

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP TINGKAT KECEMASAN:  
A SCOPING REVIEW**

**Karya Tulis Ilmiah  
*Scoping Review***

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat  
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran  
Program Sarjana**



**oleh:**

**Hosea Jona Yuliada  
18711157**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2022**

**THE EFFECT OF PROBIOTICS ON ANXIETY LEVEL:  
A SCOPING REVIEW**

**Scientific Writing**

**Scoping Review**

**as a Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine**

**Undergraduate Program in Medicine**



**by:**

**Hosea Jona Yuliada  
18711157**

**FACULTY OF MEDICINE  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2022**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP TINGKAT KECEMASAN:  
A SCOPING REVIEW**

**Karya Tulis Ilmiah**

**Scoping Review**

**Disusun dan diajukan oleh:**

**Hosea Jona Yuliada**

**18711157**

**Telah diseminarkan tanggal: 25 November 2022  
dan telah disetujui oleh:**

**Penguji**

**Pembimbing**



**Dr. dr. Ety Sari Handayani, M.Kes.**  
**NIK. 097110415**



**dr. Irena Agustiningtyas M.Sc.**  
**NIK. 097110404**

**Ketua Program Studi Kedokteran**

**Program Sarjana**



**dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes.**  
**NIK. 017110413**

**Disahkan  
Dekan**



**Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes.**  
**NIK. 017110409**

## HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI

*Bismillahirrahmanirrahiim*

Yang bertandatangan di bawah ini, saya

Nama : Hosea Jona Yuliada  
NIM : 18711157  
Judul KTI : PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP  
TINGKAT KECEMASAN: A SCOPING REVIEW  
Dosen Pembimbing : dr. Irena Agustiningtyas M.Sc.

Dengan ini menyatakan bahwa,

- Memberi ijin** kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repositori UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).
- Memberi ijin** kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repositori UII berupa abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Dengan pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

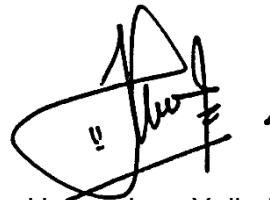
Yogyakarta, 7 Desember 2022

Pembimbing



dr. Irena Agustiningtyas M.Sc.  
NIK. 097110404

Yang Menyatakan



Hosea Jona Yuliada  
NIM. 18711157

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL (Bahasa Indonesia) .....	ii
HALAMAN JUDUL (Bahasa Inggris) .....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI .....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL .....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR LAMPIRAN .....	viii
HALAMAN PERNYATAAN .....	ix
KATA PENGANTAR .....	x
INTISARI .....	xii
<i>ABSTRACT</i> .....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN.....	14
1.1. Latar Belakang Masalah .....	14
1.2. Rumusan Masalah .....	20
1.3. Tujuan Penelitian.....	20
1.3.1. Tujuan Umum.....	20
1.3.2. Tujuan Khusus .....	20
1.4. Manfaat Penelitian.....	20
1.4.1. Bagi Peneliti .....	20
1.4.2. Bagi Ilmu Pengetahuan.....	20
1.4.3. Bagi Masyarakat.....	20
1.4.4. Bagi Institusi .....	21
BAB II. METODE PENELITIAN .....	22
2.1. Kriteria Artikel .....	22
2.2. Sumber Informasi .....	23
2.3. Strategi Pencarian.....	23
2.4. Proses Seleksi Artikel .....	24
2.5. Ekstraksi Data .....	26
2.6. Item Data .....	27
BAB III. HASIL.....	28
3.1. Hasil Seleksi Sumber Bukti .....	28
3.2. Karakteristik Sumber Bukti.....	30
3.3. Hasil dari Setiap Sumber Bukti .....	38
3.3.1. Penelitian terhadap Probiotik .....	38
3.3.2. Penelitian Hubungan antara Probiotik dengan Tingkat Kecemasan .....	39
3.4. Sintesis Hasil .....	44
BAB IV. PEMBAHASAN .....	45
4.1. Temuan Hasil .....	45
4.1.1. Jenis Strain dan Metode Intervensi Probiotik .....	45
4.1.2. Pengaruh Probiotik terhadap Tingkat Kecemasan.....	46
4.2. Keterbatasan .....	48
4.3. Implikasi.....	48
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN.....	49
5.1. Simpulan.....	49
5.2. Saran .....	49
DAFTAR PUSTAKA .....	50
LAMPIRAN .....	54

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. <i>Population, Concept, and Context</i> (PCC) .....	22
Tabel 2. <i>Database</i> Ilmiah Elektronik.....	23
Tabel 3. Strategi Pencarian Artikel Jurnal pada <i>Database</i> .....	24
Tabel 4. Ekstraksi Data Menggunakan <i>Software Microsoft Office Excel</i> .....	27
Tabel 5. Item Data Menggunakan <i>Software Microsoft Office Excel</i> .....	27
Tabel 6. Karakteristik Sumber Bukti .....	31
Tabel 7. Rangkuman Hasil dari Setiap Sumber Bukti .....	42

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Alur Seleksi Artikel Jurnal PRISMA-ScR .....	26
Gambar 2. Hasil Seleksi Artikel Jurnal .....	29
Gambar 3. Distribusi Asal Publikasi Artikel Jurnal Inklusi.....	30
Gambar 4. Subjek Penelitian .....	30
Gambar 5. Jenis Strain Probiotik .....	38
Gambar 6. Modalitas Administrasi Probiotik .....	38
Gambar 7. Metode Penilaian Tingkat Kecemasan.....	41

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Proses Pecarian Artikel Jurnal Pada <i>Database</i> .....	54
Lampiran 2. Artikel Jurnal Inklusi yang dianalisis.....	56

## HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 7 Desember 2022



Hosea Jona Yuliada  
NIM. 18711157

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrohmanirrohim,*

*Assalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh,*

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah (KTI) yang berjudul "**Pengaruh Pemberian Probiotik terhadap Tingkat Kecemasan: A Scoping Review**" untuk memenuhi sebagian syarat memperoleh gelar sarjana Strata Satu (S1) Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Salawat dan salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW karena beliau adalah pemberi syafaat kepada seluruh umat di yaumul qiyamah kelak.

Penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak terlepas dari doa, dukungan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak sehingga penulis dapat melewati seluruh proses penelitian hingga penyusunan karya tulis ilmiah ini selesai. Pada kesempatan ini, izinkan penulis untuk mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ayahanda tercinta Almarhum Tujo yang telah menjadi ayah terbaik di dunia. Terima kasih atas doa, kasih sayang, pengorbanan, kerja keras, dukungan materil dan non-materil, serta segala hal yang sudah almarhum berikan selama ini. Semoga almarhum selalu dalam lindungan Allah SWT dan khusnul khotimah. *Aamiin*.
2. Ibunda tercinta Erna Susilowati, adik penulis Alvito Jonadhan dan Rafa Jona Hamizan yang selalu memberikan doa, kasih sayang, dan segala bentuk dukungan untuk penulis, serta selalu menemani dan sabar dalam menghadapi pasang-surut penulis selama masa perkuliahan ini.
3. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
4. dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
5. dr. Diani Puspa Wijaya M.Med.Ed. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan motivasi selama masa perkuliahan.
6. dr. Irena Agustiningtyas M.Sc. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan bantuan, dukungan, dan kesabarannya dalam membimbing penulis serta memberikan masukan selama proses penelitian hingga penyusunan karya tulis ilmiah ini selesai.
7. Dr. dr. Ety Sari Handayani, M.Kes. selaku Dosen Penguji yang telah sabar memberikan masukan dan perbaikan selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
8. Ibu Tri Nur Aini selaku Staf KTI Divisi Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang telah memberikan arahan, bantuan, dan bimbingan selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
9. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah sepenuh hati membimbing dan memberikan ilmu selama proses perkuliahan.
10. Chaesa Gyanovlia, Fadila Natasya Tahir, Farikha Nurfachreza, dan Lathifah Hurul 'Aini yang selalu memberikan semangat, bantuan, dan segala bentuk dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
11. Seluruh teman-teman Inxafar Angkatan 2018 yang selalu memberikan dukungan dan membantu penulis selama masa perkuliahan.

12. Semua pihak yang telah terlibat dalam seluruh proses penelitian hingga penyusunan karya tulis ilmiah ini selesai yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan karya tulis Ilmiah ini masih terdapat banyak kekurangan dan keterbatasan sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran dari berbagai pihak. Penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat memberikan banyak manfaat bagi penulis, pembaca, dan bagi ilmu pengetahuan kedepannya. *Aamiin.*

*Wassalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh.*

Yogyakarta, 7 Desember 2022



Hosea Jona Yuliada  
NIM. 18711157

## PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP TINGKAT KECEMASAN: A SCOPING REVIEW

Hosea Jona Yuliada<sup>1</sup>, Irena Agustiningtyas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

Email: [18711157@students.uii.ac.id](mailto:18711157@students.uii.ac.id)

### INTISARI

**Latar Belakang:** Mikrobiota gastrointestinal (GI) mempengaruhi fungsi otak melalui mekanisme *microbiota-gut-brain axis* sehingga terapi yang menargetkan mikrobiota GI seperti pemberian probiotik pada uji klinis memiliki potensi untuk mempengaruhi kesehatan jiwa yaitu menurunkan tingkat kecemasan.

**Tujuan:** Memetakan hasil penelitian terdahulu terkait pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas.

**Metode:** Penelusuran artikel yang dipublikasikan pada tahun 2021 hingga 2022 melalui database *PubMed*, *ScienceDirect*, *SpringerLink*, *Taylor & Francis Online*, dan *Emerald Insight*, menggunakan kombinasi kata kunci “probiotic” OR “*Lactobacillus*” OR “*Bifidobacterium*” AND “anxiety disorder” OR “neurotic anxiety”. Proses seleksi artikel mengacu pada PRISMA-ScR.

**Hasil:** Dari 380 artikel yang ditemukan, terdapat 7 *original article* yang memenuhi kriteria penelitian ini. Seluruh artikel inklusi merupakan penelitian RCT dengan target populasi orang sehat (71.4%) dan pasien dengan gangguan cemas (28.1%). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian probiotik terbukti signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan pada pasien dengan gangguan cemas, sedangkan pada orang sehat pemberian probiotik tidak signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan.

**Kesimpulan:** Pemberian strain probiotik dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* melalui berbagai metode intervensi dapat menjadi terapi adjuvan untuk pasien dengan gangguan cemas. Mekanisme *microbiota-gut-brain axis* mendasari pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan. Terdapat berbagai macam kuesioner penilaian tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas.

**Kata Kunci:** probiotik, *Lactobacillus sp*, *Bifidobacterium sp*, tingkat kecemasan, gangguan cemas.

## THE EFFECT OF PROBIOTICS ON ANXIETY LEVEL : A SCOPING REVIEW

Hosea Jona Yuliada<sup>1</sup>, Irena Agustiningtyas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student of the Faculty of Medicine Universitas Islam Indonesia

<sup>2</sup>Departement of Microbiology Faculty of Medicine Universitas Islam Indonesia

Email: [18711157@students.uii.ac.id](mailto:18711157@students.uii.ac.id)

### ABSTRACT

**Background:** The gastrointestinal (GI) microbiota impacts on brain function via the microbiota-gut-brain axis mechanism thus therapeutics targeting the GI microbiota such as probiotics intervention in clinical trials have the potential for improving mental health by reducing anxiety levels.

**Objectives:** To summarize the results of previous studies related the effect of probiotic intervention on anxiety levels in healthy people and patients with anxiety disorders.

**Methods:** Searches for articles through the databases PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, Taylor & Francis Online, and Emerald Insight, using the keyword combination "probiotic" OR "Lactobacillus" OR "Bifidobacterium" AND "anxiety disorder" OR "neurotic anxiety". The article selection process refers to PRISMA-ScR.

**Results:** Of the 380 articles found, there were 7 original articles that met the criteria of this study. All inclusion articles were RCT studies with the target population of healthy people (71.4%) and patients with anxiety disorders (28.1%). The results of this study showed that probiotic administration was significant in reducing anxiety levels in patients with anxiety disorders, while in healthy people probiotic administration was not significant in reducing anxiety levels.

**Conclusion:** The administration of probiotic strains from the genus *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* through various intervention methods can be an adjuvant therapy for patients with anxiety disorders. The microbiota-gut-brain axis mechanism underlies the effect of probiotic administration on anxiety levels. There are various questionnaires for assessing anxiety levels in healthy people and patients with anxiety disorders.

**Keywords:** probiotics, *Lactobacillus* sp, *Bifidobacterium* sp, anxiety levels, anxiety disorders.

## **BAB I. PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang Masalah**

Gangguan cemas atau gangguan ansietas merupakan salah satu kondisi gangguan jiwa yang masih umum terjadi di dunia dan memiliki dampak yang besar dalam berbagai aspek kehidupan. Bahkan, dapat meningkatkan risiko mortalitas (Li *et al.*, 2022). Saat ini, diperkirakan jumlah penderita gangguan jiwa di dunia sekitar 450 juta jiwa (InfoDATIN, 2019). Berdasarkan studi epidemiologi diperkirakan jumlah pasien yang terdiagnosis gangguan cemas secara global meningkat dari 31,14 juta jiwa pada tahun 1990 menjadi 45,82 juta jiwa pada tahun 2019 dan lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria, serta dapat terjadi pada semua kelompok usia (Bendelow & Michaelis, 2015; Li *et al.*, 2022). Di Indonesia, gangguan cemas berada di posisi kedua setelah gangguan depresi sebagai kontributor beban penyakit (*Disability Adjusted Life Year* atau DALYs) yang dilihat dari penyebab kecacatan (*Years Lived with Disability* atau YLDs) pada tahun 1990 hingga tahun 2017 (InfoDATIN, 2019). Terlebih lagi, belum ada data yang menunjukkan perubahan tingkat prevalensi gangguan cemas dalam beberapa tahun terakhir. Bahkan, gangguan cemas dianggap sebagai ciri khas zaman modern saat ini (Bendelow & Michaelis, 2015; Li *et al.*, 2022).

