Journal of Innovative and Creativity
Journal Homepage: https://joecy.org/index.php/joecy
e-mail: journaljoecy@gmail.com

Faculty of Education
University of Pahlawan Tuanku Tambusai
ISSN 2775-771X (Online)
ISSN 2962-570X (Printed)
6 (1) 2026, Page: 19554-19560

Perbedaan Mikrobiota Usus pada Penderita Gangguan Kecemasan Umum dan Individu Sehat: Tinjauan Naratif

Monique Kalina Marpaung[1], Elitha Sundari Pulungan[2]

[1,2]Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

Corresponding Author: elithasundaripulungan@gmail.com

Published: Maret , 2026

ABSTRACT

Gangguan kecemasan umum atau Generalized Anxiety Disorder (GAD) merupakan salah satu gangguan mental yang ditandai oleh kecemasan berlebihan dan menetap yang berdampak pada fungsi psikologis maupun fisiologis individu. Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian menunjukkan adanya keterkaitan antara mikrobiota usus dan kesehatan mental melalui mekanisme gut–brain axis, yaitu sistem komunikasi dua arah antara saluran pencernaan dan sistem saraf pusat yang melibatkan jalur saraf, imun, endokrin, serta metabolit mikroba. Ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus atau disbiosis diduga berperan dalam patofisiologi GAD melalui perubahan produksi neurotransmiter, aktivasi respons inflamasi, serta disregulasi sumbu hipotalamus–pituitari–adrenal. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji perubahan mikrobiota usus pada individu dengan GAD dibandingkan dengan populasi sehat serta menjelaskan mekanisme biologis yang mendasari hubungan tersebut. Metode yang digunakan adalah narrative review dengan penelusuran literatur pada beberapa basis data ilmiah internasional menggunakan kata kunci yang relevan terkait mikrobiota usus, gut–brain axis, dan gangguan kecemasan umum. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis secara deskriptif untuk mengidentifikasi pola temuan penelitian. Hasil kajian menunjukkan bahwa individu dengan GAD mengalami perubahan komposisi mikrobiota yang ditandai dengan peningkatan bakteri proinflamasi dan penurunan bakteri komensal penghasil short-chain fatty acids, disertai penurunan keragaman mikrobiota serta perubahan metabolit yang berkaitan dengan neurotransmiter dan hormon stres. Temuan ini mendukung peran mikrobiota usus dalam patofisiologi GAD dan menunjukkan potensi pendekatan terapeutik berbasis modulasi mikrobiota, seperti probiotik atau psikobiotik, sebagai strategi tambahan dalam penatalaksanaan gangguan kecemasan.

Keywords: disbiosis, gangguan kecemasan umum, gut-brain axis, mikrobiota usus, psikobiotik.

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Atibution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0

PENDAHULUAN

Gangguan kecemasan umum atau *Generalized Anxiety Disorder* (GAD) adalah gangguan psikologis berupa perasaan cemas dan khawatir tidak terkendali yang terjadi terus menerus dan menetap dalam setidaknya 6 bulan. Gangguan ini ditandai oleh gejala fisik dan kognitif seperti gelisah, takut, mudah lelah, sulit konsentrasi, mudah merasa marah, gangguan tidur, serta ketegangan otot (Putra et al., 2024). Pada tahun 2021, sebanyak 359 juta orang di dunia tercatat mengalami gangguan kecemasan. Tingginya angka tersebut membuat gangguan kecemasan menjadi permasalahan paling umum diantara gangguan mental lainnya (World Health Organization, 2025).

