HJK HOLISTIK JURNAL KESEHATAN
ISSN 1978-3337 (Print)
ISSN 2620-7478 (Online)
DOI: 10.33024

Nomor: 79/E/KPT/2023

INFORMASI ARTIKEL
Received: December, 25, 2025
Revised: March, 10, 2026
Available online: March, 10, 2026
at: https://e-jurnal.iphorr.com/index.php/hjk

# Efektivitas probiotik terhadap gejala depresi ditinjau dari durasi pengobatan: Sebuah tinjauan sistematis

**Rhevita Apsari Harlinda, Elitha Sundari Pulungan***

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
Korespondensi penulis: Elitha Sundari Pulungan. *Email: elithasundaripulungan@gmail.com

**Abstract**

**Background:** Depression is a major global health problem that significantly impacts quality of life and productivity. Changes or disruptions in the composition of the gut microbiota, known as dysbiosis, are believed to play a role in influencing depressive symptoms through the gut-brain axis. Probiotics have the potential to alleviate depression by modulating the gut microbiota and inflammatory signaling pathways, but the influence of intervention duration on their effectiveness remains unclear.
**Purpose:** To assess the effectiveness of probiotics on depressive symptoms in terms of treatment duration.
**Method:** A systematic review was conducted in PubMed, Scopus, Google Scholar, and ScienceDirect databases to identify randomized controlled trials (RCTs) published between 2015 and 2025. Eligible studies included adult subjects (≥18 years) with a diagnosis of major depressive disorder (MDD) or measurable depressive symptoms who received single-strain or multi-strain probiotics as monotherapy or adjunct therapy. Outcomes were assessed using validated depression scales, such as the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), and the Beck Depression Inventory (BDI). Twelve RCTs met inclusion criteria.
**Results:** Probiotic administration demonstrated the greatest antidepressant effect in medium-term interventions (4–8 weeks). Short-term therapy (<4 weeks) produced only minimal improvement, while long-term use (>12 weeks) tended to reach a plateau, with biological benefits persisting but without further significant symptom reduction. Multi-strain therapy and adjunctive use demonstrated greater effectiveness.
**Conclusion:** Probiotics are most effective when administered over a 4–8-week period and are a safe and promising adjunctive therapy for mild to moderate depression.

**Keywords: Depressive Symptoms; Gut-Brain Axis; Probiotics; Treatment Duration.**

**Pendahuluan:** Depresi merupakan masalah kesehatan global utama yang berdampak signifikan terhadap kualitas hidup dan produktivitas. Perubahan atau gangguan komposisi mikrobiota usus yang dikenal sebagai disbiosis, diyakini berperan dalam memengaruhi gejala depresi melalui sumbu usus–otak. Probiotik berpotensi meredakan depresi dengan memodulasi mikrobiota usus dan jalur sinyal inflamasi, namun pengaruh durasi intervensi terhadap efektivitasnya masih belum jelas.
**Tujuan:** Untuk menilai efektivitas probiotik terhadap gejala depresi ditinjau dari durasi pengobatan.
**Metode:** Penelitian tinjuan sistematis dilakukan pada basis data PubMed, Scopus, Google Scholar, dan ScienceDirect untuk mengidentifikasi uji klinis acak terkontrol (*randomized controlled trials*/RCT) yang dipublikasikan antara tahun 2015-2025. Studi yang memenuhi kriteria melibatkan subjek dewasa (≥18 tahun) dengan diagnosis gangguan depresi mayor (*major depressive disorder*/MDD) atau gejala depresi yang terukur, yang menerima probiotik strain tunggal atau multi-strain sebagai terapi tunggal maupun tambahan. Luaran dinilai menggunakan skala depresi tervalidasi, seperti *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), *Montgomery–Åsberg*

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i1.2159

*Depression Rating Scale* (MADRS), dan *Beck Depression Inventory* (BDI). Sebanyak 12 RCT memenuhi kriteria inklusi.

**Hasil:** Pemberian probiotik menunjukkan efek antidepresan terbesar pada intervensi jangka menengah (4–8 minggu). Terapi jangka pendek (<4 minggu) hanya menghasilkan perbaikan minimal, sedangkan penggunaan jangka panjang (>12 minggu) cenderung mencapai plateau, dengan manfaat biologis yang tetap bertahan namun tanpa penurunan gejala yang bermakna lebih lanjut. Terapi multi-strain dan penggunaan sebagai terapi tambahan menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi.

**Simpulan:** Probiotik paling efektif diberikan dalam rentang waktu 4–8 minggu dan merupakan terapi tambahan yang aman serta menjanjikan untuk depresi ringan hingga sedang.

