Edisi 1*, Jakarta: Universitas Indonesia (UI-Press).2018;79-83,96-100.
20. Dinan TG, Cryan JF, Stanton C. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Society of Biological Psychiatry*.2013;74: 720-6.
21. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *SAGE Journals: Therapeutic Advances in Gastroenterology*.2013. 6(1): 39–51.
22. O’Bryan CA, Pak D, Grandall PC, Lee SO, Ricke SC. The role of prebiotics and probiotics in human health. *J Prob Health*. 2013.1(2):1-8
23. Kavvadia M, Santis GLD, Alwardat NAAA, Bigioni G, Zeppieri C, Cascapera S, et al. Psychobiotics as integrative therapy for neuropsychiatric disorder with special emphasis on the microbiota-gut-brain-axis. *Biomedicine & Prevention*. 2017; 81-8.
24. Lach G, Schellekens, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. *Neurotherapeutics*. 2018;15:36-59. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>.
25. Andrew M, Taylor, Hannah D. Holscher. A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. *Nutritional Neuroscience: An International Journal on Nutrition, Diet and Nervous System*.2020;23(3):237-50.
26. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J Neuro Res*. 2019;97:1223–1241. <https://doi.org/10.1002/jnr.24476>.