Tubuh manusia dipenuhi oleh berbagai mikroba yang berkaitan erat dengan regulasi fungsi fisiologis. Dalam studi terbaru, peneliti menemukan bahwa terdapat hubungan antara mikrobiota usus dengan kesehatan jiwa. Hal ini dijelaskan dalam konsep pensinyalan biokimia antara usus dan otak (Naufal et al., 2020). *Gut-brain axis* merupakan sistem komunikasi dua arah antara saluran pencernaan (*gut*) dan otak (*brain*) yang melibatkan interaksi kompleks antara sistem saraf enterik, sistem saraf pusat, dan mikrobioma usus. Sistem ini mengatur berbagai fungsi fisiologis dan psikologis termasuk motilitas

usus, respons imun serta *mood* dan perilaku melalui mekanisme neuroimun, neuroendokrin, dan sinyal saraf seperti saraf vagus. *Gut-brain axis* juga melibatkan berbagai umpan balik yang menjaga homeostasis tubuh dalam kondisi normal maupun stres (Mayer et al., 2022).

Temuan ini menunjukkan bahwa disbiosis mikrobiota usus berpotensi berkontribusi dalam patofisiologi GAD serta membuka peluang pengembangan pendekatan terapeutik baru berbasis modulasi mikrobiota (Ķimse et al., 2024). Meskipun hubungan antara mikrobiota usus dan gangguan kecemasan semakin banyak diteliti, bukti mengenai perbedaan karakteristik mikrobiota antara pasien GAD dan individu sehat masih bervariasi dan memerlukan sintesis yang komprehensif. Oleh karena itu, tinjauan naratif ini bertujuan untuk mengkaji perubahan mikrobiota usus pada individu dengan GAD dibandingkan dengan populasi sehat serta menjelaskan mekanisme biologis yang mungkin mendasari hubungan tersebut.

KAJIAN TEORITIS

Mekanisme *gut-brain axis* diatur oleh interaksi langsung, regulasi neurotransmiter, respon imun, sistem endokrin, dan efek produk metabolit. Secara langsung, jalur otak dan usus dihubungkan oleh saraf vagus. Studi yang dilakukan pada tahun 2011 menunjukan bahwa suplementasi rhamnose pada tikus secara signifikan mengurangi perilaku mirip kecemasan. Namun, ketika saraf vagus diputus, efeknya menghilang, menunjukkan bahwa saraf vagus sangat penting untuk mentransmisikan sinyal antara usus dan otak (Guo et al., 2025). Neuron mengirimkan sinyal listrik melalui potensial aksi dan didukung oleh oligodendorsit yang megelilingi setiap komponennya. Sel glial mengatur transmisi sinaptik dan menjaga sawar darah otak. Mikroglia berperan dalam mengatur sirkuit sistem saraf (Sharkey & Mawe, 2023). Penelitian oleh Kabouridis menunjukkan bahwa perkembangan sel glial enterik dipengaruhi oleh mikrobiota usus (Guo et al., 2025). Secara garis besar, mekanisme antara mikrobiota usus dengan otak diatur melalui neurotransmiter, sumbu HPA, dan imunorespon (Ķimse et al., 2024).

Gamma-aminobutric acid (GABA) berperan sebagai neurotransmiter penghambat utama aktivitas amigdala, area otak yang terkait dengan regulasi emosi negatif dan kecemasan. GABA mengurangi aktivitas neuron melalui pengikatan pada reseptor GABA A (ionotropik) dan GABA B (metabotropik), sehingga menurunkan respons kecemasan. Reseptor GABA B juga ditemukan di saluran pencernaan dan berperan dalam mengatur motilitas usus dan persepsi nyeri visceral. Beberapa mikroba usus seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dapat memproduksi GABA melalui dekarboksilasi enzimatik glutamat sehingga berpotensi mengatur perilaku kecemasan (Morreale et al., 2022).