**Kata Kunci: Durasi Pengobatan; Gejala Depresi; Probiotik; Sumbu Usus–Otak.**

## PENDAHULUAN

Depresi merupakan gangguan psikiatri yang prevalen, ditandai oleh perasaan sedih berkepanjangan, penurunan motivasi, serta rendahnya tingkat energi, yang secara signifikan mengganggu fungsi sosial, akademik, dan pekerjaan. Depresi masih menjadi masalah kesehatan global yang terus meningkat, dengan estimasi sebanyak 332 juta orang terdampak di seluruh dunia pada tahun 2021 (Zhou, Zhang, He, Xu, Sun, Zhao, & Dai, 2025). Dalam kurun waktu 1990 hingga 2021, jumlah kasus depresi meningkat sekitar 88%, menunjukkan eskalasi signifikan dalam prevalensinya (Chen, Li, Zuo, & Zhu, 2025). Dampak depresi semakin diperberat selama pandemi Covid-19, dengan tercatat 357 juta kasus baru (insidens), 332 juta kasus yang sedang berlangsung (prevalensi), serta 56 juta *Disability Adjusted Life Years* (DALYs) yang diatribusikan pada gangguan ini. Peningkatan terbesar ditemukan pada kelompok usia 60–64 tahun dan di negara-negara dengan indeks sosiodemografi (*Socio-demographic Index*/SDI) tinggi, yang menyoroti besarnya beban depresi pada populasi lanjut usia dan negara berpendapatan tinggi (Zhou et al., 2025).

Sumbu usus–otak (*gut–brain axis*) merupakan jaringan komunikasi dua arah yang menghubungkan mikrobiota usus dengan sistem imun dan sistem saraf pusat, serta berperan penting dalam perkembangan dan progresivitas depresi (Cryan, O'Riordan, KCowan, Sandhu, Bastiaanssen, Boehme, & Dinan, 2019). Jaringan komunikasi ini memungkinkan mikroorganisme memengaruhi aktivitas otak melalui produksi metabolit, seperti *short-chain fatty acids* (SCFAs) dan neurotransmiter, serta melalui regulasi poros hipotalamus–pituitari–adrenal (HPA). Gangguan keseimbangan mikrobiota usus (disbiosis) berhubungan dengan inflamasi sistemik, perubahan neuroendokrin, dan gangguan suasana hati (Tan, 2023). Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat kesehatan apabila dikonsumsi dalam jumlah yang adekuat, menunjukkan potensi sebagai agen terapeutik dalam mengurangi gejala depresi melalui modulasi inflamasi, regulasi sintesis neurotransmiter, serta peningkatan neuroplastisitas (Chao, Liu, Sutthawongwadee, Li, Lv, Chen, & Guo, 2020; Ng, Peters, Ho, Lim, & Yeo, 2018).

Penelitian terbaru telah mengevaluasi penggunaan probiotik dengan formulasi strain tunggal maupun multi-strain, di mana kombinasi multi-strain menunjukkan manfaat sinergis yang lebih baik dalam regulasi emosional. Probiotik dapat diberikan sebagai terapi mandiri, digunakan secara independen tanpa agen farmakologis, atau sebagai terapi adjuvan yang dikombinasikan dengan pengobatan antidepresan standar. Dalam penelitian klinis, luaran primer umumnya berupa perubahan skor keparahan depresi, sedangkan luaran sekunder mencakup perubahan biomarker biologis, komposisi mikrobiota usus, serta fungsi kognitif. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh durasi intervensi probiotik terhadap gejala depresi dengan menilai efektivitas berdasarkan periode pemberian, mengidentifikasi durasi intervensi yang optimal, dan menjelaskan mekanisme biologis yang mendasarinya.

## METODE

Pencarian literatur sistematis ini dilakukan menggunakan beberapa basis data elektronik utama, yaitu PubMed/MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Pencarian dibatasi pada artikel yang diterbitkan antara Januari 2015 hingga Desember 2025 untuk memastikan bahwa bukti yang diperoleh merupakan temuan terkini. Strategi pencarian

**Rhevita Apsari Harlinda, Elitha Sundari Pulungan***

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
Korespondensi penulis: Elitha Sundari Pulungan. *Email: elithasundaripulungan@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i1.2159

disusun berdasarkan setiap komponen *Population, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO) dan dikombinasikan menggunakan operator *Boolean* ("AND" dan "OR"). Kata kunci yang digunakan meliputi *probiotics, psychobiotic, gut microbiota, depression, depressive symptoms, duration, treatment window, dan intervention period*. Tinjauan sistematis ini dilakukan dan dilaporkan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Kriteria kelayakan studi ditetapkan berdasarkan kerangka PICO. Kriteria inklusi mensyaratkan bahwa studi harus memiliki desain *Randomized Controlled Trial* (RCT). Populasi yang disertakan adalah individu dewasa (usia ≥18 tahun) yang didiagnosis dengan *Major Depressive Disorder* (MDD) atau menunjukkan gejala depresi yang terukur menggunakan instrumen penilaian yang tervalidasi, seperti *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), *Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), *Beck Depression Inventory* (BDI/BDI-II), *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS), dan *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS). Intervensi yang diteliti adalah suplementasi probiotik, baik strain tunggal maupun multistrain, yang diberikan sebagai terapi tunggal atau terapi tambahan dengan durasi intervensi yang didefinisikan secara jelas. Komparator yang digunakan meliputi plasebo, tanpa intervensi, atau perbandingan berdasarkan durasi pemberian probiotik (<4 minggu, 4–8 minggu, dan >8 minggu). Luaran utama yang dilaporkan adalah perubahan tingkat keparahan gejala depresi, sedangkan luaran sekunder mencakup kualitas hidup, fungsi kognitif, serta penanda biologis atau inflamasi.