Tingginya tingkat prevalensi gangguan jiwa disebabkan oleh berbagai macam aspek, seperti aspek sosial dan aspek budaya. Masih banyak individu yang enggan melakukan pemeriksaan kesehatan jiwa atau individu tersebut tidak mengetahui bahwa dirinya memiliki gejala gangguan jiwa sehingga tidak dapat segera teridentifikasi. Pasien dengan gangguan cemas seringkali menjalani pengobatan rawat jalan sehingga mungkin pasien kurang mendapatkan perhatian dan pengawasan oleh psikiater (Bendelow dan Michaelis (2015). Di Indonesia, banyak masyarakat yang mempercayai bahwa gangguan jiwa disebabkan oleh hal-hal yang tidak rasional atau supranatural sehingga masyarakat menanganinya dengan cara non medis (ahli spiritual). Masyarakat juga cenderung masih menganggap bahwa gangguan jiwa merupakan suatu aib keluarga dan apabila salah satu anggota keluarganya menderita gangguan jiwa seringkali penderita disembunyikan dan dikucilkan. Hal ini juga menyebabkan proses pengobatan medis tidak dapat segera dilakukan (InfoDATIN, 2019).

Cemas merupakan suatu hal yang normal dan bahkan sangat diperlukan. Karena, dengan adanya rasa cemas, manusia dapat bertindak akibat adanya suatu kekhawatiran sehingga dapat terhindar dari situasi yang membahayakan. Cemas adalah rasa takut pada situasi tertentu yang terjadi beberapa kali dalam kurun waktu yang singkat tanpa mengakibatkan timbulnya masalah yang berarti (Rector *et al.*, 2016). Sedangkan, gangguan cemas atau gangguan ansietas didefinisikan sebagai keadaan tegang berlebih ditandai adanya respon ansietas berupa perasaan khawatir, tidak menentu, atau takut yang sering kali muncul tanpa berkaitan dengan ancaman yang nyata (Maramis dan Maramis (2009). Gangguan cemas dapat ditandai dengan adanya perubahan pada sistem fungsi tubuh yang terjadi secara menetap atau terus-menerus dalam kurun waktu yang lama sehingga menyebabkan adanya penderitaan dan hambatan yang mempengaruhi kelangsungan hidup seseorang (Rector *et al.*, 2016).

Terdapat berbagai macam penggolongan atau klasifikasi gangguan cemas. Menurut Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa di Indonesia III (PPDGJ III) gangguan cemas diklasifikasikan menjadi gangguan ansietas fobik dan gangguan ansietas lainnya. Gangguan ansietas fobik terdiri dari agorafobia dengan atau tanpa gangguan panik, fobia sosial, dan fobia khas (terisolasi). Gangguan ansietas lainnya terdiri dari gangguan panik (ansietas paroksismal episodik), gangguan ansietas menyeluruh, dan gangguan ansietas campuran, yaitu gangguan ansietas dan depresif (Depkes RI, 1993). Sedangkan, menurut *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder V* (DSM V) gangguan cemas diklasifikasikan menjadi *Separation Anxiety Disorder* (SAD), *selective mutism*, fobia sosial, gangguan panik, agorafobia, gangguan ansietas menyeluruh, dan gangguan cemas karena kondisi medis lainnya (APA, 2013). Gangguan cemas yang muncul seringkali komorbid dengan gangguan jiwa dan gangguan fisik lainnya terutama dalam kondisi kronis (Bendelow & Michaelis, 2015; Le Morvan de Sequeira *et al.*, 2022).

Agorafobia adalah serangan kecemasan yang muncul akibat rasa takut akan ruang terbuka, orang banyak, dan kesulitan untuk segera menyingkir ke tempat yang aman di mana jenis gangguan cemas ini dapat tanpa atau disertai dengan gangguan panik. Fobia sosial adalah gangguan cemas yang menjurus kepada penghindaran terhadap situasi sosial di luar lingkungan keluarga, sedangkan fobia khas (terisolasi) adalah gangguan cemas yang terbatas pada

situasi yang spesifik. Gangguan panik (ansietas paroksismal episodik) adalah adanya serangan kecemasan berat yang terjadi secara berulang dan tidak terbatas pada situasi tertentu. Gangguan ansietas menyeluruh adalah gangguan cemas yang bersifat menyeluruh dan menetap. Gangguan ansietas campuran, yaitu gangguan ansietas dan depresif merupakan jenis gangguan cemas yang ditandai dengan adanya gejala ansietas maupun depresi yang tidak menunjukkan serangkaian gejala berat untuk dapat menegakkan diagnosis tersendiri (Depkes RI, 1993). *Separation Anxiety Disorder* (SAD) adalah adanya serangan kecemasan yang berkaitan dengan takut berpisah atau jauh dari suatu hal atau sosok figur yang dianggap sangat penting. *Selective mutism* adalah adanya serangan kecemasan yang ditandai dengan kesulitan berbicara saat bertemu dengan individu lain dalam interaksi sosial. Gangguan cemas karena kondisi medis lainnya merupakan gangguan cemas yang segera muncul setelah adanya induksi suatu zat atau obat tertentu (APA, 2013).

Gangguan cemas dapat terjadi akibat adanya aktivasi respon bahaya atau *fight or flight* pada otak akibat adanya sesuatu yang dianggap membahayakan, dapat berupa suatu hal yang nyata atau imajinatif. Penyebab gangguan cemas bersifat multifaktorial, yaitu kombinasi dari faktor biologis, faktor psikologis, dan faktor sosial. Faktor biologis dapat berupa gangguan aktivitas kimia otak, genetik, dan kondisi medis tertentu. Faktor psikologis dapat berupa masalah kognitif dan perilaku, sedangkan faktor sosial dapat berupa adanya riwayat trauma atau stres yang disebabkan oleh kondisi lingkungan tertentu (Rector *et al.*, 2016).

Gangguan cemas dapat ditandai dengan adanya perubahan pada tiga sistem fungsi tubuh, yaitu kognitif, fisik, dan perilaku. Tingkat perubahan pada tiga sistem fungsi tubuh tersebut dapat berbeda-beda pada setiap orang karena banyak faktor yang dapat mempengaruhinya. Perubahan sistem kognitif pada gangguan cemas ditandai dengan perhatian atau pemikiran yang cenderung selalu bergeser ke arah adanya potensi ancaman yang dapat bersifat ringan hingga berat, seperti adanya pikiran, prediksi, atau keyakinan cemas (Rector *et al.*, 2016). Gejala fisik yang dapat ditimbulkan merupakan akibat adanya keterjagaan yang berlebihan (*hyperarousal syndrome*), yaitu meliputi peningkatan detak jantung, napas cepat (hiperventilasi) yang sering dirasakan sebagai sesak napas, pusing, mulut kering, tangan dan kaki terasa dingin atau kesemutan, berkeringat, serta ketegangan otot (spasme otot). Pada gangguan cemas dapat ditandai adanya

perubahan perilaku yang cenderung ingin menghindari situasi tertentu untuk melindungi diri dari kecemasan (Maramis & Maramis, 2009; Rector *et al.*, 2016).

Probiotik adalah mikroorganisme hidup non patogenik yang dapat memberikan manfaat kesehatan pada pejamu jika diberikan dalam jumlah yang cukup dengan mengubah populasi mikroorganisme dan mengontrol fungsi ekosistem mikrobiota gastrointestinal (GI) (Stavropoulou & Bezirtzoglou, 2020; Zagórska *et al.*, 2020; Zou *et al.*, 2021; Le Morvan de Sequeira *et al.*, 2022). Mikrobiota GI adalah seluruh mikroorganisme hidup yang terdapat pada saluran GI suatu organisme (Le Morvan de Sequeira *et al.*, 2022). Mikrobiota GI pada manusia berjumlah hampir seratus triliun yang secara kolektif juga dikenal sebagai *gut microbiota* atau mikrobiota intestinal (Minayo *et al.*, 2021).

Strain probiotik yang paling banyak dikembangkan saat ini adalah strain probiotik dari genus *Lactobacillus* dengan spesies *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. casei*, dan dari genus *Bifidobacterium* dengan spesies *B. pseudocatenulatum*, *B. dentium*, *B. infantis*, dan *B. longum*. Jenis strain probiotik lainnya adalah *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Pediococcus*, *Saccharomyces boulardii*, dan *S. cerevisiae* (Zou *et al.*, 2021; Le Morvan de Sequeira *et al.*, 2022). Probiotik memiliki sifat resisten terhadap pH asam dalam tubuh sehingga mampu bertahan hidup di saluran pencernaan. *Food and Drug Administration* (FDA) dan *The European Food Safety Authority* (EFSA) telah menyetujui penggunaan probiotik dalam bentuk suplemen nutrisi untuk mencegah atau mengobati berbagai macam masalah kesehatan (Stavropoulou & Bezirtzoglou, 2020; Le Morvan de Sequeira *et al.*, 2022).

Pedoman pengobatan gangguan cemas saat ini adalah kombinasi terapi farmakologi dan terapi psikologi (Li *et al.*, 2022). Terapi farmakologi yang digunakan untuk mengatasi gangguan cemas adalah pemberian obat golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs), *Norepinephrine and Serotonin Reuptake Inhibitors* (NSRIs) dan *Benzodiazepines* (BZDs). Obat golongan SSRIs dan NSRIs disebut juga sebagai antidepresan karena golongan obat ini biasanya digunakan sebagai terapi kecemasan dan depresi, sedangkan obat golongan BZDs disebut juga sebagai obat sedatif atau antiansietas dan biasanya digunakan untuk mengatasi kecemasan atau gangguan tidur (Rector *et al.*, 2016). Contoh obat antidepresan yang ada di Indonesia adalah amitriptilin, paroxetin, fluoxetin, sertraline, fluvoxamin, dan sitalopram. Contoh obat antiansietas adalah diazepam,

lorazepam, alprazolam, dan klobazam. Dianjurkan adanya pembatasan penggunaan golongan obat antiansietas, yaitu selama 2-4 minggu karena adanya risiko ketergantungan (Maramis dan Maramis (2009). Terapi psikologi yang dapat dilakukan berupa *Cognitive Behavioral Therapy* (CBT) (Rector *et al.*, 2016).

Terapi gangguan jiwa yang menargetkan *gut microbiota* seperti pemberian probiotik memiliki potensi untuk mempengaruhi kondisi gangguan jiwa, yaitu melalui mekanisme *microbiota-gut-brain axis* (Le Morvan de Sequeira *et al.*, 2022). *Microbiota-gut-brain axis* adalah sistem regulasi dua arah antara Sistem Saraf Enterik (SSE), Sistem Saraf Pusat (SSP), sistem neuroendokrin, dan sistem imun dengan *gut microbiota* (Zou *et al.*, 2021; Wiktorczyk-kapischke *et al.*, 2022). Potensi probiotik dalam mempengaruhi kondisi gangguan jiwa dapat terjadi melalui tiga mekanisme. Pertama, menurunkan reaksi inflamasi sistemik dan mempengaruhi regulasi sumbu *Hypothalamic-pituitaryadrenal* (HPA) dengan mengurangi konsentrasi hormon kortisol sehingga menurunkan respon stres. Kedua, mempengaruhi regulasi sistem imun secara langsung. Ketiga, probiotik dapat meningkatkan pelepasan metabolit (neurotransmitter, protein, *Short-Chain Fatty Acids* (SCFAs)) sehingga akan memperbaiki kondisi psikologis (Wiktorczyk-kapischke *et al.*, 2022).

Gangguan cemas dapat terjadi karena adanya gangguan regulasi neurotransmitter pada sistem limbik. Sistem ini berfungsi untuk mengatur memori, kecemasan, dan respon ketakutan (Rector *et al.*, 2016). Salah satu neurotransmitter utama adalah *Gamma-aminobutyric Acid* (GABA) yang kadarnya menurun pada gangguan cemas (Rector *et al.*, 2016; Vismara *et al.*, 2020). Pemberian probiotik *L. rhamnosus* diketahui mampu menurunkan kecemasan dengan mengubah ekspresi gen yang mengkode reseptor GABA pada sistem limbik melalui SSE sehingga kadar neurotransmitter inhibitor GABA meningkat dan GABA akan menghambat respon kecemasan (Zou *et al.*, 2021; Palasz, Menezes, Worthington, 2021).

Gangguan cemas dapat terjadi akibat adanya disfungsi sumbu *Hypothalamic-pituitaryadrenal* (HPA) dan reaksi inflamasi yang tinggi pada SSP (Zou *et al.*, 2021). Sebuah studi pada tahun 2021 melaporkan bahwa pemberian probiotik *L. plantarum* dapat menurunkan gejala stres, kecemasan, serta meningkatkan beberapa fungsi kognitif dan memori (Minayo *et al.*, 2021). Mekanisme yang mendasari adalah terjadinya penurunan tingkat kortisol pada

plasma dan sitokin proinflamatori dengan mempengaruhi regulasi HPA akibat adanya perubahan komposisi *gut microbiota* (Minayo *et al.*, 2021; Zou *et al.*, 2021). Hasil penelitian lainnya juga menunjukkan adanya penurunan tingkat depresi, kecemasan, dan stres setelah pemberian kapsul probiotik kombinasi *B. bifidum*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. salivarius*, dan *L. lactis* (Smith *et al.*, 2021).

Terdapat berbagai macam metode pengukuran skala kecemasan atau tingkat kecemasan dan hingga saat ini masih terus dikembangkan oleh banyak peneliti (Baker *et al.*, 2019). Penilaian tingkat kecemasan dapat dilakukan dengan menggunakan salah satu atau kombinasi beberapa metode penilaian tingkat kecemasan (Vitellio *et al.*, 2020). Metode yang paling sering digunakan untuk menilai tingkat kecemasan pada studi hasil pengobatan kecemasan adalah *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A) untuk menilai gejala umum gangguan cemas diseluruh kondisi (Baker *et al.*, 2019). Jenis metode penilaian tingkat kecemasan lainnya adalah *State Trait Anxiety Inventory* (STAI), *Depression Anxiety and Stress Scale* (DASS), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), dan *Back Anxiety Inventory* (BAI) (Vitellio *et al.*, 2020).