Serotonin (5-HT) dihasilkan sebagian besar oleh *enterochromaffin cell* (EC) dan metabolit SCFAs pada usus. Reseptor serotonin seperti 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3 dan 5-HT7 berhubungan langsung dengan gangguan kecemasan (Lin et al., 2023). Dopamin berperan dalam regulasi *mood* dan motivasi yang terkait dengan kecemasan. Gangguan pada jalur dopaminergik dapat memengaruhi respons emosional dan perilaku kecemasan. *Lactobacillus casei* dapat meningkatkan kadar dopamin di otak frontal, yang berhubungan dengan pengurangan tingkat kecemasan (Gu et al., 2020). Noradrenalin berperan penting dalam timbulnya gejala kecemasan karena sistem noradrenergik, yang berasal dari lokus *coeruleus* dan menyebar ke berbagai bagian otak, dapat diaktifkan oleh faktor stres melalui pelepasan norepinefrin. Aktivasi berlebihan dari norepinefrin di sistem saraf pusat menyebabkan gejala mirip kecemasan (Atmaja & Rafelia, 2022). Penelitian terdahulu membuktikan bahwa beberapa mikroorganisme seperti *Mycobacteria*, *Escherichia coli*, dan *Serratia marcescens* dapat menghasilkan 0.45-2.13 mM noradrenalin secara *in vitro* (Strandwitz, 2018).

Molekul-molekul dari mikroba seperti lipopolisakarida (LPS), lipoprotein bakteri, dan DNA mikroba dapat mengaktifkan sel imun bawaan (misalnya makrofag, neutrofil, dan sel dendritik) melalui reseptor *Toll-like* (TLRs) (Gauthier et al., 2022). Aktivasi ini menyebabkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1α, IL-1β, IL-6, dan TNF-α. Selain itu, ketidakseimbangan mikrobiota usus dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding usus sehingga molekul proinflamasi menembus sawar darah otak dan memengaruhi fungsi neuron serta mikroglia di otak. Sitokin ini juga dapat berinteraksi dengan saraf vagus, memodulasi sinyal antara usus dan otak. Ketidakseimbangan atau aktivasi berlebihan sistem imun ini berkontribusi pada patofisiologi gangguan neurologis dan psikologis (Srinivas et al., 2025). Respon imun juga mempengaruhi *gut-brain axis* melalui produksi

molekul seperti SCFAs yang berperan dalam ekspansi sel T regulator dan modulasi produksi sitokin. Selain itu, SCFAs juga mengatur pematangan dan fungsi mikroglia, yang merupakan sel efektor imun utama di sistem saraf pusat (Kimse et al., 2024).

HPA aksis bertanggungjawab atas pengaturan kortisol dalam menangani reaksi stres. Pada kondisi stres, hipotalamus melepaskan *Corticotropin-Releasing Hormone* (CRH) yang merangsang kelenjar pituitari untuk mengeluarkan *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH), yang kemudian memicu produksi kortisol oleh kelenjar adrenal. Kortisol berperan dalam metabolisme, reaksi imun, dan fungsi otak (Srinivas et al., 2025). Namun, aktivasi HPA yang berlebihan dapat menyebabkan gangguan suasana hati seperti depresi dan kecemasan. Produksi kortisol yang tinggi akan meningkatlan permeabilitas usus sehingga komposisi mikroba dan metabolit dalam usus berubah (Rusch et al., 2023). Suplementasi probiotik seperti *Bifidobacterium longum* dan *Lactobacillus helveticus* terbukti menurunkan kadar kortisol dan memperbaiki suasana hati pada individu yang stres, menunjukkan bahwa mikrobiota usus memengaruhi sumbu HPA melalui jalur neural, imun, dan metabolik (Srinivas et al., 2025).