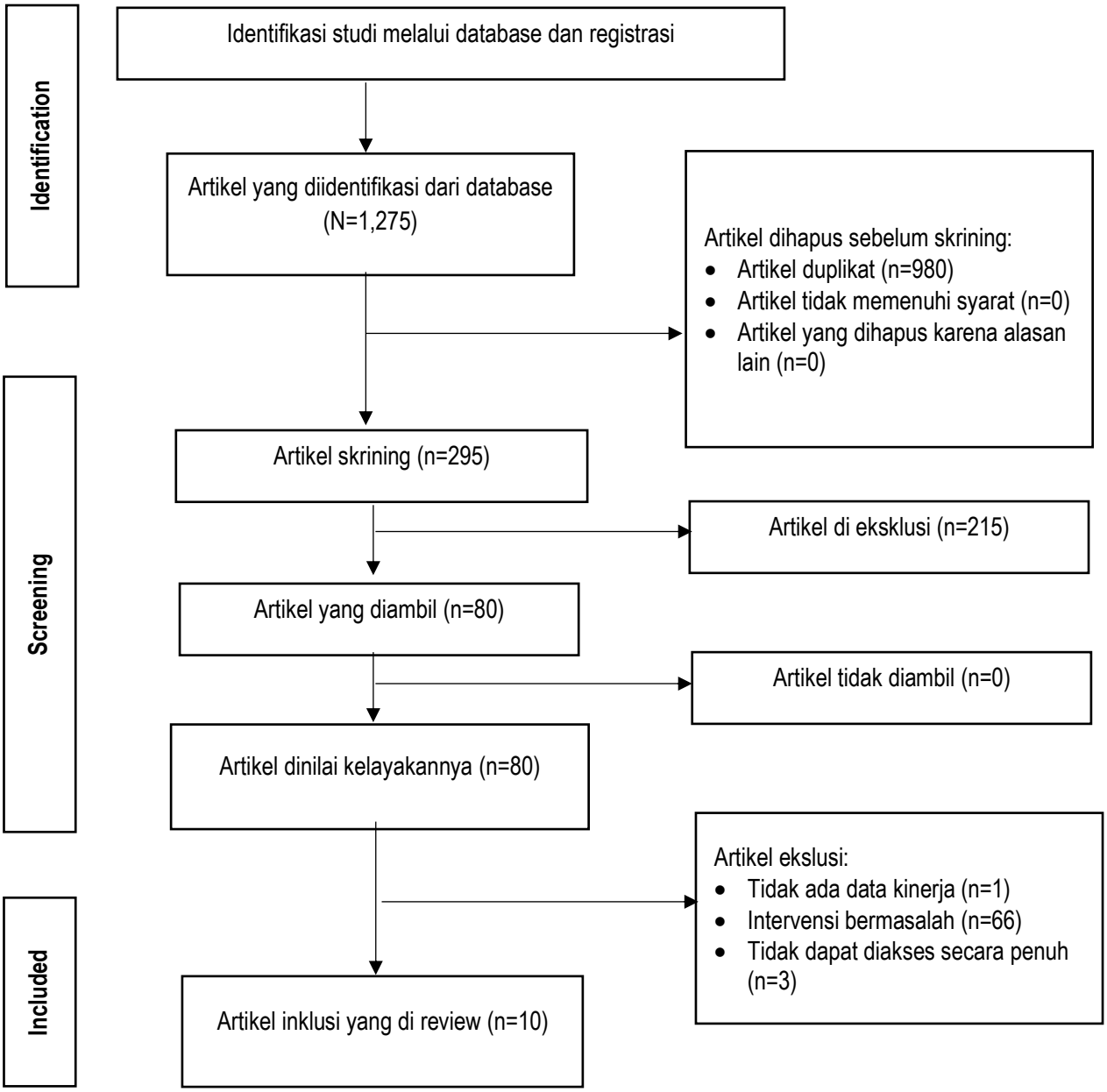
Kriteria eksklusi diterapkan pada studi dengan desain observasional (misalnya studi kohort dan kasus-kontrol), studi non-eksperimental, laporan kasus, tinjauan naratif, serta penelitian in vitro atau pada hewan. Studi yang melibatkan peserta usia <18 tahun, tidak memiliki diagnosis MDD atau gejala depresi yang terukur, atau tidak menggunakan instrumen penilaian depresi yang tervalidasi dikecualikan. Selain itu, studi tanpa intervensi probiotik, dengan komposisi strain atau durasi intervensi yang tidak jelas, atau yang mengombinasikan probiotik dengan senyawa aktif lain juga tidak disertakan. Studi akan dikeluarkan apabila tidak memiliki kelompok kontrol atau perbandingan yang sesuai, serta apabila luaran yang dilaporkan tidak menilai perubahan gejala depresi.

