

### ABSTRAK

Gangguan jiwa merupakan suatu penyakit yang umum ditemukan di semua negara di seluruh dunia. Diperkirakan satu dari setiap 10 orang di dunia mengalami gangguan cemas ataupun depresi. Banyak pasien dengan depresi tidak terdiagnosis. Selain itu, hanya sekitar setengah yang akan mengalami perbaikan dengan terapi antidepresan yang ada. Psikobiotik merupakan organisme hidup yang ketika dikonsumsi dapat memberikan perbaikan kesehatan pada pasien yang menderita penyakit jiwa. Mikroorganisme dengan inang berkomunikasi melalui serangkaian signal hormonal yang disebut cross-kingdom cell-to-cell signaling. Psikobiotik ini memperbaiki hiperaktivitas aksis HPA, memperbaiki respon imunologis yang abnormal, dan mempengaruhi kadar neurotransmitter pada penderita gangguan depresif mayor. Keunggulan terapi ini dibandingkan dengan terapi antidepresan yang tersedia saat ini antara lain, konsumsi psikobiotik lebih aman dan mudah, tidak memerlukan prosedur reguler seperti penggunaan obat-obatan psikotropika, dan dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh manusia. Terapi alternatif menggunakan psikobiotik efektif dalam menangani gangguan depresif mayor.

**Kata kunci:** cross-kingdom cell-to-cell signaling

### ABSTRACT

Mental disorders is a commonly found disease around the world. It is estimated that one in every 10 people suffers from anxiety or depression disorders. Depressive patients are often underdiagnosed. In addition, only half of these patients will have improvement with the available antidepressant. Psychobiotics are living organisms that when ingested may produce health benefits in patients suffering from mental illness. Microorganisms communicate with their host through an array of hormonal signals called cross-kingdom cell-to-cell signaling. These organisms repair hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis hyperactivity, abnormal immunologic response, and change in level of neurotransmitters in mayor depressive disorder patients. The benefits of using this therapy compared to common antidepressant are consuming psychobiotic is considered healthy, doesn't need regular procedure as in using psychotropic drugs because psychobiotic is not metabolized by human body, and generally regarded as safe and well tolerated. In conclusion, psychobiotic is effective for major depressive disorder treatment.

**Keywords:** cross-kingdom cell-to-cell signaling

## 1. PENDAHULUAN

Gangguan jiwa merupakan suatu penyakit yang umum ditemukan di semua negara. Gangguan jiwa yang didominasi oleh depresi dan gangguan mood ini memiliki prevalensi yang tinggi. Diperkirakan satu dari setiap 10 orang di seluruh dunia mengalami gangguan cemas ataupun depresi.<sup>1</sup> Gangguan depresif mayor menyumbang 4,4% dari total keseluruhan beban penyakit global (*global disease burden*), suatu kontribusi yang setara dengan penyakit jantung iskemik dan diare.<sup>2</sup>

Banyak pasien dengan depresi tidak terdiagnosis dengan baik.<sup>2,3</sup> Selain itu, penderita depresi yang terdiagnosis seringkali mendapatkan pengobatan yang tidak adekuat.<sup>4</sup> Lebih jauh lagi, di antara mereka yang mengalami gangguan depresif episode ringan hingga berat, hanya sekitar setengah yang akan mengalami perbaikan dengan terapi antidepresan.<sup>2</sup> Tidak semua pasien depresi ini responsif terhadap antidepresan yang ada dan sebagian pasien menolak intervensi farmakologis.<sup>5</sup>

Gangguan depresif mayor merupakan kondisi yang sangat kompleks dan heterogen.<sup>5</sup> Pasien yang menderita gangguan depresif mayor memperlihatkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi, peningkatan stres oksidatif, perubahan fungsi pencernaan, dan penurunan status mikronutrien dan asam lemak omega-3. Stres yang merupakan faktor penting gangguan depresif mayor diketahui dapat mengubah komposisi mikroba saluran gastrointestinal, menurunkan jumlah *lactobacilli* dan *bifidobacterium*. Beberapa studi mendapatkan bahwa bakteri dalam sistem pencernaan dapat berkomunikasi dengan sistem saraf pusat, bahkan ketika belum muncul respon imun terhadap mikroba

tersebut. Probiotik memiliki potensi untuk menurunkan sitokin inflamasi sistemik, menurunkan stres oksidatif, meningkatkan status nutrisi, dan memperbaiki keseimbangan kehidupan mikroba usus.<sup>6</sup>

Sebuah studi menyatakan bahwa probiotik menawarkan pengobatan alternatif terhadap penderita depresi dan gangguan jiwa lain. Probiotik ini dinamakan psikobiotik, yaitu organisme hidup yang ketika dikonsumsi dapat memberikan perbaikan kesehatan pada pasien yang menderita penyakit jiwa. Salah satunya adalah *Bifidobacterium infantis*. Dalam sebuah studi, tikus yang depresif menunjukkan perbaikan perilaku dan peningkatan respon imun setelah mengonsumsi psikobiotik.<sup>7</sup>

Beberapa studi mengenai hubungan antara probiotik dengan perilaku menunjukkan hasil yang positif, di antaranya sukarelawan yang menerima *Lactobacillus helveticus R0052* dengan penambahan *Bifidobacterium longum* selama 30 hari mengalami penurunan tingkat stres dibanding mereka yang menerima plasebo. Studi lain yang melibatkan 124 sukarelawan dengan rerata usia 61,8 tahun memperlihatkan bahwa subyek yang mengonsumsi yoghurt yang mengandung probiotik selama 3 minggu mengalami perbaikan mood dibanding mereka yang menerima plasebo.<sup>7</sup>

Hal di atas mendukung pandangan bahwa probiotik memiliki efek psikotropik.<sup>7</sup> Oleh karena itu, penulis tertarik untuk mengkaji lebih dalam mencari hubungan antara probiotik dengan depresi serta potensi dari psikobiotik sebagai terapi alternatif terhadap pasien yang menderita gangguan depresif mayor.