METODE

Penelitian ini menggunakan desain tinjauan naratif untuk mengkaji hubungan antara mikrobiota usus dan *Generalized Anxiety Disorder* (GAD). Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis pada beberapa basis data ilmiah internasional dengan menggunakan kombinasi kata kunci yang relevan terkait mikrobiota usus, gut–brain axis, dan gangguan kecemasan umum. Artikel yang dipertimbangkan adalah publikasi penelitian primer maupun review yang membahas keterkaitan komposisi mikrobiota usus dengan mekanisme biologis, faktor risiko, atau manifestasi klinis GAD. Kriteria inklusi meliputi artikel berbahasa Inggris atau Indonesia, tersedia teks lengkap, serta diterbitkan dalam rentang tahun yang telah ditentukan. Sementara itu, artikel yang tidak secara spesifik membahas kecemasan umum, atau tidak memiliki metodologi yang jelas dikeluarkan dari seleksi. Proses seleksi dilakukan melalui tahapan identifikasi, penyaringan judul dan abstrak, serta penilaian kelayakan berdasarkan teks lengkap. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara deskriptif untuk mengidentifikasi pola temuan penelitian terkait peran mikrobiota usus terhadap kejadian dan mekanisme GAD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelusuran literatur yang dilakukan melalui beberapa basis data ilmiah internasional menggunakan kata kunci yang relevan terkait mikrobiota usus, *gut–brain axis*, dan *Generalized Anxiety Disorder* (GAD) menghasilkan sejumlah artikel yang kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Berdasarkan proses tersebut, diperoleh delapan artikel yang memenuhi kriteria dan dinilai relevan untuk dianalisis lebih lanjut. Secara umum, studi-studi tersebut menunjukkan adanya perbedaan karakteristik mikrobiota usus antara individu dengan GAD dan populasi sehat, yang meliputi perubahan komposisi bakteri, penurunan keragaman mikrobiota, serta perbedaan profil metabolit yang berkaitan dengan mekanisme *gut–brain axis*.

No	Penulis & Tahun	Desain Studi	Subjek	Metode Analisis Mikrobiota	Hasil Utama
1	Y. Li et al. (2025)	*Case-control multi-omics*	60 pasien GAD dan 30 kontrol sehat	*Sequencing* mikrobiota + metabolik plasma	Mikroba:↑ Actinobacteria, Bacteroidetes, *Escherichia–Shigella*; ↓ Firmicutes, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*. Plasma: ↑ glutamat, kortisol; ↓ GABA, serotonin.
2	Zhu et al. (2021)	*Case-control*	69 partisipan (1:2 gangguan kecemasan/depresi vs kontrol)	16S rRNA *sequencing* feses	↑ *Bacteroidetes, Proteobacteria*; ↓ *Firmicutes, Actinobacteria, Gemmiger, Ruminococcus, Veillonella* pada kelompok

No	Penulis & Tahun	Desain Studi	Subjek	Metode Analisis Mikrobiota	Hasil Utama
					kecemasan/depresi; diversitas mikrobiota menurun
3	Rabbia et al. (2025)	*Case-control*	83 pasien GAD dan 98 kontrol sehat	16S rRNA *sequencing* feses, analisis metabolit & marker imun	Mikrobiota GAD didominasi *Bacteroides* dibanding kontrol yang dominan *Prevotella*; peningkatan jalur degradasi karbohidrat mikroba; peningkatan marker inflamasi; skor kecemasan berkorelasi dengan abundansi *Bacteroides* dan gejala gastrointestinal
4	J. Li et al. (2024)	*Bidirectional two-sample Mendelian randomization*	Data GWAS mikrobiota (18.340 individu) dan gangguan kecemasan (158.565 kasus; 300.995 kontrol)	Analisis genetik berbasis SNP (MR-IVW, MR-Egger, MR-PRESSO)	Genera yang meningkatkan risiko kecemasan: *Eubacterium brachy group*, *Coprococcus*, *Enterorhabdus*, *Oxalobacter*, *Ruminiclostridium*; Genera protektif: *Blautia*, *Butyricicoccus*, *Erysipelotrichaceae-UCG003*, *Parasutterella*
5	Kim et al. (2023)	*Cross-sectional population-based study*	605 dewasa (kelompok kecemasan vs non-kecemasan berdasarkan BAI)	16S rRNA *sequencing* feses	Kelompok kecemasan menunjukkan penurunan *alpha diversity* dan perbedaan struktur komunitas mikrobiota. Pria dengan kecemasan: ↓ *Oscillospiraceae, Monoglobaceae, Lachnospiraceae_NK4A136* (penghasil SCFA). Wanita dengan kecemasan: ↓ *Prevotella*
6	Dong et al. (2021)	*Cross-sectional*	23 MDD, 21 GAD, 10 kontrol sehat	*Sequencing* 16S rRNA (Illumina MiSeq)	Pada GAD ditemukan perubahan komposisi mikrobiota dibanding kontrol sehat dengan penurunan *Fusicatenibacter* dan *Christensenellaceae_R7_grou*p.
7	Lu et al. (2025)	*Bibliometric analysis*	1816 publikasi terkait *gut-brain axis* dan *anxiety/depression*	Analisis database *Web of Science* menggunakan *CiteSpace* & *VOSviewer*	Adanya perbedaan komposisi mikrobiota pada gangguan kecemasan dan depresi, termasuk ↓ *Firmicutes, Ruminococcaceae, Dialister* dan ↑ *Enterobacteriaceae, Escherichia/Shigella*. Penelitian juga menyoroti peran metabolit mikroba (SCFA*, tryptophan metabolism*), inflamasi, serta probiotik sebagai area utama penelitian.
8	Lai & Xiong (2025)	*Bidirectional Mendelian randomization* berbasis GWAS	Data sekunder GWAS: MiBioGen, PGC, dan database faktor inflamasi	Instrumen genetik terkait taksa mikrobiota dari GWAS (analisis MR, MVMR, dan mediasi inflamasi)	Efek protektif terhadap gangguan kecemasan: *Actinobacteria, Bifidobacteriales, Bifidobacteriaceae*, *Bifidobacterium*. Risiko meningkat: *Lactobacillaceae, Clostridia, Clostridiales*.