**Rhevita Apsari Harlinda, Elitha Sundari Pulungan***

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
Korespondensi penulis: Elitha Sundari Pulungan. *Email: elithasundaripulungan@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i1.2159

## HASIL




**Gambar Diagram Alir PRISMA**

**Rhevita Apsari Harlinda, Elitha Sundari Pulungan***

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
Korespondensi penulis: Elitha Sundari Pulungan. *Email: elithasundaripulungan@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i1.2159

**Tabel 1. Hasil Pemetaan Data Artikel**

| (Penulis)(Negara) | Desain Studi | Sampel | Intervensi | Skala Depresi | Hasil | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Perubahan Skor Depresi | | | Perubahan Sekunder | |
| | | | | | Mean±SD | Mean Difference (95% CI) | p-value | Mean Different (95% CI) | p-value |
| (Schaub et al., 2022) (Switzerland) | *Double-blind RCT* | 47 dewasa (18–50 tahun) | Probiotik multistrain (Vivomixx®, 8 strain), terapi Tunggal. Studi jangka pendek (< 4 minggu) | HAM-D BDI | Probiotik: −5.3±1.2 Kontrol: −1.8±1.2 | −3.50 (−4.24 hingga −2.76) | <0.001 | - | - |
| (Kazemi et al., 2019) (Iran) | *3-arm RCT* | 81 wanita dewasa (20–50 tahun) | Probiotik multistrain (L. acidophilus, L. casei, B. bifidum), terapi tambahan. Studi jangka menengah (4-8 minggu) | BDI | Probiotik: −9.25±~4.0 Plasebo: −3.19±~4.0 | −6.55 | 0.008 | Rasio Kynurenin/Triptofan: −1.65 Rasio Triptofan/BCAA: −0.03 Rasio Triptofan/Isoleusin: +0.016 | Rasio Kynurenin/Triptofan: 0.036 Rasio Triptofan/BCAA: 0.031 Rasio Triptofan/Isoleusin: 0.018 |
| (Elahinejad et al., 2025) (Iran) | *Double-blind RCT* | 44 dewasa (18–65 tahun) | Probiotik multistrain yang mengandung *Lactobacillus helveticus* R0052 dan *Bifidobacterium longum* R0175 yang diberikan sebagai terapi adjuvan bersamaan | HDRS-24 | Probiotik + Fluoxetine: –17.0±5.3 Plasebo + Fluoxetine: –10.0±4.7 | –7.0 (–9.8 hingga –4.2) | 0.001 | - | Kortisol (µg/dL): 0.46–0.98 ACTH (pg/mL): 0.44–0.68 BDNF (pg/mL): 0.55–0.89 |

**Rhevita Apsari Harlinda, Elitha Sundari Pulungan***

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
Korespondensi penulis: Elitha Sundari Pulungan. *Email: elithasundaripulungan@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i1.2159

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | dengan fluoksetin. Studi jangka menengah (4-8 minggu) | | | | | | |
| (Sempach et al., 2024) (Switzerland) | *Double-blind RCT* | 60 dewasa (18–65 tahun) | Probiotik multistrain (*Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*), terapi Tunggal. Studi jangka menengah (4-8 minggu) | MADRS, PHQ-9 | MADRS<br>Probiotik: −12.3±8.4<br>Kontrol: −8.9±7.6<br>PHQ-9<br>Probiotik: −8.1±6.2<br>Kontrol: −5.4±5.8 | MADRS: −3.4 (−6.1 hingga −0.7)<br>PHQ-9: −2.7 (−4.8 hingga −0.6) | MADRS: 0.014<br>PHQ-9: 0.018 | Kualitas hidup: +2.3 (0.5 to 4.1) | 0.021 |
| (Akkasheh et al., 2016) (Iran) | *Double-blind RCT* | 37 dewasa (20–55 tahun) | Probiotik multistrain (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, dan *Bifidobacterium bifidum*), terapi Tunggal. Studi jangka menengah (4-8 minggu) | BDI | Probiotik: −5.7±6.4<br>Kontrol: −1.7±4.8 | −4.0 (−6.9 hingga −1.1) | 0.005 | Serum Insulin (μU/mL): −1.6 (−3.0 to −0.2)<br>HOMA-IR (Insulin Resistance Index): −0.6 (−1.1 to −0.1) | Serum Insulin (μU/mL): 0.03<br>HOMA-IR (Insulin Resistance Index): 0.02 |
| (Nikolova et al., 2023) (United Kingdom) | *Pilot double-blind RCT* | 49 dewasa | Probiotik multistrain + antidepresan, terapi tambahan. Studi jangka menengah (4-8 minggu) | HAM-D, IDS | HAM-D<br>Probiotik: −9.2±6.0<br>Kontrol: −5.0±6.0<br>IDS<br>Probiotik: −8.84±6.0<br>Kontrol: −5.0±6.0 | HAM-D<br>0.70 (0.01–0.98)<br>IDS<br>0.64 (0.03–0.87) | < 0.05 | HAM-A:<br>0.79 (0.06–1.05) | HAM-A: <0.05 |