## 2. BAHASAN

### 2.1 Tinjauan Pustaka

#### 2.1.1 Diagnosis dan Epidemiologi

##### Gangguan Depresif Mayor

Depresi mayor, atau disebut juga gangguan unipolar, diartikan sebagai perubahan suasana hati yang terjadi paling kurang selama dua minggu.<sup>8</sup> Bila gejala depresi mayor ini timbul berulang, maka disebut sebagai gangguan depresif mayor.<sup>4</sup> Pasien dengan depresi mayor cenderung memperlihatkan kehilangan minat terhadap segala aktivitas yang menyenangkan, sering terbangun pada pagi hari, dan cenderung memperlihatkan variasi diurnal (gejala memburuk di pagi hari).<sup>8</sup>

Diperkirakan ada 404 juta orang menderita depresi di tahun 2013. Hal ini menyebabkan depresi menempati peringkat pertama dari seluruh gangguan jiwa.<sup>1</sup> Hampir 15% dari populasi dunia pernah mengalami episode depresi mayor selama hidupnya, dan 6-8% pasien di pelayanan primer memenuhi kriteria diagnosa untuk depresi mayor.<sup>2</sup>

#### 2.1.2 Patogenesis Gangguan Depresif Mayor

Menurut Zunszain dkk, mekanisme yang berhubungan dengan patogenesis dari gangguan depresif mayor di antaranya, disfungsi aksis *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA), defisiensi monoamin, dan gangguan dari inflamasi dan/ atau neurodegeneratif. Peningkatan sekresi dan reaktivitas dari kortisol, bersama dengan gangguan inhibisi dari umpan balik merupakan abnormalitas HPA yang paling banyak didapat pada pasien gangguan depresif mayor.<sup>9</sup>

Aksis HPA merupakan suatu sistem neuroendokrin yang mengatur respons tubuh terhadap stres.<sup>10</sup> Respons ini bertujuan untuk

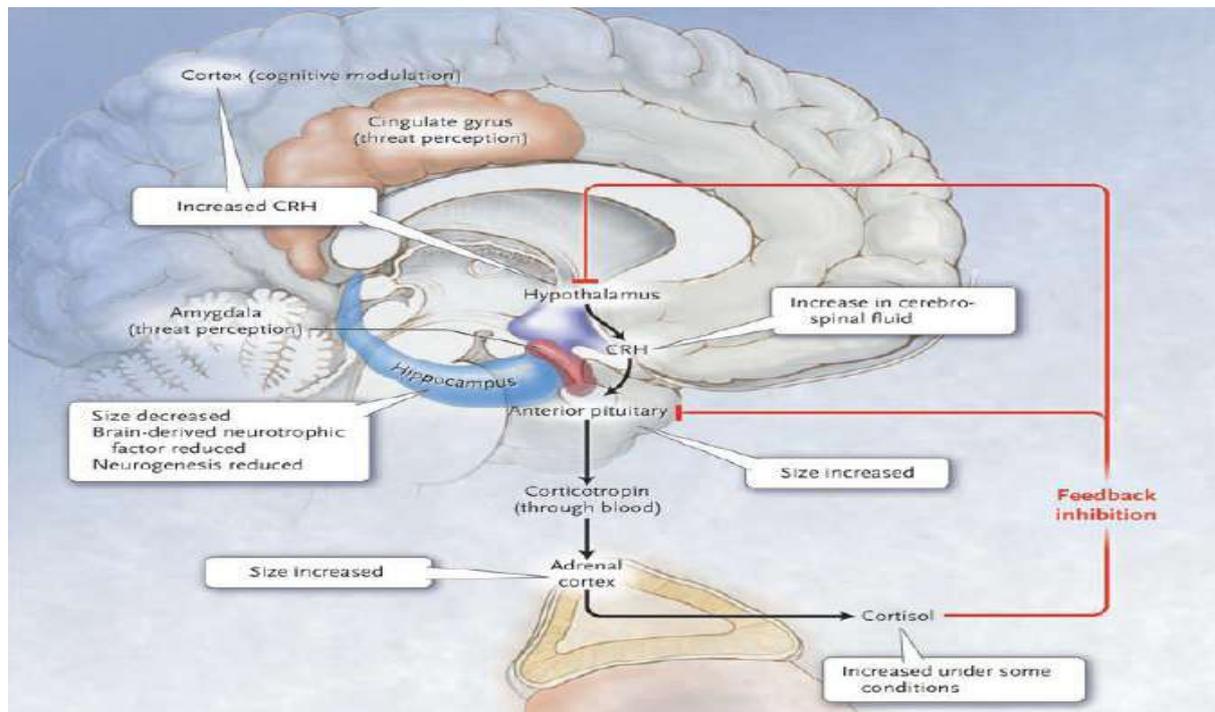
mempertahankan homeostasis, namun aktivasi sistem ini dalam waktu yang lama dapat mempunyai efek yang berbahaya terhadap tubuh manusia.<sup>1</sup> Sebagai respons terhadap stres, sistem ini akan diaktifkan dan akan berakhir pada sekresi dari kortikosteron di kelenjar adrenal.<sup>10,11,12</sup> Hipotesis disregulasi HPA atau disfungsi glukokortikoid menyebutkan bahwa depresi berhubungan dengan gangguan terhadap aksis HPA, yang berujung pada peningkatan kadar kortisol plasma.<sup>10</sup> Beberapa studi memperlihatkan bahwa aksis HPA menjadi hipereaktif pada penderita gangguan depresif mayor.<sup>13</sup>