Penelitian *systematic review* dan *meta-analysis* pada tahun 2018 mengenai pengaruh probiotik terhadap kecemasan melaporkan bahwa dalam penelitian tersebut masih terdapat heterogenitas pada komponen penelitian yang dapat mempengaruhi tingkat validitas hasil penelitian tersebut, seperti karakteristik subjek penelitian, metode penilaian tingkat kecemasan, jenis probiotik yang digunakan, dosis probiotik, dan durasi pemberian probiotik sehingga masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh probiotik terhadap kecemasan terutama pada penelitian uji klinis (Reis *et al.*, 2018). *Scoping review* adalah suatu jenis penelitian yang dapat memetakan data penelitian mengenai suatu topik dari berbagai macam jenis literatur yang sudah ada secara komprehensif (Levac *et al.*, 2010). Penelitian *scoping review* ini diharapkan dapat memberikan informasi secara komprehensif mengenai pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gejala kecemasan atau gangguan cemas.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah penelitian *scoping review* ini adalah bagaimana peta data penelitian mengenai pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian *scoping review* ini adalah untuk memetakan data penelitian mengenai pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- 1.3.2.1. Mengetahui jenis probiotik dan metode pemberian probiotik yang dapat mempengaruhi tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas.
- 1.3.2.2. Menjelaskan gambaran laporan penelitian mengenai mekanisme yang mendasari pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas.
- 1.3.2.3. Mengetahui jenis metode penilaian tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Bagi Peneliti**

Penelitian *scoping review* ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pengalaman peneliti dalam bidang penelitian mengenai pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas.

### **1.4.2. Bagi Ilmu Pengetahuan**

Penelitian *scoping review* ini diharapkan dapat menjadi sumber rujukan dan sebagai dasar penelitian selanjutnya yang berhubungan atau memiliki topik yang relevan dengan penelitian ini.

### **1.4.3. Bagi Masyarakat**

Penelitian *scoping review* ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas.

#### **1.4.4. Bagi Institusi**

Penelitian *scoping review* ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi tambahan yang dapat diimplementasikan sebagai landasan pengkajian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas.

## BAB II. METODE PENELITIAN

### 2.1. Kriteria Artikel

Penyusunan penelitian *scoping review* ini dilakukan dengan mengumpulkan data sekunder berupa artikel jurnal yang telah ada sebelumnya. Artikel jurnal yang digunakan pada penelitian ini memiliki cakupan topik pembahasan sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang telah disusun sebelumnya. Penyusunan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi pada penelitian ini dilakukan dengan menerapkan pendekatan dari *Joanna Briggs Institute* (JBI), yaitu PCC (*Population, Concept, and Context*). Populasi adalah seluruh subjek penelitian yang memiliki karakteristik tertentu. Komponen pada bagian konsep dapat berupa intervensi yang diberikan dan/atau hasil penelitian yang diinginkan. Konteks adalah jangkauan penelitian yang dapat berkaitan dengan negara atau lokasi geografis, ras, jenis kelamin, dan sistem pengaturan perawatan kesehatan tertentu yang disesuaikan dengan rumusan masalah dan tujuan penelitian (Peters *et al.*, 2015). Penyusunan kriteria artikel jurnal menggunakan pendekatan PCC dalam penelitian ini ditampilkan pada **Tabel 1**.

Tabel 1. *Population, Concept, and Context* (PCC)

<b>Populasi</b>	Orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas
<b>Konsep</b>	Pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan
<b>Konteks</b>	Seluruh orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas yang diberikan probiotik

Jenis artikel jurnal yang digunakan pada penelitian ini adalah *original article* atau *research article* dengan metode penelitian eksperimental berupa *Randomized Controlled Trial* (RCT) dan *Non-Randomized Controlled Trial* (Non-RCT) pada uji klinis. Pemilihan metode penelitian tersebut berdasarkan piramida *Evidence Based Medicine* (EBM) di mana posisi kedua metode tersebut berada di posisi teratas, hal ini mencerminkan tingkatan atau kualitas yang lebih tinggi (Golden & Bass, 2013; Murad *et al.*, 2016). Penelitian ini akan berfokus pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas bukan pada penelitian uji praklinis agar hasil penelitian ini dapat diimplementasikan langsung melalui uji klinis. Untuk meningkatkan *novelty* atau kebaruan penelitian *scoping review* ini artikel jurnal yang digunakan adalah artikel jurnal yang dipublikasikan pada tahun 2021-2022. Artikel jurnal yang digunakan berupa artikel jurnal berbahasa Inggris, hal ini berkaitan dengan keterbatasan peneliti dalam bahasa.

## 2.2. Sumber Informasi

Seluruh artikel jurnal yang digunakan pada penelitian *scoping review* ini didapatkan dari beberapa *database* ilmiah elektronik bertaraf internasional, yaitu *PubMed*, *ScienceDirect*, *SpringerLink*, *Taylor & Francis Online*, dan *Emerald Insight* dengan proses penelusurannya menggunakan kombinasi kata kunci dalam bahasa Inggris. Pencarian artikel jurnal melalui beberapa *database* tersebut dilakukan karena mudah diakses dan tidak membutuhkan biaya. *Database* ilmiah elektronik yang digunakan dalam penelitian ini ditampilkan pada **Tabel 2**.

Tabel 2. *Database* Ilmiah Elektronik

No	<i>Database</i>	<i>Universal Resource Locator (URL)</i>
1.	<i>PubMed</i>	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a>
2.	<i>ScienceDirect</i>	<a href="https://www.sciencedirect.com/">https://www.sciencedirect.com/</a>
3.	<i>SpringerLink</i>	<a href="https://link.springer.com/">https://link.springer.com/</a>
4.	<i>Taylor &amp; Francis Online</i>	<a href="https://www.tandfonline.com/">https://www.tandfonline.com/</a>
5.	<i>Emerald Insight</i>	<a href="https://www.emerald.com/">https://www.emerald.com/</a>

## 2.3. Strategi Pencarian

Pencarian artikel jurnal pada penelitian *scoping review* ini mengaplikasikan *Boolean Query Formulation* dengan menentukan kata kunci dan sinonimnya dalam bahasa Inggris yang disusun berdasarkan hasil pendekatan PCC (*Population, Concept, and Context*). Sinonim pada setiap kata kunci ditentukan dengan mengaplikasikan *MeSH (Medical Subject Headings) terms*. Pencarian artikel jurnal dilakukan dengan menggunakan kombinasi kata kunci dan menerapkan filter pada *advanced search* beberapa *database* ilmiah elektronik yang telah dipilih.

Pencarian artikel jurnal dilakukan dengan menggunakan kombinasi kata kunci “*probiotic*” OR “*Lactobacillus*” OR “*Bifidobacterium*” AND “*anxiety disorder*” OR “*neurotic anxiety*”. Filter yang digunakan pada *database PubMed* adalah jenis artikel *clinical trial* yang dapat diakses secara *full text* dengan subjek penelitiannya manusia dan dipublikasikan dalam bahasa Inggris. Jenis artikel jurnal yang dicari pada *database SpringerLink* adalah artikel yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris. Pada *database ScienceDirect, Taylor & Francis Online, dan Emerald Insight* artikel jurnal yang dicari adalah *research article* yang dapat diakses secara lengkap. Pencarian artikel jurnal pada semua *database* menerapkan filter tahun publikasi 2021-2022. Strategi pencarian artikel jurnal pada penelitian ini ditampilkan pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Strategi Pencarian Artikel Jurnal pada *Database*

No	Database	Cara Pencarian Artikel Jurnal
1.	PubMed	Kata kunci: "probiotic" OR "Lactobacillus" OR "Bifidobacterium" AND "anxiety disorder" OR "neurotic anxiety"  Filter: 2021-2022, Full text, Clinical Trial, Humans, English
2.	ScienceDirect	Kata kunci: "probiotic" OR "Lactobacillus" OR "Bifidobacterium" AND "anxiety disorder" OR "neurotic anxiety"  Filter: 2021-2022, Research articles, Open access & Open archive
3.	SpringerLink	Kata kunci: "probiotic" OR "Lactobacillus" OR "Bifidobacterium" AND "anxiety disorder" OR "neurotic anxiety"  Filter: 2021-2022, Article, English
4.	Taylor & Francis Online	Kata kunci: "probiotic" OR "Lactobacillus" OR "Bifidobacterium" AND "anxiety disorder" OR "neurotic anxiety"  Filter: 2021-2022, Article, Only Show Open Access
5.	Emerald Insight	Kata kunci: "probiotic" OR "Lactobacillus" OR "Bifidobacterium" AND "anxiety disorder" OR "neurotic anxiety"  Filter: 2021-2022, Article, Only Open Access

#### 2.4. Proses Seleksi Artikel

Proses seleksi artikel jurnal dalam penelitian *scoping review* ini dilakukan dengan mencari artikel jurnal sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang telah disusun sebelumnya. Kriteria inklusi artikel jurnal pada penelitian *scoping review* ini adalah:

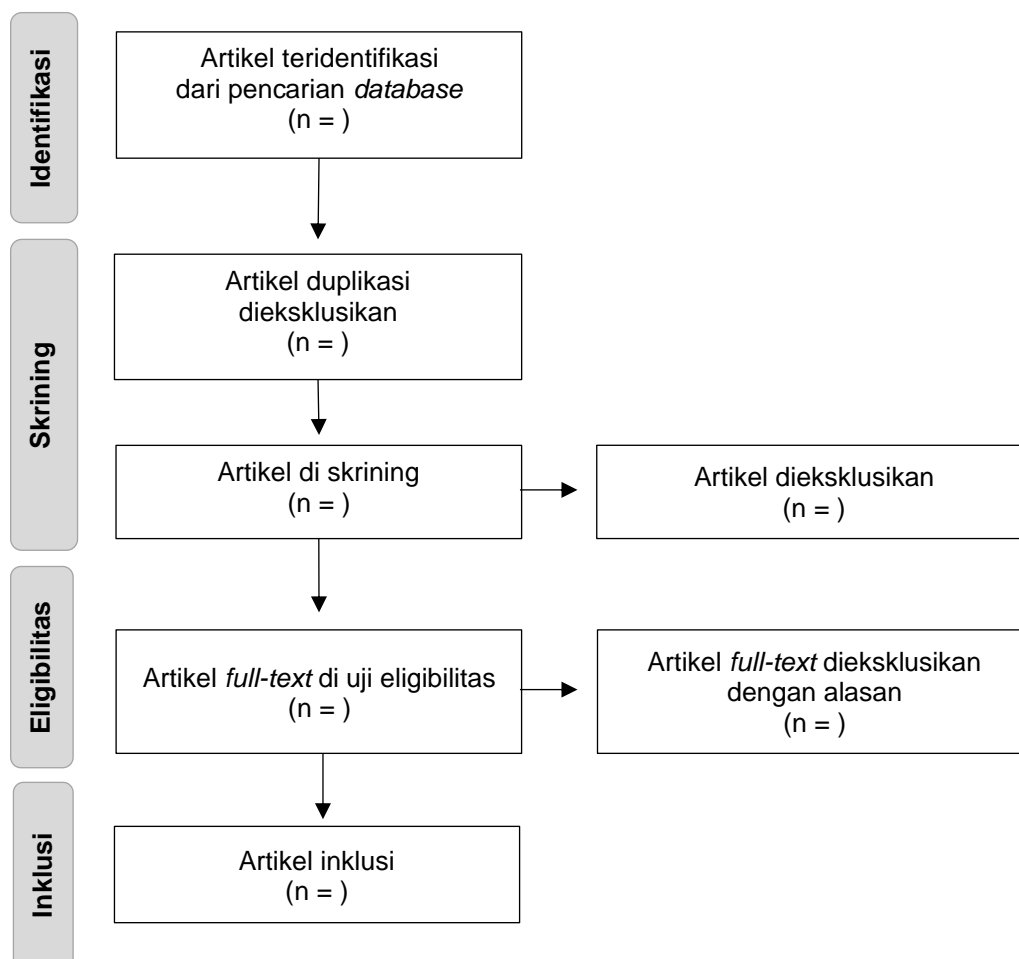
- 1) Artikel jurnal berbahasa Inggris
- 2) Artikel jurnal dipublikasikan dalam rentang 1 tahun terakhir (2021-2022)
- 3) Jenis artikel jurnal berupa *original article* atau *research article*
- 4) Metode penelitian yang digunakan adalah studi eksperimental berupa *Randomized Controlled Trial* (RCT) dan *Non-Randomized Controlled Trial* (Non-RCT) pada uji klinis

- 5) Subjek penelitian adalah manusia sehat dan dengan gangguan cemas tanpa adanya batasan kelompok usia, jenis kelamin, jenis gangguan cemas, gejala, dan komorbid
- 6) Semua jenis probiotik digunakan tanpa adanya batasan pada metode pemberian probiotik
- 7) Evaluasi pengaruh pemberian probiotik menggunakan minimal satu jenis metode penilaian tingkat kecemasan

Kriteria eksklusi artikel jurnal pada penelitian *scoping review* ini adalah:

- 1) Artikel jurnal yang tidak dapat diakses secara *full text*
- 2) Tidak membahas secara spesifik pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas

Setelah dilakukan penyusunan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi, proses seleksi artikel jurnal akan dilanjutkan dengan menerapkan panduan alur seleksi artikel untuk penelitian *scoping review*, yaitu *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Extension for Scoping Review* (PRISMA-ScR). Tahapan alur seleksi artikel PRISMA-ScR terdiri dari identifikasi, skrining, eligibilitas, dan inklusi. Identifikasi dilakukan melalui pencarian artikel pada beberapa *database* ilmiah elektronik yang telah dipilih. Pada tahap skrining dilakukan pemeriksaan duplikasi hasil identifikasi artikel menggunakan *software Mendeley* kemudian artikel jurnal yang sama atau artikel duplikat disingkirkan. Skrining pada judul dan abstrak artikel jurnal dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Eligibilitas merupakan tahap seleksi artikel yang dilakukan dengan cara membaca artikel secara keseluruhan kemudian artikel yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi disingkirkan. Hasil akhir dari proses seleksi artikel adalah mendapatkan artikel jurnal yang akan digunakan pada penelitian *scoping review* ini (Peters *et al.*, 2015). Alur seleksi artikel jurnal menggunakan PRISMA-ScR ditampilkan pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Alur Seleksi Artikel Jurnal PRISMA-ScR (Peters *et al.*, 2015)

## 2.5. Ekstraksi Data

Ekstraksi data atau pemetaan data pada penelitian *scoping review* bertujuan untuk mengumpulkan hasil informasi dari masing-masing artikel jurnal yang telah melalui proses seleksi sebelumnya (Peters *et al.*, 2015). Ekstraksi data pada penelitian ini dilakukan secara manual dengan membaca masing-masing artikel jurnal secara keseluruhan, kemudian hasil ekstraksi data tersebut dirangkum dan disajikan dalam bentuk tabel menggunakan *software Microsoft Office Excel* (**Tabel 4**). Komponen artikel jurnal yang diekstraksi meliputi judul, nama penulis dan tahun publikasi, lokasi penelitian, metode penelitian, tujuan penelitian, jumlah dan karakteristik subjek penelitian, intervensi, serta temuan utama penelitian.