**Rhevita Apsari Harlinda, Elitha Sundari Pulungan***

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
Korespondensi penulis: Elitha Sundari Pulungan. *Email: elithasundaripulungan@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i1.2159

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (Rudzki et al., 2019) (Polandia) | *Pilot double-blind RCT* | 60 dewasa | Probiotik singlestrain (*Lactobacillus plantarum* 299v) kombinasi dengan SSRI, terapi tambahan. Studi jangka menengah (4-8 minggu). | HAM-D | Probiotik: 21.53±6.03<br>Kontrol: 22.00±7.92 | 0.47 (–2.5 hingga 3.4) | 0.79 | *Attention and Perceptivity Test* (APT): +3.94 (95% CI: 0.60 – 7.29)<br>*California Verbal Learning Test* (CVLT): +5.46 (95% CI: 0.80 – 10.12) | APT: 0.021<br>CVLT: 0.023 |
| (Moschonis et al., 2024) (United Kingdom) | *Double-blind RCT* | 30 dewasa (18–65 tahun) | Probiotik multistrain (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, dan *Bifidobacterium longum*), diberikan sebagai terapi tunggal. Studi jangka panjang (> 12 minggu). | BDI-II, PHQ-9 | BDI-II<br>Probiotik: 14.46±10.16<br>Plasebo: 15.31±9.05<br>PHQ-9<br>Probiotik: 8.26±4.72<br>Plasebo: 7.12±4.99 | - | BDI-II > 0.05<br>PHQ-9 > 0.05 | hs-CRP: −1,52<br>Total Glutathione (GSH): +5.4 (0.1 – 10.8)<br>CAR (*Cortisol Awakening Response*): −0.27 (−0.40 – −0.04)<br>Glucosa Puasa: −1.9 (−2.8 – −0.7) | hs-CRP: 0.047<br>Total Glutathione (GSH): 0.049<br>CAR (*Cortisol Awakening Response*): 0.038<br>Glucosa Puasa: 0.036 |
| (Haghighat et al., 2021) (Iran) | *Double-blind RCT* | 65 dewasa (30–65 tahun) | Formulasi probiotik multistrain dan sinbiotik yang mengandung Lactobacillus acidophilus T16, Bifidobacterium bifidum BIA-6, | BDI-II | Probiotik: 9.50±5.74<br>Probiotik: 13.96±7.61 | −4.46 (−8.72 hingga −0.20) | 0.04 | BAI: −3.12 (−5.33 hingga −0.92)<br>SF-36: +7.25 (2.11 hingga 12.39)<br>PSS-10: −3.47 (−6.21 hingga −0.74) | BAI: 0.01<br>SF-36: 0.006<br>PSS-10: 0.014 |

**Rhevita Apsari Harlinda, Elitha Sundari Pulungan***

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
Korespondensi penulis: Elitha Sundari Pulungan. *Email: elithasundaripulungan@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i1.2159

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Bifidobacterium lactis BIA-7, dan Bifidobacterium longum BIA-8, diberikan sebagai terapi tunggal. Studi jangka panjang (> 12 minggu). | | | | | |
| (Slykerman et al., 2017) ( New Zealand) | *Double-blind RCT* | 423 ibu hamil (14–16 minggu kehamilan) | Probiotik strain tunggal (*Lactobacillus rhamnosus HN001*), diberikan sebagai terapi Tunggal. Studi jangka panjang (> 12 minggu). | EPDS | Probiotik: 7.7±5.4 Plasebo: 9.0±6.0 | −1.2 (−2.4, −0.1) | 0.035 | STAI-6: −1.1 (−1.9, −0.2) STAI-6: 0.014 |

**Rhevita Apsari Harlinda, Elitha Sundari Pulungan***

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
Korespondensi penulis: Elitha Sundari Pulungan. *Email: elithasundaripulungan@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i1.2159