Stres yang dialami seseorang akan dipersepsikan oleh korteks serebri, yang kemudian sinyal-sinyalnya akan diteruskan ke hipotalamus.<sup>11</sup> Sebagai respon terhadap stimulus tersebut hipotalamus (terutama di daerah eminensia median) akan menyekresikan *corticotropin releasing hormone* (CRH). Selanjutnya CRH akan merangsang kelenjar pituitari, khususnya sel-sel *corticotroph* untuk mensekresikan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) ke dalam aliran darah.<sup>12</sup> Kemudian ACTH dibawa menuju kelenjar adrenal, dimana ACTH dengan cepat akan merangsang biosintesis kortikosteroids dari kolesterol, termasuk kortisol.<sup>10,12</sup> Kortisol dalam darah akan mengaktifkan mekanisme umpan balik negatif di pituitari dan hipotalamus, menurunkan produksi CRH dan ACTH (**Gambar 1**).<sup>10,12,13,14</sup>

Kortisol merupakan hormon stres utama, dan mempengaruhi banyak jaringan di tubuh termasuk jaringan otak. Kortisol akan berdifusi ke dalam otak, untuk kemudian berikatan dengan dua macam reseptor dengan afinitas yang berbeda yaitu: reseptor tipe 1 atau reseptor mineralokortikoid (MR) dan

reseptor tipe II atau reseptor glukokortikoid (GR).<sup>12</sup> Reseptor mineralokortikoid yang ada di

hipokampus berperan dalam kontrol inhibisi terhadap aksis HPA.<sup>12</sup>



**Gambar 1.** Perubahan Aksis HPA pada Penderita Depresi<sup>11</sup>

Pada pasien dengan depresi, dapat terjadi beberapa perubahan pada aksis HPA (Gambar 1). Perubahan-perubahan ini meliputi: adanya peningkatan kadar kortisol plasma, peningkatan ukuran kelenjar pituitari anterior dan kelenjar adrenal, peningkatan kadar CRH dalam cairan serebrospinal, serta peningkatan ekspresi CRH di dalam sistem limbik.<sup>11</sup> Selain itu ditemukan juga pengecilan ukuran hipokampus, yang mungkin diakibatkan oleh berkurangnya neurogenesis oleh karena tingginya kadar kortisol dalam darah.<sup>10,11</sup>

Adanya komunikasi antara sistem endokrin, sistem imun, dan sistem saraf, mengakibatkan inflamasi dapat menghasilkan respon neuroendokrin, begitu pula sebaliknya. Oleh karena itu, hiperaktivitas aksis HPA dan inflamasi bisa dikatakan merupakan proses patofisiologi yang sama yaitu: hiperaktivitas aksis HPA, sebagai penanda aksi glukokortikoid yang tidak efektif pada jaringan

target, dan dapat mengakibatkan terakivasinya sistem imun; namun sebaliknya, inflamasi dapat menstimulasi aktivitas aksis HPA secara langsung, yaitu aksi sitokin pada otak, dan menginduksi resistensi glukokortikoid.<sup>9</sup>

### 2.1.3 Kekurangan Terapi Gangguan Depresif Mayor Terdahulu

Antidepresan digolongkan berdasarkan cara kerjanya masing-masing. Beberapa golongan antidepresan antara lain *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI), *norepinephrine reuptake inhibitor*, monoamin oksidase inhibitor (MAO-I), serta antagonis reseptor  $\alpha_2$ -adrenergik, dan antagonis 5-HT2A.

Dari penggunaan berbagai jenis antidepresan, hanya kurang dari separuh dari penderita gangguan depresif mayor ini yang mengalami perbaikan gejala.<sup>2</sup> Studi oleh Murrough dkk, memperlihatkan bahwa tingkat responsivitas terhadap antidepresan yang ada hanya sekitar 54% dan data efektivitas nyata

di dunia menunjukkan tingkat yang lebih rendah dari angka tersebut.<sup>15</sup> Studi meta-analisis oleh *Food and Drug Administration* (FDA) mendapatkan bahwa penggunaan antidepresan hanya sedikit lebih efektif dibandingkan dengan plasebo.<sup>16</sup>