A. Perubahan Mikrobiota pada Penderita Gangguan Kecemasan

Berdasarkan penelitian terdahulu, perubahan ekosistem mikrobiota usus pada gangguan kecemasan secara konsisten menunjukkan terjadinya disbiosis yang mencakup perubahan komposisi taksonomi, penurunan keragaman mikroba, serta gangguan fungsi metabolik dan imunologis (Rabbia et al., 2025). Secara umum, individu dengan kecemasan mengalami peningkatan relatif bakteri yang berpotensi proinflamasi atau oportunistik, seperti filum *Bacteroidetes* dan *Proteobacteria*, famili

Enterobacteriaceae, serta genus *Escherichia–Shigella* dan *Bacteroides*. Mekanisme utama yang terlibat adalah perubahan metabolisme triptofan dan neurotransmiter sepanjang jalur usus–otak, terutama penurunan kadar serotonin di otak yang berhubungan dengan peningkatan kerentanan terhadap gangguan emosional. Selain itu, metabolit mikroba juga memengaruhi respons stres, plastisitas saraf, dan regulasi perilaku melalui jalur metabolik dan neurokimia. Temuan ini menunjukkan bahwa perubahan komposisi mikrobiota usus berperan dalam patofisiologi gangguan kecemasan melalui modulasi metabolit biologis dan neurotransmiter yang memengaruhi fungsi sistem saraf pusat (Zhang et al., 2022).

Sementara itu bakteri komensal yang berperan dalam menjaga homeostasis usus cenderung menurun, terutama kelompok penghasil *short-chain fatty acids* (SCFA) dari filum *Firmicutes* seperti *Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Roseburia, Gemmiger, Fusicatenibacter*, serta genus *Bifidobacterium* dan *Prevotella* (Y. Li et al., 2025). Penurunan bakteri penghasil SCFA ini penting karena metabolit tersebut berperan dalam menjaga integritas barier usus, modulasi inflamasi, serta regulasi neurotransmiter yang memengaruhi fungsi otak. Selain perubahan komposisi bakteri, penderita kecemasan juga menunjukkan penurunan alpha diversity dan perubahan struktur komunitas mikrobiota, yang menandakan ketidakstabilan ekosistem mikroba usus (Kim et al., 2023).