Tabel 4. Ekstraksi Data Menggunakan *Software Microsoft Office Excel*

No	Judul	Nama Penulis dan Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Metode Penelitian	Tujuan Penelitian	Jumlah dan Karakteristik Subjek Penelitian	Intervensi	Temuan Utama
1.								
2.								
3.								
...								

## 2.6. Item Data

Tabulasi item data atau variabel data dilakukan berdasarkan hasil ekstraksi data yang sesuai dengan tujuan penelitian *scoping review* ini. Item data yang dianalisis pada penelitian ini meliputi sumber artikel, jenis probiotik, metode intervensi (durasi dan modalitas admisnistrasi), mekanisme, serta hasil penelitian (metode penilaian dan kesimpulan). Proses tabulasi item data dilakukan dengan menggunakan *software Microsoft Office Excel* ditampilkan pada **Tabel 5**.

Tabel 5. Item Data Menggunakan *Software Microsoft Office Excel*

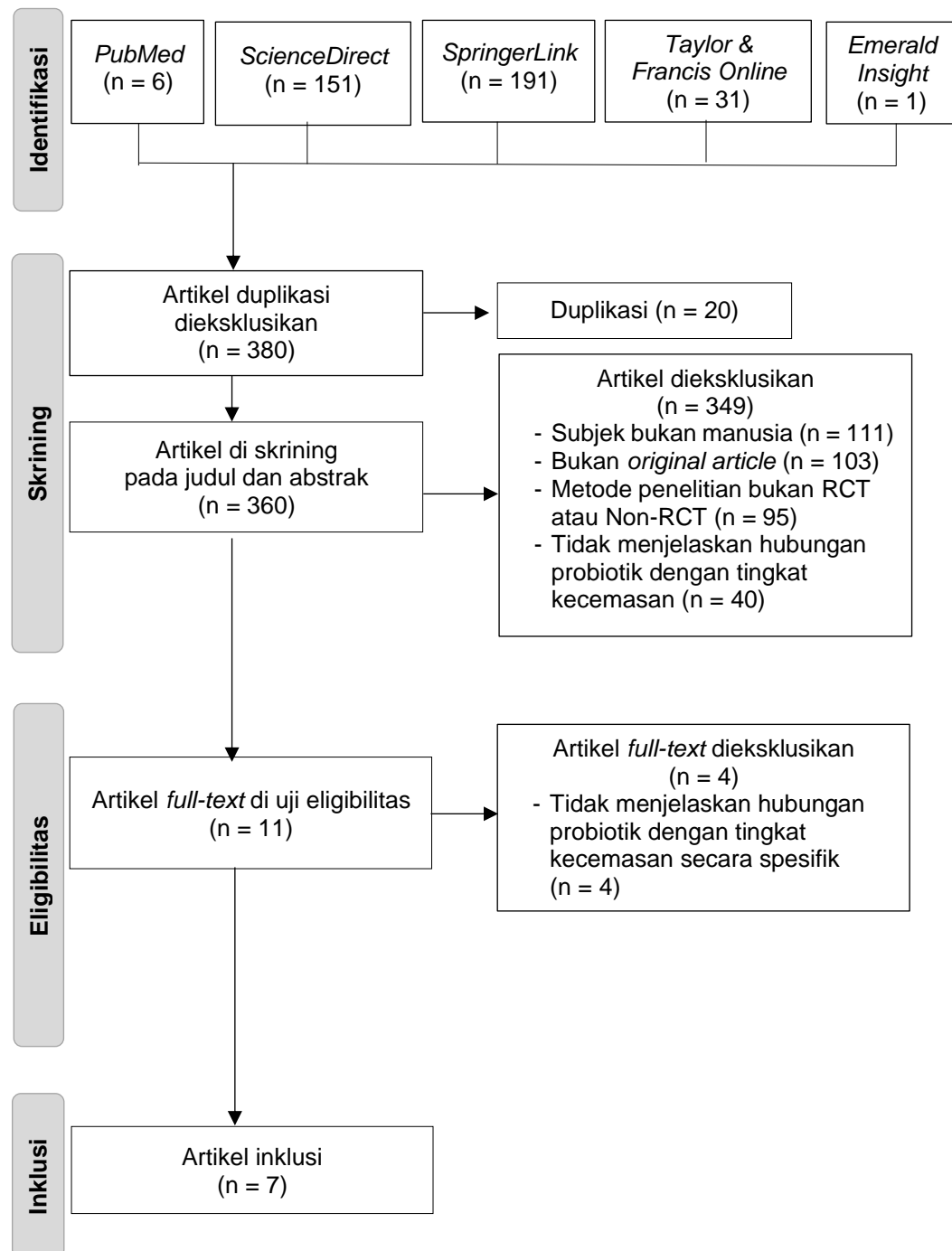
No	Sumber Artikel	Jenis Probiotik	Metode Intervensi		Mekanisme	Hasil Penelitian	
			Durasi	Modalitas Administrasi		Metode Penilaian	Kesimpulan
1.							
2.							
3.							
...							

Selanjutnya, dilakukan proses sintesis data atau analisis data. Pada penelitian *scoping review* ini sintesis data atau analisis data hasil penelitian menggunakan metode deskriptif. Hasil sintesis data atau analisis data disajikan dalam bentuk tabel yang disertai dengan paragraf deskripsi.

## BAB III. HASIL

### 3.1. Hasil Seleksi Sumber Bukti

Pada awal proses pencarian terdapat 380 artikel jurnal yang teridentifikasi melalui lima *database* ilmiah elektronik. Sebanyak 6 artikel dari *PubMed*, 151 artikel dari *ScienceDirect*, 191 artikel dari *SpringerLink*, 31 artikel dari *Taylor & Francis Online*, serta 1 artikel dari *Emerald Insight*. Kemudian, seluruh artikel jurnal tersebut dimasukkan pada *software Mendeley* untuk proses pemeriksaan duplikasi serta skrining pada judul dan abstrak artikel jurnal. Total didapatkan sebanyak 20 artikel jurnal yang dieksklusikan karena terdapat duplikasi. Pada tahap skrining judul dan abstrak didapatkan sebanyak 111 artikel dengan subjek penelitian bukan manusia, 103 artikel bukan berupa *original article*, 95 artikel dengan metode penelitian selain *Randomized Controlled Trial* (RCT) atau *Non-Randomized Controlled Trial* (Non-RCT), serta 40 artikel tidak menjelaskan hubungan probiotik dengan tingkat kecemasan sehingga total artikel jurnal yang dieksklusikan sebanyak 349 artikel. Terdapat 11 artikel yang selanjutnya dilakukan proses uji eligibilitas dengan membaca keseluruhan isi artikel jurnal. Sebanyak 4 artikel jurnal dieksklusikan karena tidak menjelaskan hubungan probiotik dengan tingkat kecemasan secara spesifik sehingga hasil akhir proses seleksi didapatkan sebanyak 7 artikel jurnal inklusi (Browne *et al.*, 2021; Eskandarzadeh *et al.*, 2021; LC *et al.*, 2021; Meng *et al.*, 2022; Moloney *et al.*, 2021; Nishida *et al.*, 2021; Wauters *et al.*, 2022) yang selanjutnya akan dilanjutkan dengan proses analisis. Hasil seleksi artikel jurnal ditampilkan pada **Gambar 2**.

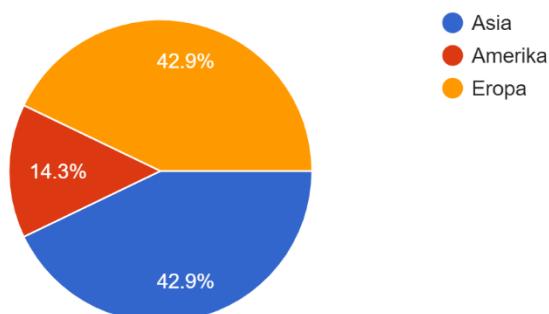


Gambar 2. Hasil Seleksi Artikel Jurnal

### 3.2. Karakteristik Sumber Bukti

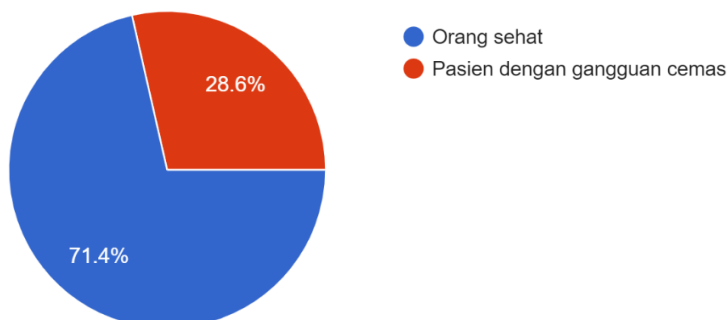
Peneliti melakukan proses analisis pada ketujuh artikel jurnal inklusi berdasarkan komponen karakteristik sumber bukti pada penelitian *scoping review* ini. Karakteristik sumber bukti pada penelitian ini terdiri dari judul, nama penulis dan tahun publikasi, lokasi penelitian, metode penelitian, tujuan penelitian, jumlah dan karakteristik subjek penelitian, intervensi, serta temuan utama penelitian. Karakteristik sumber bukti ditampilkan pada **Tabel 6**.

Karakteristik sumber bukti dari ketujuh *original article* yang digunakan pada penelitian *scoping review* ini, 3 (42.9%) artikel berasal dari negara bagian Asia, 3 (42.9%) artikel berasal dari Eropa, dan 1 (14.3%) artikel berasal dari Amerika (**Gambar 3**). Seluruh artikel jurnal inklusi merupakan *evidence base* yang tinggi, yaitu *Randomized Controlled Trial* (RCT) dengan jumlah publikasi artikel jurnal terbanyak pada tahun 2021 ( $n = 5$ ; 71.4%), sedangkan pada tahun 2022 hanya terdapat 2 artikel jurnal (28.6%).



Gambar 3. Distribusi Asal Publikasi Artikel Jurnal Inklusi

Target populasi yang paling banyak dipilih adalah pada orang sehat tanpa gangguan jiwa atau gangguan fisik ( $n = 5$ ; 71.4%) dengan jumlah subjek penelitian berkisar antara 20 hingga 147 orang. Sedangkan, target populasi lainnya adalah pasien dengan gangguan cemas ( $n = 2$ ; 28.6%) dengan jumlah subjek penelitian sebanyak 39 dan 200 orang (**Gambar 4**).



Gambar 4. Subjek Penelitian

Tabel 6. Karakteristik Sumber Bukti

Judul	Nama Penulis dan Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Metode Penelitian	Tujuan Penelitian	Jumlah dan Karakteristik Subjek Penelitian	Intervensi	Temuan Utama
<i>A pilot randomized controlled trial testing supplements of omega-3 fatty acids, probiotics, combination or placebo on symptoms of depression, anxiety and stress</i>	LC et al., 2021	Amerika	RCT	Mengetahui potensi suplementasi nutrisi untuk menurunkan depresi, kecemasan, dan gejala stres, serta mengetahui apakah efek pengobatan dipengaruhi oleh faktor sosiodemografi	(n = 147)  Kriteria inklusi: 1. Wanita berusia $\geq 18$ tahun 2. Individu sehat atau dengan gejala depresi atau kecemasan  Kriteria eksklusi: 1. Komorbid dengan gangguan fisik atau jiwa lainnya 2. Wanita hamil atau menjalani pengobatan psikiatri 6 bulan sebelum penelitian	12 minggu  Kelompok: 1.2 pil omega-3/hari 2.1 pil probiotik/hari 3. Kombinasi 2 pil omega-3/hari dan 1 pil probiotik/hari 4.2 kapsul plasebo/hari	Hasil: Pemberian omega-3, probiotik, atau kombinasi keduanya tidak mengurangi gejala psikologis pada wanita yang relatif sehat dibandingkan suplementasi plasebo  Limitasi: Kurangnya kepatuhan partisipan, tidak mempertimbangkan jenis makanan yang dikonsumsi, dan adanya heterogenitas pada gejala psikologis