**Tabel 2. Penilaian Risiko Bias menggunakan RoB 2.0**

| Penulis | Proses Randomisasi | Deviasi dari intervensi yang direncanakan | Data luaran yang hilang | Pengukuran luaran | Seleksi hasil yang dilaporkan | Risiko Bias Keseluruhan |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (Schaub et al., 2022) | Rendah | Rendah | Beberapa kekhawatiran | Rendah | Rendah | Rendah |
| (Kazemi et al., 2018) | Rendah | Rendah | Beberapa kekhawatiran | Rendah | Rendah | Rendah |
| (Elahinejad et al., 2024) | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah |
| (Sempach et al., 2024) | Rendah | Beberapa kekhawatiran | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah |
| (Akkasheh et al., 2016) | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah |
| (Nikolova et al., 2023) | Beberapa kekhawatiran | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah | Beberapa kekhawatiran |
| (Rudzki et al., 2019) | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah |
| (Moschonis et al., 2024) | Beberapa kekhawatiran | Rendah | Beberapa kekhawatiran | Rendah | Rendah | Beberapa kekhawatiran |
| (Haghighat et al., 2021) | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah | Beberapa kekhawatiran | Rendah |
| (Slykerman et al., 2017) | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah | Rendah |

**Rhevita Apsari Harlinda, Elitha Sundari Pulungan***

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
Korespondensi penulis: Elitha Sundari Pulungan. *Email: elithasundaripulungan@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i1.2159

## PEMBAHASAN

Hasil tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa suplementasi probiotik memiliki efek antidepresan yang paling konsisten pada intervensi jangka menengah dengan durasi sekitar 4–8 minggu. Rentang waktu ini tampaknya merepresentasikan window terapeutik optimal, di mana proses kolonisasi mikrobiota usus, modulasi sistem imun, dan regulasi neurotransmiter dapat berlangsung secara sinergis, sehingga berkontribusi pada stabilisasi suasana hati. Temuan ini didukung oleh berbagai uji klinis teracak yang secara konsisten melaporkan penurunan skor depresi yang signifikan pada instrumen penilaian terstandar seperti *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), *Beck Depression Inventory* (BDI), dan *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS) (Sikorska, Antosik-Wójcińska, & Dominiak, 2023). Hasil tersebut juga sejalan dengan meta-analisis sebelumnya, meskipun tidak termasuk dalam dataset penelitian ini, menunjukkan bahwa probiotik memberikan manfaat klinis yang bermakna pada individu dengan depresi ringan hingga sedang dalam periode terapi antara 4-12 minggu (Huang, Wang, & Hu, 2016; Zhang, Chen, Zhang, Dong, Ma, Zhang, & Lu, 2023).

Sebaliknya, intervensi jangka pendek (<4 minggu) umumnya hanya menunjukkan sinyal terapeutik awal berupa perubahan biologis tanpa perbaikan klinis yang signifikan. Sementara itu, intervensi jangka panjang (>12 minggu) cenderung menunjukkan fenomena plateau, di mana perbaikan pada parameter biokimia, seperti regulasi inflamasi dan metabolik, tetap berlanjut tanpa diikuti penurunan lebih lanjut pada gejala depresi (Moschonis, Sarapis, Resciniti, Hall, Yim, Tonkovic, & Biesiekierski, 2024; Schaub, Schneider, Vazquez-Castellanos, Schweinfurth, Kettelhack, Doll, & Lang, 2022). Beberapa studi tidak menemukan perubahan klinis yang signifikan meskipun terjadi perbaikan biomarker, mengindikasikan adanya variabilitas respons yang dipengaruhi oleh faktor strain probiotik maupun karakteristik individu (Sempach, Doll, Limbach, Marzetta, Schaub, Schneider, & Schmidt, 2024; Moschonis et al., 2024). Studi jangka panjang lainnya juga menunjukkan bahwa meskipun penanda inflamasi dan metabolik terus membaik, skor gejala depresi cenderung menetap setelah 12 minggu, mengarah pada kemungkinan adanya batas efektivitas klinis dalam durasi intervensi yang lebih panjang (Moschonis et al., 2024; Haghighat, Mohammadshahi, Shayanpour, Haghighizadeh, Rahmdel, & Rajaei, 2021; Godzien, Kalaska, Rudzki, Barbas-Bernardos, Swieton, Lopez-Gonzalvez, & Pawlak, 2025).

Efektivitas probiotik sangat bergantung pada jenis strain, dosis, dan formulasi yang digunakan. Beberapa strain tertentu, seperti *Lactobacillus helveticus* R0052 dan *Bifidobacterium longum* R0175, secara konsisten menunjukkan efek antidepresan baik sebagai monoterapi maupun sebagai terapi tambahan bersama fluoksetin, dengan perbaikan gejala yang lebih besar dibandingkan monoterapi farmakologis (Elahinejad, Khorasanian, Tehrani-Doost, Khosravi-Darani, Mirsepasi, Effatpanah, & Jazayeri, 2025; Kazemi, Noorbala, Azam, Eskandari, & Djafarian, 2019). Selain itu, *Lactobacillus plantarum* 299v juga dilaporkan tidak hanya memperbaiki gejala depresi, tetapi juga meningkatkan fungsi kognitif melalui modulasi jalur metabolik *triptofan–kynurenine* (Rudzki et al., 2019). Variasi dalam kombinasi strain, jumlah *colony-forming units* (CFU), serta penggunaan formulasi strain tunggal dibandingkan multistrain kemungkinan berkontribusi terhadap heterogenitas hasil antar studi (Nikolova, Cleare, Young, & Stone, 2023). Perbedaan instrumen penilaian luaran juga berperan, di mana skala yang dinilai oleh klinisi seperti HAM-D cenderung lebih sensitif dalam mendeteksi perubahan klinis halus dibandingkan instrumen swalapor seperti BDI dan PHQ-9 (Sempach et al., 2024).