Dari sisi fungsi metabolik, disbiosis pada kecemasan berkaitan dengan perubahan jalur metabolisme mikroba, termasuk peningkatan degradasi karbohidrat dan perubahan metabolisme triptofan yang berkontribusi terhadap ketidakseimbangan neurotransmiter (Lu et al., 2025). Beberapa penelitian juga melaporkan perubahan profil metabolit sistemik berupa peningkatan kadar glutamat dan kortisol serta penurunan GABA dan serotonin, yang menunjukkan keterkaitan antara perubahan mikrobiota, aktivasi aksis hipotalamus–pituitari–adrenal (HPA), dan regulasi neurokimia otak. Selain itu, peningkatan marker inflamasi sistemik dan korelasi antara komposisi mikrobiota dengan skor kecemasan maupun gejala gastrointestinal menunjukkan bahwa mekanisme imun turut berperan dalam hubungan antara mikrobiota usus dan gangguan kecemasan. (Srinivas et al., 2025). Studi genetik berbasis *Mendelian randomization* lebih lanjut mengidentifikasi beberapa genera mikrobiota yang berpotensi meningkatkan risiko kecemasan, seperti *Eubacterium brachy group*, *Coprococcus, Enterorhabdus, Oxalobacter*, dan *Ruminiclostridium*, serta genera yang bersifat protektif seperti *Blautia, Butyricicoccus, Parasutterella,* dan kelompok *Bifidobacterium* (Lai & Xiong, 2025). Secara keseluruhan, temuan-temuan ini menunjukkan bahwa gangguan kecemasan berkaitan dengan perubahan ekosistem mikrobiota yang melibatkan ketidakseimbangan komposisi bakteri, gangguan metabolit mikroba, peningkatan inflamasi, serta interaksi dengan sistem neuroendokrin melalui *gut–brain axis* (J. Li et al., 2024).

B. Implikasi Klinis

Psikobiotik merupakan suatu strain probiotik yang apabila dikonsumsi dalam jumlah tertentu dinilai memiliki dampak positif dalam kesehatan mental (Atmaja & Rafelia, 2022). Probiotik secara umum berfungsi untuk menjaga keseimbangan mikrobiota usus, sedangkan psikobiotik memiliki efek tambahan pada kesehatan mental dan fungsi sistem saraf pusat. Psikobiotik meningkatkan produksi neurotransmiter di usus, termasuk dopamin (DA), serotonin (5-HT), noradrenalin (NA), dan asam γ-aminobutyric (GABA) yang memodulasi transmisi neurotransmiter di sistem saraf enterik (Lin et al., 2023).

Penggunaan psikobiotik dalam gangguan kecemasan bertujuan untuk memperbaiki keseimbangan mikrobiota usus yang berperan dalam modulasi sistem saraf pusat melalui gut-brain axis. Beberapa studi klinis menunjukkan bahwa suplementasi dengan bakteri probiotik tertentu, seperti *Lactobacillus casei* Shirota, dapat menurunkan skor kecemasan kognitif, gejala somatik, dan tingkat stres yang dirasakan pada individu sehat maupun pasien dengan gangguan kecemasan. Mekanisme kerja psikobiotik ini melibatkan produksi metabolit seperti *short-chain fatty acids* (SCFAs) yang memiliki efek antiinflamasi dan modulasi neurotransmiter yang berperan dalam regulasi *mood* dan kecemasan (Kimse et al., 2024).