#### 2.1.4 Probiotik dan Psikobiotik

Lebih dari 500 spesies bakteri hidup di dalam saluran cerna manusia dewasa. Komunitas mikroba ini tidak hanya hidup dengan damai dalam tubuh manusia, tetapi juga berperan penting dalam kesehatan manusia. Terdapat interaksi yang konstan dan kompleks antara bakteri-bakteri komensal ini, sel-sel epitel usus, dan sistem imun.<sup>17</sup> Menurut Dinan, pada saluran cerna orang dewasa terdapat kira-kira 1—2 kg bakteri yang memiliki kemampuan memproduksi ratusan bahan kimia esensial. Individu yang tidak memiliki pola hidup sehat memiliki keragaman dan variasi bakteri yang lebih sempit dibanding mereka yang sehat.<sup>7</sup>

Probiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup yang ketika dikonsumsi dengan jumlah yang cukup, dapat memberikan efek yang menguntungkan bagi kesehatan.<sup>17</sup> Probiotik terdiri dari ragi dan bakteri, terutama bakteri asam laktat. Bakteri dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, umum ditemukan pada saluran cerna manusia sehat, dan merupakan agen probiotik yang paling sering digunakan. Terdapat variasi yang signifikan dalam jumlah pada berbagai sediaan probiotik karena produksi probiotik ini belum terstandarisasi dengan baik. Sampai saat ini, dosis yang lazim dari probiotik tertentu untuk penggunaan klinis spesifik belum ditentukan.<sup>17</sup>

Diperkirakan, cara kerja dari probiotik adalah menekan pertumbuhan bakteri patogen, mencegah penempelan atau invasi

dari patogen terhadap epitel, meningkatkan fungsi mukosa, dan memodulasi respon imun manusia. Probiotik yang memperlihatkan sifat tahan asam dan garam empedu dengan tingkatan yang berbeda-beda sesuai dengan spesiesnya, mempunyai kemampuan untuk berkoloni di mukosa kolon. Probiotik tidak dimetabolisme oleh tubuh manusia.<sup>17</sup> Selain berbagai kegunaan terhadap gangguan sistem gastrointestinal,<sup>17</sup> kini banyak studi menunjukkan bahwa probiotik menawarkan pengobatan alternatif terhadap penderita depresi dan gangguan jiwa lain.<sup>7</sup> Studi preklinis menemukan bahwa depresi berhubungan dengan perubahan mikroba dalam usus.<sup>7</sup>

Psikobiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup yang ketika berada di dalam usus dalam kuantitas yang adekuat, akan menghasilkan perbaikan kondisi pada pasien yang menderita penyakit jiwa.<sup>18</sup> Sebagai salah satu kelas dari probiotik, bakteri-bakteri ini memiliki kemampuan untuk memproduksi, mengantarkan substansi neuroaktif seperti *gamma-aminobutyric acid* (GABA) dan serotonin, yang bekerja pada *brain-gut-axis*.<sup>18</sup> Namun, dari berbagai jenis probiotik yang sudah lama dikenal, hanya sedikit yang memiliki dampak pada perilaku manusia dan dikualifikasikan sebagai psikobiotik.<sup>7</sup>

Evaluasi preklinis pada hewan pengerat menggambarkan psikobiotik tertentu memiliki aktivitas antidepresan dan ansiolitik. Efek ini dimediasi oleh nervus vagus, tulang belakang, atau sistem endokrin. Bukti-bukti ilmiah menunjukkan manfaat penggunaan probiotik dalam mengurangi gejala depresi. Manfaat ini diyakini berhubungan dengan aksi antiinflamasi dan kemampuan mengurangi

aktivitas *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* dari beberapa jenis psikobiotik.<sup>18</sup>

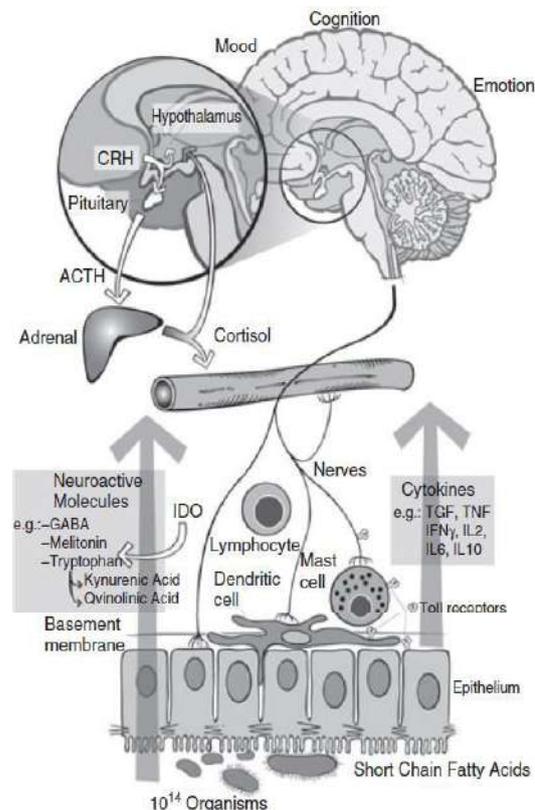
### 2.1.5 Gut-Brain Axis

*Gut-brain axis* (GBA) adalah sistem komunikasi dua arah, di mana melalui sistem ini, otak memodulasi dan memonitor fungsi sistem gastrointestinal.<sup>19</sup> Otak berkomunikasi dengan saluran pencernaan manusia melalui jalur paralel multipel, termasuk dua cabang sistem saraf otonom, aksis HPA, imunologis, dan jalur monoamin.<sup>19,20</sup> Interaksi otak-usus ini didasari oleh mekanisme saraf, endokrin, dan imunologis.<sup>19</sup> Studi dari Philip dan Cowen memberikan tinjauan komprehensif mengenai *microbe-gut-brain axis* dan mendapatkan bukti adanya aksi ansiolitik dan antidepresan dari *Bifidobacteria* dan *Lactobacilli* pada tikus dan manusia setelah dikonsumsi sebagai kultur hidup.<sup>7</sup>