Berdasarkan sudut pandang mekanistik, temuan ini berkaitan erat dengan peran sumbu mikrobiota usus otak (*microbiota gut brain axis),* yang memediasi interaksi kompleks antara mikrobiota usus, sistem imun, dan sistem saraf pusat (Hyland & Stanton, 2023). Probiotik diketahui memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan neuroplastik, serta mampu memodulasi sintesis neurotransmiter. Penurunan kadar *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP) dan resistensi insulin setelah delapan minggu terapi probiotik (Cryan et al., 2019; Akkasheh, Kashani-Poor, Tajabadi-Ebrahimi, Jafari, Akbari, Taghizadeh, & Esmaillzadeh, 2016). Sementara penelitian lain menemukan penurunan kadar kynurenine yang berhubungan dengan perbaikan fungsi kognitif (Rudzki et al., 2019). Hal ini mendukung konsep bahwa stabilisasi mikrobiota umumnya memerlukan waktu 3–4 minggu, dengan efek antiinflamasi dan neurokimia yang lebih nyata muncul pada minggu ke-

**Rhevita Apsari Harlinda, Elitha Sundari Pulungan***

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
Korespondensi penulis: Elitha Sundari Pulungan. *Email: elithasundaripulungan@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i1.2159

6 hingga ke-8 (Kazemi et al., 2019). Selain itu, prebiotik seperti fruktooligosakarida dan galaktooligosakarida dapat memperkuat efek probiotik dengan menyediakan substrat fermentabel bagi bakteri usus, sehingga meningkatkan produksi *short-chain fatty acids* (SCFA) seperti asetat, propionat, dan butirat. SCFA berperan dalam memperkuat fungsi sawar usus, menurunkan aktivasi mikroglia, serta meningkatkan sintesis serotonin (5-HT), pada akhirnya berkontribusi pada regulasi suasana hati dan ketahanan terhadap stres (Tan, 2023; Moschonis et al., 2024; Hyland & Stanton, 2016).

Secara keseluruhan, bukti yang tersedia menunjukkan bahwa probiotik dan secara komplementer prebiotik memiliki potensi yang menjanjikan sebagai terapi tambahan pada gangguan depresi melalui modulasi multipathway pada sumbu usus otak. Meskipun demikian, masih diperlukan uji klinis teracak berskala besar dengan durasi intervensi yang bervariasi serta penggunaan luaran yang terstandarisasi untuk menentukan durasi terapi optimal, mengidentifikasi efek spesifik strain, dan memperjelas mekanisme biologis yang mendasarinya (Nikolova et al., 2023; Zhang et al., 2023).

## SIMPULAN

Berdasarkan bukti dari berbagai *randomized controlled trials*, terdapat dukungan kuat terhadap adanya *window* terapeutik optimal, di mana probiotik memberikan efek antidepresan yang paling nyata, khususnya pada intervensi jangka menengah dengan durasi sekitar 4–8 minggu. Pada periode ini, proses kolonisasi mikrobiota usus, modulasi respons inflamasi, dan regulasi sintesis neurotransmiter bekerja secara sinergis sehingga menghasilkan perbaikan gejala depresi yang paling konsisten dan stabil. Sebaliknya, intervensi jangka pendek (<4 minggu) umumnya gagal memberikan manfaat klinis yang signifikan, sedangkan terapi jangka panjang (>12 minggu) sering kali menunjukkan penurunan efek atau mencapai plateau terapeutik.

Temuan ini menegaskan pentingnya pelaksanaan uji klinis teracak berskala besar dengan durasi intervensi yang bervariasi untuk mendefinisikan secara lebih presisi profil efektivitas probiotik serta potensi interaksinya dengan terapi antidepresan konvensional. Penelitian selanjutnya perlu difokuskan pada penentuan durasi terapi yang optimal, identifikasi strain probiotik atau kombinasi strain yang paling efektif, serta karakterisasi subkelompok pasien yang paling mungkin memperoleh manfaat. Bukti yang terus berkembang menunjukkan bahwa probiotik berpotensi menjadi terapi tambahan yang aman dan efektif bagi individu dengan depresi ringan hingga sedang. Namun demikian, studi yang ada saat ini masih menunjukkan variasi metodologis yang substansial, termasuk perbedaan dalam jenis strain probiotik, dosis, durasi intervensi, serta instrumen penilaian yang digunakan, yang dapat memengaruhi keterbandingan dan generalisasi hasil. Oleh karena itu, diperlukan uji klinis multisenter dengan metodologi terstandarisasi untuk mengatasi keterbatasan yang ada dan memvalidasi peran probiotik sebagai terapi tambahan berbasis bukti dalam tata laksana depresi.