Tabel 6. Lanjutan Karakteristik Sumber Bukti

Judul	Nama Penulis dan Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Metode Penelitian	Tujuan Penelitian	Jumlah dan Karakteristik Subjek Penelitian	Intervensi	Temuan Utama
<i>Clinical application value of Lactobacillus plantarum PS128 in patients with anxiety disorders</i>	Meng <i>et al.</i> , 2022	Cina	RCT	Mengetahui efek klinis pemberian <i>L. plantarum</i> PS128 pada pasien dengan kecemasan	(n = 200)  Kriteria inklusi: 1. Pasien dengan kecemasan (DSM-V) 2. Skor HAM-A > 14  Kriteria eksklusi: 1. Komorbid dengan gangguan fisik atau jiwa lainnya 2. Konsumsi produk <i>yogurt</i> atau probiotik lainnya selama 2 minggu sebelum penelitian	2 bulan  Kelompok intervensi: Citalopram (tablet Cipramil 20 mg/hari) dan 2 kapsul PS128 (25 mg/kapsul)/hari  Kelompok kontrol: Citalopram (tablet Cipramil 20 mg/hari) dan Sulpiride 50 mg/hari selama 2 minggu pertama	Hasil: Pemberian kombinasi Citalopram dengan PS128 berpotensi memperbaiki gejala kecemasan  Limitasi: Tidak mempertimbangkan jenis makanan yang dikonsumsi dan adanya gangguan gastrointestinal pada pasien yang mungkin dapat mempengaruhi efektivitas probiotik

Tabel 6. Lanjutan Karakteristik Sumber Bukti

Judul	Nama Penulis dan Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Metode Penelitian	Tujuan Penelitian	Jumlah dan Karakteristik Subjek Penelitian	Intervensi	Temuan Utama
<i>Daily intake of Lactobacillus gasseri CP2305 ameliorates psychological premenstrual symptoms in young women: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study</i>	Nishida <i>et al.</i> , 2021	Jepang	RCT	Mengevaluasi pengaruh pemberian <i>L. gasseri</i> CP2305 pada wanita muda dengan gejala premenstrual	(n = 46) Kriteria inklusi: 1. Wanita usia 20-35 tahun  Kriteria eksklusi: 1. Subjek dalam proses pengobatan 2. Siklus menstruasi (<25 hari atau >38 hari) 3. Subjek dengan gangguan jiwa 4. Konsumsi produk probiotik lainnya	6 siklus menstruasi ( $\pm$ 6 bulan)  Kelompok intervensi: 2 tablet CP2305/hari  Kelompok kontrol: 2 tablet plasebo/hari	Hasil: Konsumsi tablet CP2305 setiap hari dapat memperbaiki gejala psikologis premenstruasi pada wanita muda sehat  Limitasi: Target populasi hanya subjek sehat saja sehingga hasil penelitian ini tidak dapat digeneralisasi-

Tabel 6. Lanjutan Karakteristik Sumber Bukti

Judul	Nama Penulis dan Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Metode Penelitian	Tujuan Penelitian	Jumlah dan Karakteristik Subjek Penelitian	Intervensi	Temuan Utama
<i>Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled trial</i>	Eskandarzadeh et al., 2021	Iran	RCT	Mengetahui efek pemberian probiotik sebagai terapi tambahan terhadap tingkat kecemasan dan tingkat kualitas hidup pada pasien GAD	(n = 39)  Kriteria inklusi: 1. Pasien GAD (DSM-V) 2. Skor GAD-7 >7  Kriteria eksklusi: 1. Komorbid dengan gangguan jiwa atau fisik lainnya 2. Merokok, alkoholisme, dalam proses pengobatan, wanita hamil atau menyusui 3. Konsumsi makanan hasil fermentasi atau probiotik lainnya	8 minggu  Kelompok intervensi: 1 kapsul probiotik dan 1 kapsul Sertraline 25 mg/hari  Kelompok kontrol: 1 kapsul plasebo dan 1 kapsul Sertraline 25 mg/hari	Hasil: Pemberian kombinasi probiotik dan Sertraline terbukti lebih signifikan dalam menurunkan gejala kecemasan pada pasien GAD dibandingkan pemberian Sertraline tunggal, namun tidak mempengaruhi tingkat kualitas hidup pasien GAD  Limitasi: Kurang nya kepatuhan partisipan dan tidak melakukan penilaian kolonisasi probiotik intestinal

Tabel 6. Lanjutan Karakteristik Sumber Bukti

Judul	Nama Penulis dan Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Metode Penelitian	Tujuan Penelitian	Jumlah dan Karakteristik Subjek Penelitian	Intervensi	Temuan Utama
<i>Improvements in sleep indices during exam stress due to consumption of a Bifidobacterium longum</i>	Moloney et al., 2021	Irlandia	RCT	Mengevaluasi pengaruh pemberian probiotik terhadap stres, fungsi kognitif, dan suasana hati pada orang sehat	(n = 20) Kriteria inklusi: 1. Pria sehat berusia 18-30 tahun Kriteria eksklusi: 1. Konsumsi produk probiotik lainnya selama 4 minggu sebelum penelitian 2. Komorbid dengan gangguan jiwa atau fisik lainnya	8 minggu Kelompok intervensi: 1 kapsul probiotik/hari Kelompok kontrol: 1 kapsul plasebo/hari	Hasil: Pemberian probiotik dapat meningkatkan kualitas dan durasi tidur. Namun, tidak mengurangi gejala stres, depresi, kecemasan, dan penilaian fungsi kognitif lainnya.  Limitasi: Ukuran sampel yang relatif kecil dan tidak melakukan pemeriksaan pencitraan otak

Tabel 6. Lanjutan Karakteristik Sumber Bukti

Judul	Nama Penulis dan Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Metode Penelitian	Tujuan Penelitian	Jumlah dan Karakteristik Subjek Penelitian	Intervensi	Temuan Utama
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> CNCM I-3690 decreases subjective academic stress in healthy adults: a randomized placebo-controlled trial	Wauters <i>et al.</i> , 2022	Belgia	RCT	Mengetahui efek pemberian <i>L. rhamnosus</i> CNCM I-3690 terhadap hiperpermeabilitas yang diinduksi stres (ProSPer) pada orang dewasa sehat	(n = 116) Kriteria inklusi: 1. Orang sehat usia 20-30 tahun Kriteria eksklusi: 1. Skor GAD-7 $\geq$ 10 2. Komorbid dengan gangguan fisik atau jiwa 3. Memiliki riwayat alergi makanan dan intoleran laktosa	6 minggu Kelompok intervensi: 2 botol (100ml) produk probiotik/hari Kelompok kontrol: 2 botol (100ml) produk plasebo/hari	Hasil: Pemberian <i>L. rhamnosus</i> CNCM I-3690 mencegah hiperpermeabilitas akibat stres dengan memberikan efek ansiolitik  Limitasi: Tidak ada kontrol jenis makanan yang dikonsumsi selama penelitian berlangsung.

Tabel 6. Lanjutan Karakteristik Sumber Bukti

Judul	Nama Penulis dan Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Metode Penelitian	Tujuan Penelitian	Jumlah dan Karakteristik Subjek Penelitian	Intervensi	Temuan Utama
<i>Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial</i>	Browne <i>et al.</i> , 2021	Belanda	RCT	Mengevaluasi pengaruh pemberian probiotik pada gejala depresi, kecemasan, dan stres pada wanita hamil	(n = 40)  Kriteria inklusi: 1. Wanita hamil tanpa komplikasi 2. Usia $\geq 18$ tahun 3. Usia kehamilan $\geq 26$ dan $\leq 30$ minggu 4. Skor STAI $\geq 40$  Kriteria eksklusi: 1. Kehamilan ganda 2. Komorbid dengan gangguan jiwa dan fisik lainnya 3. Konsumsi produk probiotik lainnya selama 2 minggu sebelum penelitian	8 minggu  Kelompok intervensi: 2 gram produk oral probiotik/hari  Kelompok kontrol: 2 gram produk oral plasebo/hari	Hasil: Setelah intervensi selama 8 minggu, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok probiotik dan kelompok plasebo  Limitasi: Ukuran sampel yang relatif kecil dan adanya heterogenitas pada subjek penelitian

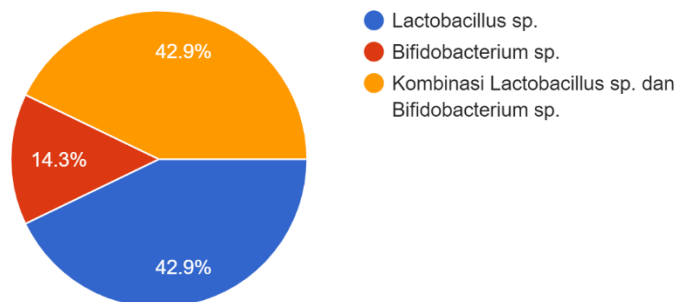
DSM-V, *diagnostic and statistical manual of mental disorders - V*; GAD, *generalized anxiety disorder*; GAD-7, *general anxiety disorder 7-item*; HADS, *hospital anxiety and depression scale*; HAM-A, *hamilton anxiety scale*; RCT, *randomized controlled trial*; STAI, *state trait anxiety inventory*.

### 3.3. Hasil dari Setiap Sumber Bukti

Tahap ini, peneliti melakukan analisis lanjutan pada ketujuh artikel jurnal inklusi yang disesuaikan dengan rumusan masalah dan tujuan penelitian. Berdasarkan hasil analisis didapatkan adanya perbedaan pada jenis strain probiotik, metode intervensi probiotik, dan metode penilaian tingkat kecemasan sehingga menghasilkan efek yang berbeda.

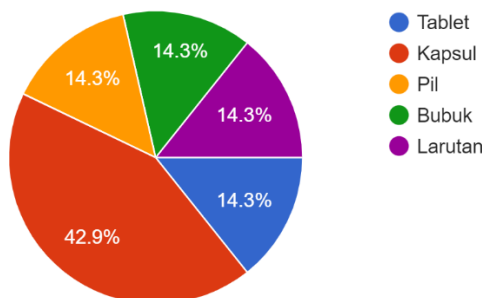
#### 3.3.1. Penelitian terhadap Probiotik

Jenis strain probiotik yang paling banyak digunakan adalah genus *Lactobacillus* ( $n = 3$ ; 42.9%) dan *Bifidobacterium* ( $n = 1$ ; 14.3%) atau kombinasi beberapa spesies dari genus tersebut ( $n = 3$ ; 42.9%), seperti *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*, *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. paracasei*, *L. bulgaricus*, *L. rhamnosus*, *B. lactis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, dan *B. longum* (**Gambar 5**). Pada penelitian ini spesies yang paling banyak digunakan adalah *L. acidophilus* dan *B. lactis*.



Gambar 5. Jenis Strain Probiotik

Konsentrasi strain probiotik yang diberikan dalam rentang  $10^9$  hingga  $10^{11}$  CFU/gram. Modalitas administrasi yang digunakan adalah dalam bentuk kapsul ( $n = 3$ ; 42.9%), tablet ( $n = 1$ ; 14.3%), pil ( $n = 1$ ; 14.3%), bubuk ( $n = 1$ ; 14.3%), dan larutan ( $n = 1$ ; 14.3%) yang diberikan selama satu hingga enam bulan (**Gambar 6**).



Gambar 6. Modalitas Administrasi Probiotik

### 3.3.2. Penelitian Hubungan antara Probiotik dengan Tingkat Kecemasan

Pada penelitian Browne *et al.* (2021), pemberian kombinasi multispesies probiotik *B. bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24, *L. lactis* W19, dan *L. lactis* W58 ( $2.5 \times 10^9$  CFU/g) yang diberikan sebanyak 2 gram/hari selama delapan minggu dengan metode penilaian tingkat kecemasan berupa *State Trait Anxiety Inventory* (STAI) tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dalam penurunan tingkat kecemasan antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol. Faktor genetik, usia, pola makan, komposisi mikrobiota intestinal, dan tingkat keparahan kondisi psikologis pada subjek penelitian dapat mempengaruhi efek pemberian probiotik.

Penelitian oleh Eskandarzadeh *et al.* (2021) menunjukkan bahwa pemberian probiotik dengan kombinasi multispesies berupa *B. longum*, *B. bifidum*, *B. lactis*, dan *L. acidophilus* ( $18 \times 10^9$  CFU/g) yang diberikan sebanyak 1 kapsul/hari selama delapan minggu berpotensi menurunkan tingkat kecemasan. Hal ini berkaitan dengan efek pemberian probiotik yang dapat mengubah fungsi neurotransmitter dan mengurangi sitokin inflamasi. Penilaian tingkat kecemasan yang digunakan adalah *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A), *State Trait Anxiety Inventory* (STAI), dan *Back Anxiety Inventory* (BAI). Metode penilaian HAM-A dan STAI menunjukkan adanya penurunan tingkat kecemasan yang lebih signifikan pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol sedangkan pada metode penilaian BAI tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dalam penurunan tingkat kecemasan antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol.

Pada penelitian LC *et al.* (2021), pemberian kombinasi multispesies probiotik *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. paracasei*, *L. bulgaricus*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius* ( $20 \times 10^9$  CFU/g) dan *B. lactis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum* ( $10 \times 10^9$  CFU/g) yang diberikan sebanyak 1 pil/hari selama dua belas minggu dengan metode penilaian tingkat kecemasan berupa STAI tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dalam penurunan tingkat kecemasan pada setiap kelompok. Pola makan dan tingkat keparahan kondisi psikologis pada subjek penelitian dapat mempengaruhi efek pemberian probiotik.

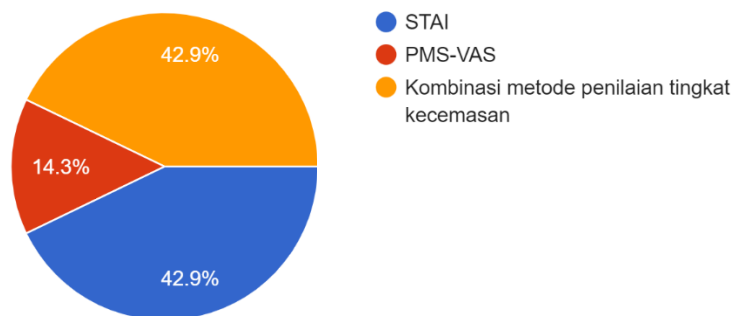
Penelitian oleh Meng *et al.* (2022) menunjukkan bahwa pemberian probiotik *L. plantarum* PS128 ( $3 \times 10^{10}$  CFU/g) yang diberikan sebanyak 2 kapsul/hari selama dua bulan dapat menurunkan tingkat kecemasan, hal ini berkaitan dengan efek pemberian probiotik yang dapat mengembalikan keseimbangan mikrobiota intestinal dan fungsi barier intestinal. Metode penilaian tingkat kecemasan yang digunakan adalah *Back Anxiety Inventory* (BAI) dan *Self-Rating Anxiety Scale* (SAS). Pada metode penilaian BAI dan SAS keduanya menunjukkan adanya penurunan tingkat kecemasan yang lebih signifikan pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol.