Penelitian lain menunjukan pengaruh *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium breve* dalam menurunkan gangguan kecemasan. Probiotik ini dapat menurunkan skor kecemasan dengan cara meningkatkan produksi GABA, mengurangi respons sumbu HPA terhadap stres, serta memediasi neuroinflamasi (Srinivas et al., 2025). Meskipun demikian, variasi jenis dan kombinasi strain probiotik

yang diteliti masih sangat luas dan beragam sehingga belum jelas strain mana yang paling efektif untuk mengurangi kecemasan (Eriksson, 2022).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian literatur, individu dengan *Generalized Anxiety Disorder* (GAD) menunjukkan adanya perubahan ekosistem mikrobiota usus yang ditandai dengan ketidakseimbangan komposisi bakteri, penurunan keragaman mikrobiota, serta gangguan fungsi metabolik dan imunologis dibandingkan individu sehat. Disbiosis tersebut berhubungan dengan perubahan produksi neurotransmiter, peningkatan respons inflamasi, serta aktivasi sumbu hipotalamus–pituitari–adrenal melalui mekanisme gut–brain axis yang berkontribusi terhadap patofisiologi kecemasan. Temuan ini mendukung bahwa mikrobiota usus memiliki peran penting dalam regulasi kesehatan mental dan berpotensi menjadi target pendekatan terapeutik tambahan, seperti penggunaan probiotik atau psikobiotik untuk membantu memperbaiki gejala kecemasan. Namun, variasi metode penelitian, heterogenitas populasi, serta perbedaan strain mikrobiota yang diteliti masih menjadi keterbatasan sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut, khususnya uji klinis terkontrol dengan desain yang lebih kuat, untuk menentukan hubungan kausal dan efektivitas intervensi berbasis modulasi mikrobiota secara lebih pasti.

REFERENCES

Atmaja, B., & Rafelia, V. (2022). Hubungan antara Psikobiotik dengan Gangguan Kecemasan. *Journal of the Indonesian Medical Association*, *71*(6).

Dong, Z., Shen, X., Hao, Y., Li, J., Li, H., Xu, H., Yin, L., & Kuang, W. (2021). Gut Microbiome: A Potential Indicator for Differential Diagnosis of Major Depressive Disorder and General Anxiety Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *12*. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.651536

Eriksson, A. (2022). *Can Probiotics Reduce Anxiety Symptoms?: The Gut-Brain Axis And Well-Being*. University of Skövde.

Gauthier, A. E., Rotjan, R. D., & Kagan, J. C. (2022). Lipopolysaccharide Detection by The Innate Immune System May be An Uncommon Defence Strategy Used in Nature. *Open Biology*, *12*(10). https://doi.org/10.1098/rsob.220146

Gu, F., Wu, Y., Liu, Y., Dou, M., Jiang, Y., & Liang, H. (2020). Lactobacillus casei Improves Depression-Like Behavior in Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Rats by The BDNF-TrkB Signal Pathway and The Intestinal Microbiota. *Food & Function*, *11*(7), 6148–6157. https://doi.org/10.1039/D0FO00373E

Guo, L., Ding, Q., Li, Q., Zheng, D., Guo, L., Cao, X., & Mou, Q. (2025). Anxiety Disorders and The Gut Microbiota: A Bibliometric and Visual Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, *15*. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1517508

Kim, S.-Y., Woo, S.-Y., Raza, S., Ho, D., Jeon, S. W., Chang, Y., Ryu, S., Kim, H.-L., & Kim, H.-N. (2023). Association between gut microbiota and anxiety symptoms: A large population-based study examining sex differences. *Journal of Affective Disorders*, *333*, 21–29. https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.003

Ķimse, L., Reinis, A., Miķelsone-Jansone, L., Gintere, S., & Krūmiņa, A. (2024). A Narrative Review of Psychobiotics: Probiotics That Influence the Gut–Brain Axis. *Medicina*, *60*(4), 601. https://doi.org/10.3390/medicina60040601

Lai, Y., & Xiong, P. (2025). Analysis of gut microbiota and depression and anxiety: Mendelian randomization from three datasets. *General Hospital Psychiatry*, *94*, 206–218. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2025.03.012

Li, J., Fan, C., Wang, J., Tang, B., Cao, J., Hu, X., Zhao, X., & Feng, C. (2024). Association between gut microbiota and anxiety disorders: a bidirectional two-sample mendelian randomization study. *BMC Psychiatry*, *24*(1), 398. https://doi.org/10.1186/s12888-024-05824-x