Aksi stres yang dirasakan oleh otak dapat menyebabkan perubahan komposisi mikroba di dalam usus. Di lain sisi, beberapa bukti penelitian terakhir mengindikasikan bahwa bakteri dalam usus dapat mempengaruhi neurokimia otak dan perilaku.<sup>21</sup> Hal ini dapat dilihat dari kemampuan otak untuk menyadari adanya mikroba patogen meski dalam dosis subklinis karena nuklei batang otak menjadi aktif.<sup>19</sup> Komunikasi antara mikroorganisme dengan inang melalui serangkaian signal hormonal. Hal yang disebut *cross-kingdom cell-to-cell signaling* ini melibatkan molekul-molekul kecil, seperti hormon yang diproduksi oleh manusia dan bahan kimia seperti hormon yang diproduksi oleh bakteri.<sup>22</sup> Keterlibatan nukleus ini dimediasi oleh nervus vagus.<sup>19</sup>

Bakteri dalam saluran cerna memiliki kemampuan untuk mensekresikan substansi seperti serotonin, melatonin, *gamma amino*

*butyric acid* (GABA), katekolamin, histamin, dan asetilkolin yang dapat bekerja pada sistem saraf saluran cerna dari inang bakteri tersebut (**Gambar 2**). Lebih jauh lagi, mikroba mensintesis sekaligus mempengaruhi sintesis beberapa jenis gas (karbon monoksida, hidrogen sulfida, dan nitrit oksida), yang berperan dalam transmisi neurotransmitter pada sistem saraf perifer dan pusat. Di lain sisi, sistem saraf saluran cerna diperkirakan memiliki peran dalam presentasi mikroba kepada sistem imun melalui plak peyer dan sel-sel dendritik.<sup>19</sup> Oleh karena itu, otak dan bakteri komensal saling berhubungan satu sama lain. Hal ini diperkirakan bagian dari homeostasis yang mempertahankan tidak hanya stabilitas dari mikroba dalam usus, tetapi juga berpotensi memodulasi fungsi otak dan perilaku manusia.<sup>19</sup>



**Gambar 2.** Mekanisme Dasar Interaksi Mikroba-otak dengan Sistem Saraf.<sup>19</sup>

Studi terbaru menunjukkan bahwa penanganan tikus-tikus dengan *Bifidobacterium* menyebabkan perubahan kadar dopamin. Selain itu, tikus-tikus ini menampilkan peningkatan bermakna konsentrasi serotonin prekursor triptofan dalam plasma dan degradasi produk asam *kynureic* dibanding kontrol. *Lactobacilli* memperlihatkan peningkatan aktivitas *indoleamine 2,3 dioxygenase* (IDO), enzim yang terlibat dalam katabolisme triptofan dan pembentukan senyawa neuroaktif asam *kynureic* dan *quinolinic* (**Gambar 2**).<sup>19</sup>

#### 2.1.6 Mekanisme Kerja Psikobiotik terhadap Gangguan Depresif Mayor

Efek menguntungkan dari probiotik terhadap kecemasan dan depresi dapat dijelaskan dengan *competitive exclusion* dari patogen yang mengganggu, menurunkan sitokin pro-inflamasi dan komunikasi dengan sistem saraf pusat lewat serat saraf sensoris nervus vagus yang nantinya mengarah pada perubahan kadar neurotransmitter dan fungsinya.<sup>23,24,25</sup>

Pemberian probiotik dalam berbagai studi yang telah dilakukan memperlihatkan peran probiotik sebagai agen *anxiolytic*. Sebagai contoh, pemberian kombinasi *Lactobacillus helveticus* R0052 dan *Bifidobacterium longum* R0175 menunjukan adanya aktivitas *anxiolytic* pada tikus.<sup>26</sup> Lebih lanjut, suatu formulasi probiotik yang terdiri dari kombinasi *Lactobacillus helveticus* R0052 dan *Bifidobacterium longum* selama 30 hari menyebabkan penurunan tingkat stres pada tikus, dibanding mereka yang menerima plasebo. Selain itu, mereka juga mengalami penurunan kortisol bebas dalam urin secara signifikan.<sup>7</sup>

Beberapa studi terakhir melaporkan bahwa *chronic treatment* dengan probiotik *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) lebih dari 28 hari menghasilkan hewan coba dengan kadar rendah dari *stress-induced corticosterone* dan mengurangi *depressive behaviour* pada *forced swim test*. Pada hewan coba yang diberikan *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) menunjukkan perubahan pada mRNA GABA<sub>B1b</sub> di otak dengan peningkatan ekspresi di bagian korteks dan menurunkan ekspresi di *hippocampus*, amigdala, dan lokus coeruleus bersamaan dengan menurunnya ekspresi mRNA GABA<sub>Aα2</sub> di *hippocampus*.<sup>27</sup> Selain itu, *L. rhamnosus* R0011 dan *L. Helveticus* R0052 memperbaiki mRNA dalam otak tikus yang mengalami perubahan setelah infeksi kronis yang disebabkan oleh *Helicobacter pylori*.<sup>19</sup>