Pada penelitian Moloney *et al.* (2021), pemberian probiotik *B. longum* AH714 ( $1 \times 10^9$  CFU/g) yang diberikan sebanyak 1 kapsul/hari selama delapan minggu dengan metode penilaian tingkat kecemasan berupa STAI dan HADS tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dalam penurunan tingkat kecemasan antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol. Tingkat keparahan kondisi psikologis pada subjek penelitian dapat mempengaruhi efek pemberian probiotik.

Penelitian oleh Nishida *et al.* (2021) menunjukkan bahwa pemberian probiotik *L. gasseri* CP2305 ( $1 \times 10^{10}$  CFU/g) yang diberikan sebanyak 2 tablet/hari selama enam bulan dengan metode penilaian tingkat kecemasan berupa STAI menunjukkan adanya penurunan tingkat kecemasan yang lebih signifikan pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini berkaitan dengan efek pemberian probiotik yang dapat mengurangi respon stres pada *Hypothalamic-pituitaryadrenal* (HPA) dan meningkatkan sekresi *Short-chain Fatty Acid* (SCFA).

Penelitian oleh Wauters *et al.* (2022) menunjukkan bahwa pemberian probiotik *L. rhamnosus* CNCM I-3690 ( $1 \times 10^{11}$  CFU/g) yang diberikan sebanyak 2 botol/hari selama enam minggu dengan metode penilaian tingkat kecemasan *Premenstrual Tension Syndrome-Visual Analog Scale* (PMTS-VAS) menunjukkan adanya penurunan tingkat kecemasan yang lebih signifikan pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini berkaitan dengan efek pemberian probiotik yang dapat meningkatkan permeabilitas intestinal. Hasil dari setiap sumber bukti mengenai pengaruh probiotik terhadap tingkat kecemasan dirangkum dan ditampilkan pada **Tabel 7**.

Seluruh artikel jurnal pada penelitian ini menggunakan berbagai macam metode penilaian tingkat kecemasan dalam bentuk kuesioner yang digunakan secara tunggal atau kombinasi, seperti STAI, BAI, HAM-A, HADS, SAS, dan PMS-VAS (n = 1; 14.3%). Kuesioner STAI (n = 3; 42.9%) adalah metode penilaian tingkat kecemasan yang paling banyak digunakan dan sering dikombinasikan dengan jenis metode penilaian tingkat kecemasan lainnya (n = 3; 42.9%) (**Gambar 7**).



Gambar 7. Metode Penilaian Tingkat Kecemasan

Tabel 7. Rangkuman Hasil dari Setiap Sumber Bukti

Sumber Artikel	Jenis Probiotik	Metode Intervensi		Mekanisme	Hasil Penelitian	
		Durasi	Modalitas Administrasi		Metode Penilaian	Kesimpulan
Browne <i>et al.</i> , 2021	<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L. salivarius</i> W24, <i>L. lactis</i> W19, <i>L. lactis</i> W58 (2.5 x 10 <sup>9</sup> CFU/g)	8 minggu	2 gram produk oral probiotik/hari	Genetik, usia, pola makan, komposisi mikrobiota intestinal, dan tingkat keparahan kondisi psikologis mempengaruhi efek probiotik	STAI ↔	Tidak signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan
Eskandar-zadeh <i>et al.</i> , 2021	<i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus bacteria</i> (18 x 10 <sup>9</sup> CFU/g)	8 minggu	1 kapsul/hari	Mengubah fungsi neurotransmitter dan mengurangi sitokin inflamasi	STAI ↓; HAM-A ↓; BAI ↔	Signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan
LC <i>et al.</i> , 2021	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. salivarius</i> (20 x 10 <sup>9</sup> CFU/g) <i>B. lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> (10 x 10 <sup>9</sup> CFU/g)	12 minggu	1 pil/hari	Pola makan dan tingkat keparahan kondisi psikologis mempengaruhi efek probiotik	STAI ↔	Tidak signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan
Meng <i>et al.</i> , 2022	<i>L. plantarum</i> PS128 (3 x 10 <sup>10</sup> CFU/g)	2 bulan	2 kapsul/hari	Mengembalikan keseimbangan mikrobiota intestinal dan fungsi barier intestinal	HAM-A ↓; SAS ↓	Signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan

Tabel 7. Lanjutan Rangkuman Hasil dari Setiap Sumber Bukti

Sumber Artikel	Jenis Probiotik	Metode Intervensi		Mekanisme	Hasil Penelitian	
		Durasi	Modalitas Administrasi		Metode Penilaian	Kesimpulan
Moloney <i>et al.</i> , 2021	<i>B. longum</i> AH714 (1 X 10 <sup>9</sup> CFU/g)	8 minggu	1 kapsul/hari	Tingkat keparahan kondisi psikologis mempengaruhi efek probiotik	STAI ↔; HADS ↔	Tidak signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan
Nishida <i>et al.</i> , 2021	<i>L. gasseri</i> CP2305 (1 x 10 <sup>10</sup> CFU/g)	6 bulan	2 tablet/hari	Mengurangi respon stres pada HPA dan meningkatkan sekresi SCFA	STAI ↓	Signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan
Wauters <i>et al.</i> , 2022	<i>L. rhamnosus</i> CNCM I-3690 (1 x 10 <sup>11</sup> CFU/g)	6 minggu	2 botol (100ml)/hari	Meningkatkan permeabilitas intestinal	PMS-VAS ↓	Signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan

Perubahan tingkat kecemasan antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol: ↔: tidak ada perbedaan diantara kedua kelompok; ↓: penurunan yang lebih signifikan pada kelompok intervensi; BAI, *beck anxiety inventory*; CFU, *colony forming units*; HADS, *hospital anxiety and depression scale*; HAM-A, *hamilton anxiety scale*; HPA, *hypothalamic-pituitaryadrenal*; PMTS-VAS, *premenstrual tension syndrome-visual analog scale*; SAS, *self-rating anxiety scale*; SCFA; *short-chain fatty acid*; STAI, *state trait anxiety inventory*.

### 3.4. Sintesis Hasil

Peneliti menemukan sebanyak tujuh *original article* RCT yang mayoritas dipublikasikan pada tahun 2021 oleh negara-negara dari seluruh dunia. Terdapat dua artikel jurnal inklusi (Eskandarzadeh *et al.*, 2021; Meng *et al.*, 2022) yang terfokus pada pasien dengan gangguan cemas, sedangkan lima artikel jurnal inklusi lainnya (Browne *et al.*, 2021; LC *et al.*, 2021; Moloney *et al.*, 2021; Nishida *et al.*, 2021; Wauters *et al.*, 2022) terfokus pada orang sehat. Jenis strain probiotik yang digunakan berasal dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dalam rentang konsentrasi  $10^9$  hingga  $10^{11}$  CFU/gram. Kapsul, tablet, pil, larutan, dan bubuk merupakan bentuk sediaan probiotik yang digunakan dengan durasi pemberian selama satu hingga enam bulan. Mekanisme *microbiota-gut brain axis* mendasari pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas. Penelitian ini menggunakan salah satu atau kombinasi beberapa kuesioner penilaian tingkat kecemasan, seperti STAI, BAI, HAM-A, HADS, SAS, dan PMS-VAS.

Berdasarkan temuan di atas, pemberian probiotik terbukti signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan pada pasien dengan gangguan cemas, sedangkan pada orang sehat pemberian probiotik tidak signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan. Hanya terdapat 2 (40%) artikel (Nishida *et al.*, 2021; Wauters *et al.*, 2022) yang menunjukkan pemberian probiotik signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan pada orang sehat. Sementara itu, terdapat 3 (60%) artikel (Browne *et al.*, 2021; LC *et al.*, 2021; Moloney *et al.*, 2021) yang menunjukkan pemberian probiotik tidak signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan pada orang sehat. Selanjutnya, akan dilakukan tahap pembahasan terkait hasil analisis artikel jurnal inklusi yang telah didapatkan.

## BAB IV. PEMBAHASAN

### 4.1. Temuan Hasil

Penelitian *scoping review* ini didominasi oleh artikel jurnal yang terfokus pada orang sehat (Browne *et al.*, 2021; LC *et al.*, 2021; Moloney *et al.*, 2021; Nishida *et al.*, 2021; Wauters *et al.*, 2022), sedangkan hanya terdapat dua artikel jurnal (Eskandarzadeh *et al.*, 2021; Meng *et al.*, 2022) yang terfokus pada pasien dengan gangguan cemas. Berdasarkan hasil analisis pada ketujuh artikel jurnal inklusi, pemberian probiotik pada pasien dengan gangguan cemas terbukti signifikan dan pada orang sehat tidak signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan. Terdapat perbedaan pada jenis strain probiotik, metode intervensi probiotik, dan metode penilaian tingkat kecemasan sehingga menghasilkan efek yang berbeda.

#### 4.1.1. Jenis Strain dan Metode Intervensi Probiotik

Probiotik adalah mikroorganisme hidup non-patogenik yang jika diberikan dalam konsentrasi minimal, yaitu sebesar  $10^6$  CFU/mL atau  $10^6$  CFU/gram berpotensi memberikan manfaat untuk kesehatan tubuh (Kechagia *et al.*, 2013; Stavropoulou & Bezirtzoglou., 2020). Anjuran pemberian probiotik yang dapat dikonsumsi per hari adalah dalam rentang konsentrasi  $10^8$  hingga  $10^9$ CFU/gram (Kechagia *et al.*, 2013). Terdapat berbagai macam formulasi bentuk sediaan probiotik dengan menargetkan berbagai rute administrasi untuk meningkatkan efektivitas probiotik yang hingga saat ini masih terus dikembangkan. Probiotik dalam bentuk sediaan oral paling banyak digunakan saat ini, seperti tablet, kapsul, pil, bubuk, dan larutan (Baral *et al.*, 2021). Menurut NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) dianjurkan mengonsumsi produk probiotik minimal selama empat minggu untuk mengetahui efeknya (NICE, 2008). Anjuran metode intervensi tersebut sesuai dengan ketujuh artikel jurnal inklusi yaitu menggunakan konsentrasi  $10^9$  hingga  $10^{11}$  CFU/gram dengan pemberian selama  $\geq 4$  minggu yang diberikan dalam bentuk sediaan oral.

Seluruh artikel jurnal inklusi menggunakan salahsatu atau kombinasi berbagai jenis spesies strain probiotik dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Hal ini sejalan dengan penelitian *systematic review* yang melaporkan bahwa penggunaan beberapa jenis strain probiotik dari golongan

bakteri asam laktat, seperti *Lactobacillus* dan/atau *Bifidobacteria* terbukti dapat memberikan efek kesehatan bagi tubuh, salahsatunya kesehatan jiwa sehingga memungkinkan probiotik digunakan untuk terapi gangguan jiwa (Kechagia *et al.*, 2013; Vitellio *et al.*, 2020).

#### 4.1.2. Pengaruh Probiotik terhadap Tingkat Kecemasan

Penelitian oleh Eskandarzadeh *et al.* (2021) dan Meng *et al.* (2022) melaporkan bahwa pemberian obat golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs) yang dikombinasikan dengan probiotik lebih signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan pada pasien dengan gangguan cemas dibandingkan penggunaan obat golongan SSRIs secara tunggal. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ghorbani *et al.* (2018) yang menunjukkan bahwa pemberian psikobiotik selama enam minggu dapat mengurangi gejala psikologis jika digunakan bersama dengan obat antidepresan. Penelitian oleh Nikolova *et al.* (2021) juga menunjukkan bahwa pemberian obat antidepresan yang disertai dengan terapi tambahan berupa pemberian probiotik selama delapan minggu secara signifikan mengurangi gejala psikologis, hal ini berkaitan dengan efek sinergis dan aditif probiotik terhadap obat antidepresan.

Antidepresan seperti obat golongan SSRIs memiliki sifat antimikroba, sebaliknya probiotik memiliki sifat antidepresan. Penggunaan obat antidepresan dalam jangka panjang dapat mengakibatkan perubahan adaptif pada mikrobiota gastrointestinal (GI) karena efek antimikroba yang dimilikinya. Terjadinya gangguan jiwa juga dikaitkan dengan adanya disbiosis intestinal. Oleh karena itu, probiotik dapat memberikan efek terapinya dengan mengembalikan keseimbangan mikrobiota GI tanpa mengurangi efek obat antidepresan pada pasien dengan gangguan jiwa. Namun, penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme yang mendasari efek kombinasi penggunaan obat antidepresan dengan probiotik masih perlu dilakukan (Nikolova *et al.*, 2021). Temuan di atas menunjukkan bahwa pemberian kombinasi obat antidepresan dengan probiotik berpotensi menurunkan tingkat kecemasan, sehingga probiotik dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien dengan gangguan cemas.

Meskipun sebagian besar temuan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian probiotik berpotensi menurunkan tingkat kecemasan, tidak semua studi RCT dalam penelitian ini memiliki hasil yang sama (**Tabel 7**). Penelitian oleh

Browne *et al.* (2021) dan LC *et al.* (2021) menunjukkan bahwa pemberian kombinasi beberapa strain probiotik *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* tidak signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan pada orang sehat. Penelitian lainnya juga menunjukkan pemberian *B. longum* tidak signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan pada orang sehat (Moloney *et al.*, 2021). Temuan ini secara tidak langsung menunjukkan bahwa pemberian probiotik kurang berpengaruh dalam menurunkan tingkat kecemasan pada orang sehat. Hal ini sejalan dengan penelitian *meta-analysis* yang melaporkan efek probiotik tidak signifikan dalam memperbaiki suasana hati pada individu sehat (Ng *et al.*, 2018).