## DAFTAR PUSTAKA

Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., & Esmaillzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, *32*(3), 315-320.

Chao, L., Liu, C., Sutthawongwadee, S., Li, Y., Lv, W., Chen, W., & Guo, S. (2020). Effects of probiotics on depressive or anxiety variables in healthy participants under stress conditions or with a depressive or anxiety diagnosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in neurology*, *11*, 421.

Chen, X. D., Li, F., Zuo, H., & Zhu, F. (2025). Trends in Prevalent Cases and Disability-Adjusted Life-Years of Depressive Disorders Worldwide: Findings from the Global Burden of Disease Study from 1990 to 2021. *Depression and anxiety*, *2025*(1), 5553491.

Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F., Boehme, M., & Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological reviews*, *99*(4), 1877-2013.

Elahinejad, V., Khorasanian, A. S., Tehrani-Doost, M., Khosravi-Darani, K., Mirsepasi, Z., Effatpanah, M., & Jazayeri, S. (2025). Effects of Probiotics as Adjunctive Therapy to Fluoxetine on Depression Severity and Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Cortisol, and Adrenocorticotropic Hormone in Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Food Science & Nutrition*, *13*(4), e4698.

**Rhevita Apsari Harlinda, Elitha Sundari Pulungan***

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
Korespondensi penulis: Elitha Sundari Pulungan. *Email: elithasundaripulungan@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i1.2159

Godzien, J., Kalaska, B., Rudzki, L., Barbas-Bernardos, C., Swieton, J., Lopez-Gonzalvez, A., & Pawlak, D. (2025). Probiotic Lactobacillus plantarum 299v supplementation in patients with major depression in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: A metabolomics study. *Journal of Affective Disorders*, *368*, 180-190.

Haghighat, N., Mohammadshahi, M., Shayanpour, S., Haghighizadeh, M. H., Rahmdel, S., & Rajaei, M. (2021). The effect of synbiotic and probiotic supplementation on mental health parameters in patients undergoing hemodialysis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Indian journal of nephrology*, *31*(2), 149-156.

Huang, R., Wang, K., & Hu, J. (2016). Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, *8*(8), 483.

Hyland, N., & Stanton, C. (2023). *The gut-brain axis: dietary, probiotic, and prebiotic interventions on the microbiota*. Elsevier.

Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., Eskandari, M. H., & Djafarian, K. (2019). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, *38*(2), 522-528.

Moschonis, G., Sarapis, K., Resciniti, S., Hall, R., Yim, K., Tonkovic, M., & Biesiekierski, J. R. (2024). Evaluation of a probiotic blend on psychosocial health and biomarkers of inflammatory, immune and stress response in adults with subthreshold depression: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 1-15.

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.

Nikolova, V., Cleare, A., Young, A., & Stone, J. (2023). Probiotics as Adjunctive Treatment in Major Depressive Disorder: estimates of treatment effect and underlying mechanisms from a double-blind placebo-controlled Randomised Pilot Trial. *BJPsych Open*, *9*(S1), S64-S65.

Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., & Szulc, A. (2019). Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, *100*, 213-222.

Schaub, A. C., Schneider, E., Vazquez-Castellanos, J. F., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., Doll, J. P., & Lang, U. E. (2022). Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Translational psychiatry*, *12*(1), 227.

Sempach, L., Doll, J. P., Limbach, V., Marzetta, F., Schaub, A. C., Schneider, E., & Schmidt, A. (2024). Examining immune-inflammatory mechanisms of probiotic supplementation in depression: secondary findings from a randomized clinical trial. *Translational Psychiatry*, *14*(1), 305.

Sikorska, M., Antosik-Wójcińska, A. Z., & Dominiak, M. (2023). Probiotics as a tool for regulating molecular mechanisms in depression: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(4), 3081

Slykerman, R. F., Hood, F., Wickens, K., Thompson, J. M. D., Barthow, C., Murphy, R., & Mitchell, E. A. (2017). Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine*, *24*, 159-165.

Tan, H. E. (2023). The microbiota-gut-brain axis in stress and depression. *Frontiers in neuroscience*, *17*, 1151478.

Zhang, Q., Chen, B., Zhang, J., Dong, J., Ma, J., Zhang, Y., & Lu, J. (2023). Effect of prebiotics, probiotics, synbiotics on depression: results from a meta-analysis. *BMC psychiatry*, *23*(1), 477.

Zhou, J., Zhang, Y., He, S., Xu, S., Sun, Q., Zhao, T., & Dai, Y. (2025). Accelerated global burden of depressive disorders during the COVID-19 pandemic from 2019 to 2021. *Scientific Reports*, *15*(1), 9529.

**Rhevita Apsari Harlinda, Elitha Sundari Pulungan***

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
Korespondensi penulis: Elitha Sundari Pulungan. *Email: elithasundaripulungan@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i1.2159