*Bifidobacterium longum* adalah bakteri Gram positif yang terdapat pada saluran gastrointestinal manusia.<sup>28</sup> Walaupun *Bifidobacterium longum* dimasukkan sebagai flora normal pada pencernaan manusia, ternyata bukan merupakan bakteri yang signifikan ada di saluran gastrointestinal pada orang dewasa sehingga perlu tambahan jumlah yang adekuat dari bakteri ini untuk mendapatkan efek menguntungkan dari probiotik ini. Selain itu, kemampuan bakteri ini untuk memproduksi asam laktat dapat mencegah bertumbuhnya organisme patogen lainnya yang merugikan.<sup>29</sup>

Strain *Bifidobacterium* yang lain yaitu *Bifidobacterium infantis* yang merupakan bakteri yang paling banyak terdapat dalam usus bayi dan sering digunakan sebagai probiotik, dapat memperbaiki aksis HPA yang hiperaktif pada tikus yang mengalami gangguan depresif. Lebih jauh lagi, probiotik ini menyebabkan penurunan konten

noradrenalin pada batang otak, peningkatan pelepasan interleukin (IL)-6 perifer dan peningkatan kadar mRNA *corticotropine releasing factor* pada amigdala. Pemberian *B. infantis* memberikan efek perbaikan defisit perilaku dan kemampuan berenang pada tikus yang mengalami depresi dan perbaikan respon imun. Penemuan ini mendemonstrasikan pengaruh *bifidobacterium* pada fungsi neuron dan memperlihatkan peran probiotik sebagai terapeutik yang lebih luas dari yang sudah diketahui.<sup>30</sup>

Keterlibatan proses inflamasi terhadap emosi ditunjukkan dengan ditemukannya hubungan antara depresi dengan elevasi dari IL-6, *tumor necrosis factor* (TNF) dan *C-reactive protein*.<sup>31</sup> Injeksi sitokin-sitokin tersebut ke dalam tubuh ternyata menginduksi terjadinya gejala depresi<sup>32,33</sup>, dan pencegahannya dilakukan dengan pemberian antidepresan.<sup>34</sup> Hal ini memperlihatkan bahwa antidepresan dapat menghasilkan IL-10 yang dapat menekan inflamasi dan depresi.<sup>35</sup> Strain *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* melemahkan respons inflamasi atau juga menginduksi produksi IL-10 pada tikus.<sup>36,37,38</sup> Berdasarkan penemuan ini, kedua bakteri yaitu *Lactobacillus rhamnosus* R0052 dan *Bifidobacterium longum* R0175 memperlihatkan efek anti inflamasi pada sel manusia.<sup>39</sup> Dengan demikian, bakteri dapat digunakan untuk mempengaruhi mood pada pasien dengan *inflammatory chemicals* yang meningkat.<sup>6</sup>

### 2.1.7 Keunggulan dan Kekurangan Psikobiotik

Secara umum, konsumsi psikobiotik menyehatkan tubuh manusia. Di samping itu, perkembangan dan aplikasi psikobiotik ini dinilai lebih mudah daripada penggunaan obat-

obatan. Selain itu, penggunaan psikobiotik kemungkinan tidak memerlukan prosedur reguler seperti penggunaan obat-obatan psikotropika.<sup>7</sup> Probiotik dianggap aman dikonsumsi dan dapat ditoleransi oleh tubuh dengan baik. Namun, beberapa jenis probiotik dikontraindikasikan pada pasien yang menderita defisiensi sistem imun atau sedang menderita penyakit yang parah, di mana terhadap pasien-pasien ini probiotik dilaporkan dapat menyebabkan bakteremia dan fungaemia.<sup>17</sup>

### 2.2 Analisis

Probiotik yang termasuk psikobiotik antara lain *Bifidobacterium infantis*, *B. longum* R0175, *Lactobacillus helveticus* R0052, *L. rhamnosus* (JB-1), *L. rhamnosus* R0052. Cara kerja psikobiotik ini di antaranya adalah memperbaiki hiperaktivitas aksis HPA, memperbaiki respon imunologis yang abnormal, dan perubahan kadar neurotransmitter pada penderita gangguan depresif mayor.