Adanya stres psikologis seperti pada individu dengan gangguan jiwa, dapat memicu sumbu *Hypothalamic-pituitaryadrenal* (HPA) untuk memproduksi kortisol dan noradrenalin, sehingga meningkatkan sekresi sitokin inflamasi dan prostaglandin pada intestinal. Peristiwa tersebut menyebabkan perubahan pada komposisi mikrobiota dan fungsi barrier, serta meningkatkan permeabilitas saluran cerna (Atmaja & Rafelia, 2022; Yong *et al.*, 2020). Mekanisme probiotik dalam mempengaruhi kondisi psikologis tidak dapat lepas dari penjelasan konsep "*microbiota-gut-brain axis*". Intervensi probiotik dapat meningkatkan keragaman komposisi mikrobiota intestinal dan mempertahankan fungsi barrier mukosa saluran cerna akibat adanya interaksi dua arah antara *gut-brain axis* dan mikrobiota melalui sistem saraf, sistem imun, dan sistem endokrin (Eskandarzadeh *et al.*, 2021). Selain itu, probiotik dapat menurunkan regulasi respon sumbu HPA terhadap stres psikologis dengan mengurangi sirkulasi hormon adrenokortikotropik, kortikosteron, dan norepinefrin sehingga mengurangi tingkat proinflamasi dan meningkatkan sitokin antiinflamasi (Liu *et al.*, 2018). Oleh karena itu, secara umum probiotik lebih efektif dalam menurunkan tingkat kecemasan pada pasien dengan gangguan cemas dibandingkan pada orang sehat.

Penelitian ini melaporkan timbulnya efek samping setelah intervensi probiotik pada beberapa penelitian (Browne *et al.*, 2021; Eskandarzadeh *et al.*, 2021; LC *et al.*, 2021; Moloney *et al.*, 2021; Meng *et al.*, 2022), seperti mual, pusing, perut kembung, diare, konstipasi, dan pruritus. Namun, seluruh efek samping yang ditimbulkan setelah intervensi probiotik masih dapat teratasi dengan baik selama penelitian berlangsung sehingga tidak menyebabkan dampak buruk yang berkepanjangan. Secara umum, probiotik aman untuk dikonsumsi oleh manusia, kecuali pada individu dengan gangguan sistem imun dan penyakit kronis

lainnya karena probiotik dapat menyebabkan sepsis, pneumonia, endokarditis dan alergi (Yong *et al.*, 2020).

Artikel jurnal inklusi pada penelitian ini menggunakan berbagai macam kuesioner penilaian tingkat kecemasan, baik penilaian yang dilakukan secara mandiri oleh subjek penelitian maupun penilaian langsung oleh peneliti atau klinisi. Penelitian ini juga tidak menerapkan pembatasan pada jenis kuesioner yang digunakan agar tidak terlalu membatasi jumlah artikel jurnal yang digunakan. Jenis kuesioner penilaian tingkat kecemasan yang paling banyak digunakan adalah *State Trait Anxiety Inventory* (STAI), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), dan *Back Anxiety Inventory* (BAI). Setiap penelitian dapat mempertimbangkan penggunaan jenis kuesioner yang berbeda dan setiap kuesioner memiliki sifat psikometrik yang berbeda juga (Julian, 2011).

#### **4.2. Keterbatasan**

Keterbatasan penelitian *scoping review* ini adalah sumber informasi yang digunakan hanya berasal dari lima *database* ilmiah elektronik (*PubMed*, *ScienceDirect*, *SpringerLink*, *Taylor & Francis Online*, dan *Emerald Insight*) dan tidak menggunakan *grey literature*, serta dalam rentang satu tahun terakhir (2021-2022) masih belum banyak penelitian terbaru mengenai pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan, kebanyakan dari penelitian menggunakan subjek selain manusia.

#### **4.3. Implikasi**

Hasil penelitian *scoping review* ini menunjukkan bahwa probiotik dapat digunakan sebagai terapi adjuvan pada pasien dengan gangguan cemas.

## **BAB V. SIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1. Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian *scoping review* ini, dapat disimpulkan bahwa:

1. Probiotik dapat digunakan sebagai terapi adjuvan pada pasien dengan gangguan cemas, sedangkan pada orang sehat intervensi probiotik tidak signifikan dalam menurunkan tingkat kecemasan.
2. Jenis strain probiotik dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dapat diberikan dalam rentang konsentrasi  $10^9$  hingga  $10^{11}$  CFU/gram melalui berbagai macam bentuk sediaan oral, seperti kapsul, tablet, pil, larutan, dan bubuk yang diberikan selama satu hingga enam bulan.
3. *Microbiota-gut-brain axis* merupakan mekanisme yang mendasari pengaruh pemberian probiotik terhadap tingkat kecemasan pada orang sehat dan pasien dengan gangguan cemas.
4. Kuesioner penilaian tingkat kecemasan STAI, BAI, HAM-A, HADS, SAS, dan PMS-VAS dapat digunakan secara tunggal atau dikombinasikan.

### **5.2. Saran**

Melalui hasil penelitian *scoping review* ini, saran yang penulis berikan adalah:

1. Memperluas penelusuran sumber bukti melalui *grey literature* dan menambah jumlah *database* ilmiah yang digunakan.
2. Perlu penelitian *literature* lanjutan dengan rentang publikasi sumber bukti yang lebih panjang agar tidak terlalu membatasi jumlah sumber bukti yang dapat digunakan.

## DAFTAR PUSTAKA

- American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5<sup>th</sup> edition (DSM-V)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Atmaja, B., & Rafelia, V. (2022). Hubungan antara psikobiotik dengan gangguan kecemasan. *Journal Of The Indonesian Medical Association*, 71(6), 286–295. <https://doi.org/10.47830/jinma-vol.71.6-2021-238>
- Baker, A., Simon, N., Keshaviah, A., Farabaugh, A., Deckersbach, T., Worthington, J. J., Hoge, E., Fava, M., & Pollack, M. P. (2019). Anxiety Symptoms Questionnaire (ASQ): development and validation. *General Psychiatry*, 32(6), 1–11. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100144>
- Baral, K. C., Bajracharya, R., Lee, S. H., & Han, H.-K. (2021). Advancements in the pharmaceutical applications of probiotics: dosage forms and formulation technology. *International Journal of Nanomedicine*, pp. 7535–7556. <https://doi.org/https://doi.org/10.2147/IJN.S337427>
- Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21<sup>st</sup> century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3), 327–335. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>
- Browne, P. D., Bolte, A. C., Vaart, I. B. Van Der, Claassen, E., & Weerth, C. De. (2021). Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double - blind randomized pilot trial. *Scientific Reports*, 0123456789, 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81204-9>
- Departemen Kesehatan RI (Depkes RI). (1993). *Pedoman penggolongan dan diagnosis gangguan jiwa di Indonesia III (PPDGJ III)*. Jakarta: Departemen Kesehatan.
- Eskandarzadeh, S., Effatpanah, M., Khosravi-Darani, K., Askari, R., Hosseini, A. F., Reisian, M., & Jazayeri, S. (2021). Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutritional Neuroscience*, 24(2), 102–108. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1598669>
- Ghorbani, Z., Nazari, S., Etesam, F., Nourimajd, S., Ahmadpanah, M., & Razeghi Jahromi, S. (2018). The effect of synbiotic as an adjuvan therapy to fluoxetine in moderate depression: a randomized multicenter trial. *Archives of Neuroscience*, 5(2). <https://doi.org/10.5812/archneurosci.60507>
- Golden, S. H., & Bass, E. B. (2013). Validity of meta-analysis in diabetes: meta-analysis is an indispensable tool in evidence synthesis. *Diabetes Care*, 36(10), 3368–3373. <https://doi.org/10.2337/dc13-1196>
- Julian, L. J. (2011). Measures of anxiety. *Arthritis Care*, 63, 1–11. <https://doi.org/10.1002/acr.20561.Measures>
- Kechagia, M., Basoulis, D., Konstantopoulou, S., Dimitriadi, D., Gyftopoulou, K., Skarmoutsou, N., & Fakiri, E. M. (2013). Health benefits of probiotics: a review. *ISRN Nutrition*, 1–7. <https://doi.org/10.5402/2013/481651>

- LC, R., EM, B., DB, H., H, S., & AR, P. (2021). A pilot randomized controlled trial testing supplements of omega-3 fatty acids, probiotics, combination or placebo on symptoms of depression, anxiety and stress. *Journal of Affective Disorders Reports*, 5, 100141. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100141>
- Le Morvan de Sequeira, C., Hengstberger, C., Enck, P., & Mack, I. (2022). Effect of probiotics on psychiatric symptoms and central nervous system functions in human health and disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/nu14030621>
- Levac, D., Colquhoun, H., & O'Brien, K. K. (2010). Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation Science*, 5(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>
- Li, Z., Yang, L., Chen, H., Fang, Y., Zhang, T., Yin, X., Man, J., Yang, X., & Lu, M. (2022). Global, regional and national burden of autism spectrum disorder from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 31. <https://doi.org/10.1017/S2045796022000178>
- Liu, B., He, Y., Wang, M., Liu, J., Ju, Y., Zhang, Y., Liu, T., Li, L., & Li, Q. (2018). Efficacy of probiotics on anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Depression and Anxiety*, 35(10), 935–945. <https://doi.org/10.1002/da.22811>
- Maramis, W. F., & Maramis, A. A. (2009). *Catatan ilmu kedokteran jiwa*. (edisi 2). Surabaya: Airlangga University Press.
- Meng, X., Gao, Y., Qi, H., Ding, Y., & Sun, Y. (2022). Clinical application value of *Lactobacillus plantarum* ps128 in patients with anxiety disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 20(3), 560–566. <https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.3.560>
- Minayo, M. de S., Miranda, I., & Telhado, R. S. (2021). A systematic review of the effects of probiotics on depression and anxiety: an alternative therapy?. *Ciencia e Saude Coletiva*, 26(9), 4087–4099. <https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.21342020>
- Moloney, G. M., Long-Smith, C. M., Murphy, A., Dorland, D., Hojabri, S. F., Ramirez, L. O., Marin, D. C., Bastiaanssen, T. F. S., Cusack, A.-M., Berding, K., Fouhy, F., Allen, A. P., Stanton, C., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2021). Improvements in sleep indices during exam stress due to consumption of a *Bifidobacterium longum*. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 10, 100174. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100174>
- Murad, M. H., Asi, N., Alsawas, M., & Alahdab, F. (2016). New evidence pyramid. *Evidence-Based Medicine*, 21(4), 125–127. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>
- Ng, Q. X., Peters, C., Ho, C. Y. X., Lim, D. Y., & Yeo, W. S. (2018). A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 228, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063>

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2008). *Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Clinical guideline*. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence, pp. 1–22.
- Nikolova, V. L., Cleare, A. J., Young, A. H., & Stone, J. M. (2021). Updated review and meta-analysis of probiotics for the treatment of clinical depression: adjunctive vs. stand-alone treatment. *Journal of Clinical Medicine*, 10(4), 1–14. <https://doi.org/10.3390/jcm10040647>
- Nishida, K., Sawada, D., Yasui, T., Kuwano, Y., & Rokutan, K. (2021). Daily intake of *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates psychological premenstrual symptoms in young women: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Journal of Functional Foods*, 80, 104426. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104426>
- Palasz, A., Menezes, I. C., & Worthington, J. J. (2021). The role of brain gaseous neurotransmitters in anxiety. *Pharmacological Reports*, 73, 357-371. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00242-2>
- Peters, M. D. J., Godfrey, C. M., Mcinerney, P., Soares, C. B., Khalil, H., & Parker, D. (2015). *The joanna briggs institute reviewers' manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews*. Australia: Joanna Briggs Institute.
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (InfoDATIN). (2019). *Situasi kesehatan jiwa di Indonesia*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI (InfoDATIN), pp. 1-11.
- Rector, N. A., Bourdeau, D., Kitchen, K., & Joseph-Massiah, M. L. (2016). *Anxiety disorders an information guide*. Canada: Christine Harris, CAMH.
- Reis, D. J., Ilardi, S. S., & Punt, S. E. W. (2018). The anxiolytic effect of probiotics: a systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *PLoS ONE*, 13(6), 1–25. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199041>
- Smith, K. S., Greene, M. W., Babu, J. R., & Frugé, A. D. (2021). Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. *Nutritional Neuroscience*, 24(12), 963–977. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1701220>
- Stavropoulou, E., & Bezirtzoglou, E. (2020). Probiotics in medicine: a long debate. *Frontiers in Immunology*, 11, 1–20. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02192>
- Vismara, M., Girone, N., Cirnigliaro, G., Fasciana, F., Vanzetto, S., Ferrara, L., Priori, A., D'addario, C., Viganò, C., & Dell'osso, B. (2020). Peripheral biomarkers in DSM-5 anxiety disorders: an updated overview. *Brain Sciences*, 10(8), 1–37. <https://doi.org/10.3390/brainsci10080564>
- Vitellio, P., Chira, A., De Angelis, M., Dumitrascu, D. L., & Portincasa, P. (2020). Probiotics in psychosocial stress and anxiety: a systematic review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 29(1), 77–83. <https://doi.org/10.15403/jgld-352>

- Wauters, L., Oudenhove, L. Van, Accarie, A., Geboers, K., Geysen, H., Toth, J., Luypaerts, A., Verbeke, K., Smokvina, T., Raes, J., Tack, J., & Vanuytsel, T. (2022). *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 decreases subjective academic stress in healthy adults: a randomized placebo-controlled trial. *Gut Microbes*, 14(1), 2031695. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2031695>
- Wiktorczyk-kapischke, N., Chomacka, K., Grudlewska-buda, K., Wilk, M., Wałęcka-zacharska, E., & Andrzejewska, M. (2022). The role of psychobiotics in supporting the treatment of disturbances in the functioning of the nervous system: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 7820. <https://doi.org/10.3390/ijms2314782>
- Yong, S. J., Tong, T., Chew, J., & Lim, W. L. (2020). Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01361>
- Zagórska, A., Marcinkowska, M., Jamrozik, M., Wiśniowska, B., & Paśko, P. (2020). From probiotics to psychobiotics - The gut-brain axis in psychiatric disorders. *Beneficial Microbes*, 11(8), 717–732. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0063>
- Zou, R., Tian, P., Xu, M., Zhu, H., Zhao, J., Zhang, H., Chen, W., & Wang, G. (2021). Psychobiotics as a novel strategy for alleviating anxiety and depression. *Journal of Functional Foods*, 86, 104718. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104718>

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Proses Pencarian Artikel Jurnal Pada *Database*

#### 1. Pencarian pada *database PubMed*

The screenshot shows the PubMed website interface. At the top, there is the NIH National Library of Medicine logo and a search bar containing the query: "(probiotic OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) AND (anxiety disorder OR ni". The search results page displays 6 results. The first result is titled "Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self-Reported Insomniacs: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial." by Ho YT, Tsai YC, Kuo TB, Yang CCH. The article is from *Nutrients*, 2021, Aug 17;13(8):2820. The abstract states: "Recent animal studies have supported that *Lactobacillus plantarum* PS128 (PS128) can reduce the severity of **anxiety** and depression. ...This study determines whether PS128 reduces the severity of **anxiety** and depressive symptoms, regulates autonomic nervous syst ...".