Li, Y., Dai, J., Wang, M., Yan, C., Xiu, M., & Qu, M. (2025). Alterations in Gut Microbiota and Plasma Metabolites in Patients with Generalized Anxiety Disorder: a Multi-omics Study. *International Journal of Neuroscience*, 1–18. https://doi.org/10.1080/00207454.2025.2529238

Lin, J., Liu, W., Guan, J., Cui, J., Shi, R., Wang, L., Chen, D., & Liu, Y. (2023). Latest Updates on The Serotonergic System in Depression and Anxiety. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, *15*. https://doi.org/10.3389/fnsyn.2023.1124112

Lu, R., Zhou, H., Yuan, J., & Ding, Z. (2025). Microbiota–gut–brain axis and anxiety or depression: A perspective from bibliometric and visual analysis. *Medicine*, *104*(27), e43221. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000043221

Mayer, E. A., Nance, K., & Chen, S. (2022). The Gut–Brain Axis. *Annual Review of Medicine*, *73*(1), 439–453. https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032

Morreale, C., Bresesti, I., Bosi, A., Baj, A., Giaroni, C., Agosti, M., & Salvatore, S. (2022). Microbiota and Pain: Save Your Gut Feeling. *Cells*, *11*(6), 971. https://doi.org/10.3390/cells11060971

Naufal, F., Fauzan Farizy, D., & Trijayanti Utama, W. (2020). Psikobiotik: Peran Mikrobiota Usus Dalam Kesehatan Jiwa. *Medula*, *10*, 545–551.

Putra, A., Dwiputri, A., Madani, A., Ramadhani, D., Maolidi, J., Rabbani, M., Rizky, M., & Adni, A. (2024). Generalized Anxiety Disorder (GAD): A Literature Review. *Jurnal Biologi Tropis*, *24*(1b), 597–603. https://doi.org/10.29303/jbt.v24i1b.7958

Rabbia, V., Amer, M., De Palma, G., Lu, J., Potts, R., James, C., Wolfe, M., Gillard, J., Tersigni, M., Armstrong, H., Collins, SM., Bailey, MT., Surette, M., Anglin, R., & Bercik, P. (2025). *Altered microbial carbohydrate metabolism is associated with anxiety and gastrointestinal symptoms in patients with Generalized Anxiety Disorder*. https://doi.org/10.1101/2025.09.15.25335180

Rusch, J. A., Layden, B. T., & Dugas, L. R. (2023). Signalling Cognition: The Gut Microbiota and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Frontiers in Endocrinology*, *14*. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130689

Sharkey, K. A., & Mawe, G. M. (2023). The Enteric Nervous System. *Physiological Reviews*, *103*(2), 1487–1564. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2022

Srinivas, Y. R., Ramesh, T. M., Jayappa, M. K. B., & Muddanna, P. K. C. (2025). A review on probiotics and mental health: exploring the gut-brain axis and its therapeutic potential. *International Journal of Research in Medical Sciences*, *13*(9), 3921–3932. https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20252821

Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter Modulation by the Gut Microbiota. *Brain Research*, *1693*, 128–133. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015

World Health Organization. (2025, September). *Anxiety Disorders*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders

Zhang, Y., Fan, Q., Hou, Y., Zhang, X., Yin, Z., Cai, X., Wei, W., Wang, J., He, D., Wang, G., Yuan, Y., Hao, H., & Zheng, X. (2022). Bacteroides species differentially modulate depression-like behavior via gut-brain metabolic signaling. *Brain, Behavior, and Immunity*, *102*, 11–22. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.02.007

Zhu, J., Li, M., Shao, D., Ma, S., & Wei, W. (2021). Altered Fecal Microbiota Signatures in Patients With Anxiety and Depression in the Gastrointestinal Cancer Screening: A Case-Control Study. *Frontiers in Psychiatry*, *12*. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.757139