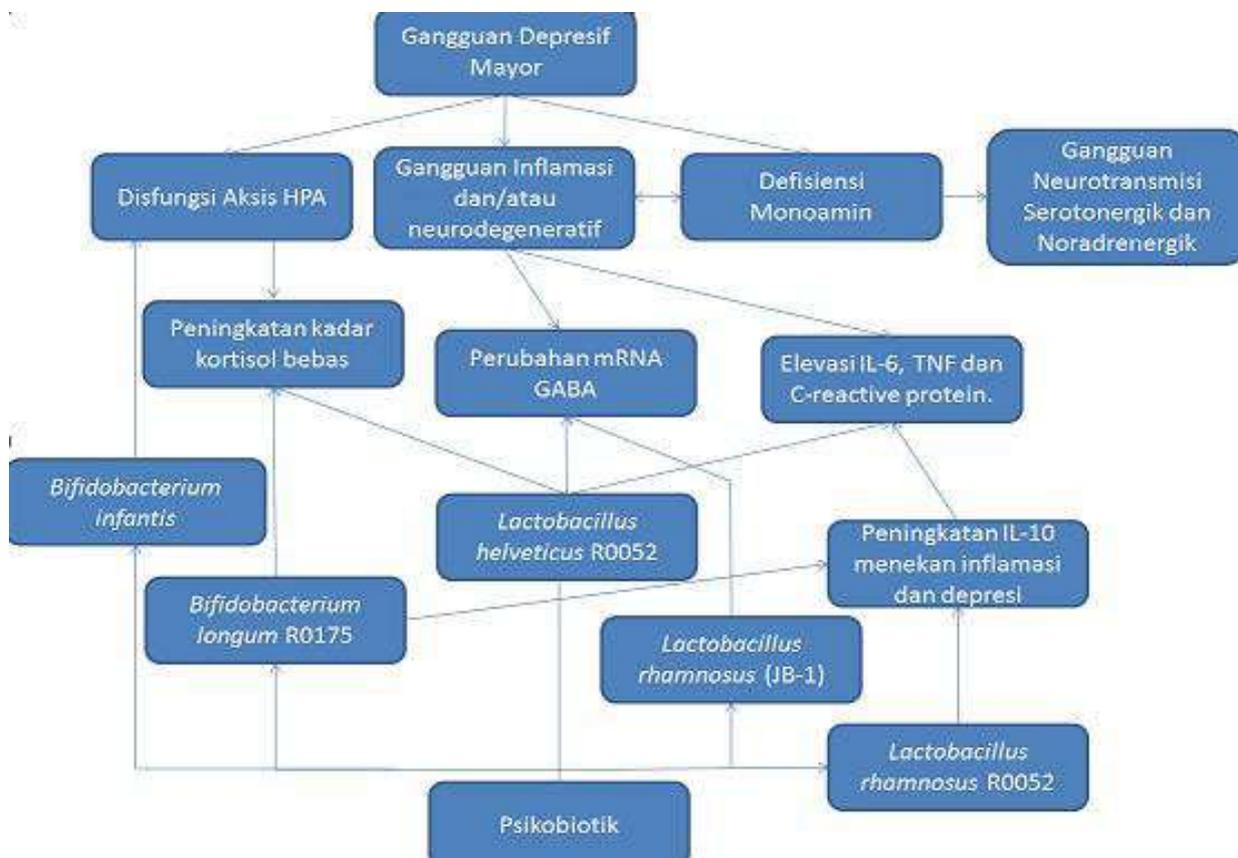
Seperti yang telah diketahui, psikobiotik memiliki potensi sebagai terapi alternatif pada penderita gangguan depresif mayor. Terapi ini mempunyai tiga keuntungan dibanding terapi dengan antidepresan yang sudah ada. Pertama adalah penggunaan psikobiotik, perkembangan, dan aplikasi psikobiotik dinilai lebih mudah. Keuntungan kedua, penggunaan psikobiotik tidak memerlukan prosedur reguler seperti penggunaan obat-obatan psikotropika karena psikobiotik tidak dimetabolisme oleh tubuh. Ketiga, psikobiotik merupakan bagian dari probiotik yang tergolong aman dikonsumsi dan dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh manusia. Selain itu, psikobiotik dapat tersedia dalam berbagai bentuk yang praktis atau

bahkan menarik, diantaranya, kapsul, bubuk, susu terfermentasi, atau yoghurt.

Beberapa jenis probiotik dikontraindikasikan pada pasien yang menderita defisiensi sistem imun atau sedang menderita penyakit yang parah karena dapat menyebabkan bakteremia dan fungaemia. Kelemahan lain dari psikobiotik, sampai saat ini, belum ditemukan dosis yang lazim dari psikobiotik tertentu untuk penggunaan klinis

spesifik. Selain itu, menurut studi lapangan peneliti, belum tersedia psikobiotik yang sudah terbukti bermanfaat terhadap gangguan depresif mayor yang beredar di pasaran Indonesia. Saat ini baru tersedia di pasaran antara lain *Bifidobacterium* BB12, *Bifidobacterium* tanpa diketahui spesiesnya, *Lactobacillus bulgarius*, *L. acidophilus*, *L. casei strain Shirota*.

### 2.3 Sintesis



Gambar 3. Skema Sintesis

### 3. SIMPULAN

Dari hasil pembahasan, bisa disimpulkan bahwa terapi alternatif dengan menggunakan psikobiotik efektif dalam menangani gangguan depresif mayor. Secara sederhana, terapi ini memperbaiki hiperaktivitas aksis HPA, memperbaiki respon imunologis yang

abnormal, dan perubahan kadar neurotransmitter pada penderita gangguan depresif mayor.

Psikobiotik mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan dengan terapi antidepresan yang tersedia saat ini. Keuntungan psikobiotik diantaranya lebih

mudah dan aman dikonsumsi, tidak memerlukan prosedur reguler seperti penggunaan obat-obatan psikotropika karena psikobiotik tidak dimetabolisme oleh tubuh, dan dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh manusia. Selain itu, psikobiotik dapat tersedia dalam berbagai bentuk yang praktis atau bahkan menarik, di antaranya, kapsul, bubuk, susu terfermentasi, atau yoghurt.