#### 2. Pencarian pada *database ScienceDirect*

The screenshot shows the ScienceDirect website search results page. The search query is "(probiotic OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) AND (anxiety dis". The results are sorted by relevance. The first result is titled "Pain after upper limb surgery under peripheral nerve block is associated with gut microbiome composition and diversity" by David Brenner, Paul Cherry, ... George Shorten. The second result is titled "Pea albumin extracted from pea (*Pisum sativum* L.) seed protects mice from high fat diet-induced obesity by modulating lipid metabolism and gut microbiota" by Ning Liu, Zhuan Sang, ... Pengjie Wang. The page also shows a sidebar with filters for years (2022 (72), 2021 (79)) and publication titles (Journal of Functional Foods (9), Neurobiology of Stress (9), Brain, Behavior, & Immunity - Health (8)).

### 3. Pencarian pada database SpringerLink

The screenshot shows the SpringerLink search interface. The search bar contains the query: "(probiotic OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) AND (anxiety disorder OR neurotic anxiety)". The results show 191 results for this query, with filters for English, Article, and 2021-2022. A "Refine Your Search" section is visible on the left, showing filters for Content Type (Article), Discipline (Medicine & Public Health, Biomedicine, Life Sciences, Chemistry, Pharmacy), and Subdiscipline (Internal Medicine, Neurology, Neurosciences, Medicine/Public Health, general). A highlighted result is titled "Effects of therapeutic probiotics on modulation of microRNAs" by Amirhossein Davoodvandi, Havva Marzban, Pouya Golej... in *Cell Communication and Signaling* (2021). A yellow banner indicates that the search also matched 148 preview-only results, with an example article titled "An 8-Week Administration of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus plantarum* Combined with Exercise Training Alleviates Neurotoxicity of A $\beta$  and Spatial Learning via Acetylcholine in Alzheimer Rat Model".

### 4. Pencarian pada database Taylor & Francis Online

The screenshot shows the Taylor & Francis Online search interface. The search bar contains the query: "(probiotic OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) AND (anxiety disorder OR neurotic anxiety)". The search results page shows 31 results for this query. The search criteria are displayed as: "[[All: probiotic] OR [All: lactobacillus] OR [All: bifidobacterium]] AND [All: anxiety] AND [All: disorder] OR [All: neurotic] AND [All: anxiety] AND [Article Type: Article] AND [Publication Date: (01/01/2021 TO 12/31/2022)]". The results are sorted by Relevance, and there are 50 items per page. A filter for "Article" is selected. A highlighted result is titled "Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with".

## 5. Pencarian pada *database Emerald Insight*

Welcome Guest user

emerald insight  
Discover Journals, Books & Case Studies

Browse our content Register for a profile Cart Login

(probiotic OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) AND (anxiety disorder OR neurotic anxiety)  Advanced search

Home / Search results

Search results 1 - 1 of 1

Per page 10 20 50 Sorted by relevance

(1) Citations: download RIS

Open Access

Article Publication date: 2 April 2021 [HTML](#) [PDF \(100 KB\)](#)

**Effect of lactose intolerance severity on food intake and quality of life in adults with lactose intolerance in Turkey**

Gökçen Garipoğlu, Nesli Ersoy, Mustafa Gülşen and Taner Özgürtaş

Lactose intolerance is lactose digestive disorder due to lactase enzyme deficiency. This can affect the quality of life by restricting the intake of certain foods. The aim

Access

Only Open Access ✕

Year

From 2021 until 2022 ✕

Content type

Article (1)

## Lampiran 2. Artikel Jurnal Inklusi yang dianalisis

### 1. Artikel jurnal dari *database PubMed*

#### Original Article

<https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.3.560>

pISSN 1738-1088 / eISSN 2093-4327

Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2022;20(3):560-566

Copyright© 2022, Korean College of Neuropsychopharmacology

## Clinical Application Value of *Lactobacillus Plantarum* PS128 in Patients with Anxiety Disorders

Xiaojuan Meng<sup>1</sup>, Yajie Gao<sup>1</sup>, Hang Qi<sup>1</sup>, Yongyan Ding<sup>2</sup>, Yaqing Sun<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Psychiatry and <sup>2</sup>Outpatient, The Eighth Hospital of Shijiazhuang, <sup>3</sup>Department of Neurology, The People's Hospital of Gaocheng, Shijiazhuang, Hebei, China

**Objective:** PS128 is a novel psycho biotic strain, it has been reported to play an important role in neuropsychiatric disorders. This study investigated the clinical effect of PS128 supplementation on patients with anxiety.

**Methods:** A total of 200 patients with anxiety were recruited, and divided into two groups (n = 100/group). The control group received oral treatment with citalopram, and the PS128 group received PS128 capsules based on citalopram treatment. Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Self-Rating Anxiety Scale (SAS) were used to evaluate the anxiety levels. After 2 months of continuous administration, clinical efficacy was evaluated according to HAMA score.

**Results:** There was no significant difference in HAMA and SAS scores between the two groups before treatment. With the treatment prolonged, the HAMA and SAS score decreased gradually in both control and PS128 groups, and the decrease rate of PS128 group was significantly greater than that of the control group. The clinical effective rates of PS128 group were higher than those in the control group. High levels of clinical cure rate were also detected in the

Lanjutan artikel jurnal dari *database PubMed*

www.nature.com/scientificreports

## scientific reports



### OPEN Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial

Pamela D. Browne<sup>1,2✉</sup>, Antoinette C. Bolte<sup>3</sup>, Isolde Besseling-van der Vaart<sup>4</sup>, Eric Claassen<sup>2</sup> & Carolina de Weerth<sup>1✉</sup>

Probiotic use may be an efficacious treatment option to effectively manage symptoms of prenatal maternal anxiety and depression. Our primary aim was to test feasibility and acceptability for a probiotic randomized controlled trial (RCT) in pregnant women with pre-existing symptoms.

## 2. Artikel jurnal dari *database ScienceDirect*

Journal of Affective Disorders Reports 5 (2021) 100141



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders Reports

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jadr](http://www.elsevier.com/locate/jadr)



Research Paper

A pilot randomized controlled trial testing supplements of omega-3 fatty acids, probiotics, combination or placebo on symptoms of depression, anxiety and stress



Reigada LC<sup>a,b,\*</sup>, Buchanan EM<sup>c</sup>, Hazeltine DB<sup>a,b</sup>, Shakil H<sup>a</sup>, Polokowski AR<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Psychology Department, Brooklyn College, City University of New York, 2900 Bedford Avenue, Brooklyn, NY 11210, USA

<sup>b</sup> Program in Psychology, The Graduate Center, City University of New York, New York, NY, USA

<sup>c</sup> Analytics, Harrisburg University of Science and Technology, Harrisburg, PA, USA

### 1. Introduction

The prevalence rates of clinical anxiety and depressive disorders in

or methods that can augment existing approaches are needed to address depression and anxiety symptoms.

One of the most under-recognized factors in the development and

Lanjutan artikel jurnal dari *database ScienceDirect*

Brain, Behavior, &amp; Immunity - Health 10 (2021) 100174



Contents lists available at ScienceDirect

## Brain, Behavior, &amp; Immunity - Health

journal homepage: [www.editorialmanager.com/bbih/default.aspx](http://www.editorialmanager.com/bbih/default.aspx)

Full Length Article

Improvements in sleep indices during exam stress due to consumption of a *Bifidobacterium longum*

Gerard M. Moloney<sup>a,b,2</sup>, Caitriona M. Long-Smith<sup>a,2</sup>, Amy Murphy<sup>a,c,d</sup>, Danielle Dorland<sup>a</sup>, Sara Firuzeh Hojabri<sup>a</sup>, Loreto Olavarría Ramirez<sup>a</sup>, David Campos Marin<sup>a</sup>, Thomaz F.S. Bastiaanssen<sup>a</sup>, Anne-Marie Cusack<sup>a</sup>, Kirsten Berding<sup>a</sup>, Fiona Fouhy<sup>a,c</sup>, Andrew P. Allen<sup>a</sup>, Catherine Stanton<sup>a,c,d</sup>, Gerard Clarke<sup>a,d</sup>, Timothy G. Dinan<sup>a,d,1</sup>, John F. Cryan<sup>a,b,\*,1</sup>

<sup>a</sup> APC Microbiome Ireland, University College Cork, Cork, Ireland<sup>b</sup> Department of Anatomy and Neuroscience, University College Cork, Cork, Ireland<sup>c</sup> Teagasc Food Research Centre, Moorepark, Fermoy, Cork, Ireland

Journal of Functional Foods 80 (2021) 104426



Contents lists available at ScienceDirect

## Journal of Functional Foods

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jff](http://www.elsevier.com/locate/jff)Daily intake of *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates psychological premenstrual symptoms in young women: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study

Kensei Nishida<sup>a,\*</sup>, Daisuke Sawada<sup>b</sup>, Toshiyuki Yasui<sup>c</sup>, Yuki Kuwano<sup>a</sup>, Kazuhito Rokutan<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Pathophysiology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, 3-15-18 Kuramoto-cho, Tokushima, Tokushima 770-8503, Japan<sup>b</sup> Core Technology Laboratories, Asahi Quality & Innovations, Ltd., 1-1-21, Midori, Moriya-shi, Ibaraki 302-0106, Japan<sup>c</sup> Department of Reproductive and Menopausal Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, 3-15-18 Kuramoto-cho, Tokushima, Tokushima 770-8503, Japan

ARTICLE INFO

ABSTRACT

### 3. Artikel jurnal dari database Taylor & Francis Online

NUTRITIONAL NEUROSCIENCE  
https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1598669



Check for updates

#### Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled trial

Sevda Eskandarzadeh<sup>a</sup>, Mohammad Effatpanah<sup>b</sup>, Kianoush Khosravi-Darani<sup>c</sup>, Reza Askari<sup>d</sup>, Agha Fatemeh Hosseini<sup>e</sup>, Mahnaz Reisian<sup>a</sup> and Shima Jazayeri<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Nutrition, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; <sup>b</sup>Department of Psychiatry, Ziaei Hospital, School of Medicine, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran; <sup>c</sup>Research Department of Food Technology, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; <sup>d</sup>Department of Psychiatry, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran; <sup>e</sup>Department of Biostatistics School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

##### ABSTRACT

**Objectives:** Studies have shown that probiotics may decrease anxiety symptoms, but to our knowledge so far no trial has investigated the effects of probiotics in generalized anxiety disorder (GAD). The aim of the present study was to determine the effects of probiotics as adjunctive therapy on anxiety severity and quality of life (QOL) in patients with GAD.

**Methods:** Forty-eight drug-free patients with a diagnosis of GAD based on DSM-V criteria were randomly assigned to two groups to receive daily either one capsule of probiotics or placebo in addition to 25 mg sertraline for 8 weeks. Probiotic capsules contained  $18 \times 10^7$  CFU

##### KEYWORDS

Generalized anxiety disorder; probiotic; sertraline; quality of life; anxiety

GUT MICROBES  
2022, VOL. 14, NO. 1, e2031695 (12 pages)  
https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2031695



RESEARCH PAPER

OPEN ACCESS Check for updates

#### *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 decreases subjective academic stress in healthy adults: a randomized placebo-controlled trial

Lucas Wauters<sup>a,b</sup>, Luka Van Oudenhove<sup>b</sup>, Alison Accarie<sup>b</sup>, Karlien Geboers<sup>a</sup>, Hannelore Geysen<sup>b</sup>, Joran Toth<sup>b</sup>, Anja Luybaerts<sup>a</sup>, Kristin Verbeke<sup>b</sup>, Tamara Smokvina<sup>c</sup>, Jeroen Raes<sup>d,e</sup>, Jan Tack<sup>a,b</sup>, and Tim Vanuytsel<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; <sup>b</sup>Translational Research in Gastrointestinal Disorders KU Leuven, Leuven, Belgium; <sup>c</sup>Danone Nutricia Research, Palaiseau, France; <sup>d</sup>Vib Center for Microbiology, Leuven, Belgium; <sup>e</sup>Department of Microbiology and Immunology, Rega Institute, Leuven, Belgium

##### ABSTRACT

Psychological stress negatively affects the intestinal barrier function in animals and humans. We aimed to study the effect of *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 on intestinal permeability and stress-markers during public speech. Healthy students were randomized to *L. rhamnosus*-containing (test) or acidified (placebo) milk consumed twice daily for 4 weeks, with 46 subjects per treatment group. Small intestinal permeability was quantified by a 2 h urinary lactulose-

##### ARTICLE HISTORY

Received 3 August 2021  
Revised 3 January 2022  
Accepted 10 January 2022

##### KEYWORDS

*Lactobacillus rhamnosus*; probiotic; permeability