#### 4. SARAN

Berdasarkan pembahasan yang telah dipaparkan, karena belum tersedia di pasaran Indonesia, penulis menyarankan perlu dilakukan kultur terhadap probiotik *Bifidobacterium infantis*, *B. longum* R0175, *Lactobacillus helveticus* R0052, *L. rhamnosus* (JB-1), *L. rhamnosus* R0052 kemudian dikemas dalam bentuk yang praktis dan menarik. Terapi ini sebaiknya mulai diterapkan di Indonesia karena selain menarik dan aman, psikobiotik sudah terbukti efektif dalam mengobati gangguan depresif mayor.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Layard R, Chisholm D, Patel V, Saxena S. Mental illness and unhappiness. London: Centre for Economic Performance; 2013.
2. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005;353(17):1819-34.
3. Lyness JM. Psychiatric disorder in medical practice. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's cecil medicine*. 24<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008.
4. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine H, dkk. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorder; findings from the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet* [serial online] 2013 [cited 2013 Dec 3]. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61611-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61611-6).
5. Dinan TG, Quigley EM. Probiotics in the Treatment of Depression: Science or Fiction?. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:1023-25.
6. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical Hypotheses* 2005;64:533-38.
7. Brausser D. Probiotics a Potential Treatment for Mental Illness. *Medscape Medical News: Psychiatry* [serial online] 2013 [Cited 2013 Dec 1] Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/814672>.
8. Reus VI. Mental disorders. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principal of internal medicine*. 17<sup>th</sup> ed. New York; McGraw-Hill Medical Publishing; 2008.
9. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:722-729.
10. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Möller-Leimkühler AM, Giupponi G, Girardi P, Tatarelli R, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonin abnormalities: a selective overview for the implications of suicide prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260:583-600.



11. Belmaker RH, Agam G. Mechanism of disease: major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008;358(1):55-68.
12. Andreatini R. Depression and the hypothalamic-pituitary-adrenal increasing the scope. *Acta Neuropsychiatrica* 2012;24:1-3.
13. Falkai P, Malchow B, Schmitt A. Neurobiological background of affective disorder. In: Schoepf D, editor. *Psychiatric disorders – new frontiers in affective disorder*. Croatia; Intech: 2013.
14. Palazidou E. The neurobiology of depression. *Br Med Bull* 2012;101:127-145.
15. Murrough JW, Charney DS. Is There Anything Really Novel on the Antidepressant Horizon? *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:643-49.
16. Piggot HE, Levethal AM, Alter GS, Boren JJ. Efficacy and Effectiveness of Antidepressants: Current Status of Research. *Psychother Psychosom* 2010;79:267-79.
17. Pham M, Lemberg DA, Day AS. Probiotics: sorting the evidence from the myths. *Med J Aust* 2008;188:304-8.
18. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013;74:720-26.
19. Bienenstock J, Collins S. 99<sup>th</sup> Dahlem Conference on Infection, Inflammatory and Chronic Inflammatory Disorders: Psychoneuroimmunology and the intestinal microbiota: clinical observations and basic mechanisms. *The journal of translational immunology*. 2010;60: 85-91.
20. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews: Neurosciences* 2011;12:453-466.
21. Scott LV, Clarke G, Dinan TG. The Brain-Gut Axis: A Target for treating Stress-Related Disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2013;28:90-99
22. Hughes DT, Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nature Reviews Microbiology* 2008;6:111-120.
23. Yan F & Polk DB (2002) Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 277;50959–65.
24. Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;38;165–72.
25. Ramiah K, van Reenen CA & Dicks LM. Surface-bound proteins of *Lactobacillus plantarum* 423 that contribute to adhesion of Caco-2 cells and their role in competitive exclusion and displacement of *Clostridium sporogenes* and *Enterococcus faecalis*. *Res Microbiol* 2008;159;470–5.
26. Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., Javelot H., Desor D., Nejd A., et al. . Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011;105;755–64.
27. Bravo J. A., Forsythe P., Chew M. V., Escaravage E., Savignac H. M., Dinan T. G., Bienenstock J., Cryan J. F. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional

- behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108(38);16050-55.
28. Schell MA, Karmirantzou M, Snel B, Vilanova D, Berger B, Pessi, et al. The genome sequence by *Bifidobacterium longum* reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99(22);14422-27.
  29. Yuan J, Zhu LL, X Li, T Zhang, Y, Ying T, Wang B, et al. A Proteome Reference Map and Proteomic Analysis of *Bifidobacterium longum* NCC2705. *Molecular & Cellular Proteomics* 2006;5(6):1105–18
  30. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010;170:1179–88.
  31. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2522–30.
  32. Capuron L, Neutrauer G, Musselman DL, et al. Interferon- alpha-induced changes in tryptophan metabolism. Relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54;906-14
  33. Hauser P, Khosla J, Aurora H, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon- induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002;7;942–947.
  34. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344;961–966.
  35. Maes M. The immunoregulatory effects of antidepressants. *Hum Psychopharmacol* 2001;16;95–103.
  36. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008;43;164-74.
  37. Duncker SC, Wang L, Hols P, et al. The D-alanine content of lipoteichoic acid is crucial for *Lactobacillus plantarum*-mediated protection from visceral pain perception in a rat colorectal distension model. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20;843–50.
  38. Karimi K, Inman MD, Bienenstock J, et al. *Lactobacillus reuteri*-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179;186–93.
  39. Wallace TD, Bradley S, Buckley ND, et al. Interactions of lactic acid bacteria with human intestinal epithelial cells: effects on cytokine production. *J Food Prot* 2003;66;466–72.