

## Psikobiotik: Peran Mikrobiota Usus Dalam Kesehatan Jiwa

Fachri Naufal<sup>1</sup>, Diaru Fauzan Farizy<sup>1</sup>, Winda Trijayanti Utama<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Etik dan Medikolegal, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Dalam tubuh manusia, terdapat mikroba menguntungkan dalam berbagai jaringan. Penelitian-penelitian yang dilakukan akhir-akhir ini menunjukkan bahwa mikrobiota usus berperan penting dalam kesehatan jiwa – mereka terkait ke otak melalui aksis usus-otak. Aksis usus-otak merupakan jaringan komunikasi neurohumoral yang kompleks, dan berperan dalam menjaga fungsi sistem saraf pusat yang normal, hingga menjaga homeostasis metabolik. Psikobiotik didefinisikan sebagai organisme hidup yang memberi manfaat kesehatan bagi pasien dengan penyakit kejiwaan. Psikobiotik meningkatkan produksi neurotransmitter di usus, termasuk dopamin (DA), serotonin (5-HT), noradrenalin (NA), dan asam  $\gamma$ -aminobutyric (GABA), yang memodulasi transmisi neurotransmitter di sinaps proksimal dari sistem saraf enterik. Peneliti melakukan studi-studi yang membuat beberapa strain psikobiotik dikonsumsi sebagai probiotik, sebagai bentuk intervensi untuk berbagai tipe pasien kejiwaan, diantaranya adalah pasien dengan kecemasan, depresi, skizofrenia, autisme, penyakit Parkinson, penyakit Alzheimer, hingga *multiple sclerosis*. Setelah durasi intervensi, penilaian dilakukan dengan kuesioner dan sampel yang diambil dari feses pasien. Peneliti menemukan bahwa psikobiotik memberikan efek terapeutik dan memberikan *outcome* positif terhadap penderita kelainan jiwa yang tampak dari peningkatan mood, perbaikan depresi, hingga perbaikan kesehatan mental secara keseluruhan, sehingga memiliki potensi sebagai intervensi berbagai kelainan jiwa, di samping terapi farmakologis.

**Kata kunci:** Intervensi, kesehatan jiwa, mikrobiota usus, probiotik, psikobiotik.

## Psychobiotics: Role of Gut Microbiota in Mental Health

### Abstract

Inside human body, beneficial microbes reside on or within tissues. Recent studies show that the gut microbiota plays an important role in mental health – they are linked to the brain by the gut-brain axis. The gut-brain axis is a complex neurohumoral communication network and take a role from maintaining the central nervous system function to metabolic homeostasis. Psychobiotic is defined as a living organism which benefits mentally ill patients. Psychobiotics increases neurotransmitter production in the gut, including dopamine (DA), serotonin (5-HT), noradrenaline (NA), and  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), which modulates neurotransmitters transmission on proximal synapse in enteric nervous system. Researchers conduct studies which makes several strains of psychobiotics consumed as probiotics, as a form of intervention to several types of psychiatric patients, such as patients with anxiety, depression, schizophrenia, autism, Parkinson disease, Alzheimer, to multiple sclerosis. After the duration of the intervention, assessments are done by questionnaires and samples are taken from the patient's stool. Researchers found that psychobiotics gives therapeutic effects and a positive outcome to mentally ill patients that are seen from elevated mood, improved depression, and improved overall mental health, so it has a potential as an intervention to several mental disorders, aside from pharmacological therapy.

**Keywords:** Intervention, gut microbiome, mental health, probiotics, psychobiotics.

Korespondensi: Fachri Naufal, Alamat Jl. Abdul Muis 8 No. 9A, Gedung Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung. HP +6287786060993, email fachri.naufal1125@students.unila.ac.id

### Pendahuluan

Kesehatan jiwa, atau kesehatan mental, merupakan aspek penting dalam mewujudkan kesehatan secara holistik. Kesehatan jiwa tidak kalah penting untuk diperhatikan, selayaknya kesehatan fisik. *There is no health without mental health*, sebagaimana definisi sehat yang dikemukakan oleh organisasi kesehatan dunia atau WHO bahwa *“health as a state of complete physical, mental and social*

*well-being and not merely the absence of disease or infirmity”*.<sup>1</sup> Menurut data WHO (2016), terdapat sekitar 35 juta orang terkena depresi, 60 juta orang terkena bipolar, 21 juta terkena skizofrenia, serta 47,5 juta terkena demensia. Diperkirakan satu dari empat orang akan menderita gangguan mental selama masa hidup mereka.<sup>2</sup>

Belakangan ini, diketahui bahwa terdapat hubungan antara mikrobiota usus

dengan kesehatan jiwa. Sudo dan rekannya menemukan kejadian perubahan respon stres pada tikus bebas-bakteri (*germ-free*).<sup>3</sup> Penelitian-penelitian serupa yang dilakukan tidak hanya mendukung temuan mereka, tetapi juga munculnya temuan bahwa aksis usus-otak (*gut-brain axis*) mempengaruhi sistem endokrin, neural, dan imunitas.<sup>4</sup> Temuan-temuan yang berkembang menunjukkan bahwa usus memiliki komunikasi dua arah (*bidirectional*) yang kuat dengan otak, yang berarti penting untuk menjaga fungsi otak dan homeostasis usus. Penelitian-penelitian lain dilakukan untuk mendalami hubungan antara mikrobiota usus dengan berbagai masalah kesehatan jiwa, di antaranya kecemasan, depresi, skizofrenia, autisme, penyakit Parkinson, penyakit Alzheimer, hingga *multiple sclerosis*, yang dipercaya menginduksi perubahan dua arah, sehingga mengakibatkan induksi kelainan usus-otak seperti *irritable bowel syndrome* (IBS) dan lainnya.<sup>5</sup> Tidak hanya itu, pola makan, penggunaan antibiotik, dan infeksi bakteri dan virus sering dikaitkan dengan perubahan komposisi bakteri usus dan hilangnya homeostasis usus, yang berdampak pada patogenesis gangguan usus-otak.<sup>6</sup> Dengan munculnya banyak temuan mengenai hubungan kesehatan usus dengan kesehatan jiwa, banyak penelitian dilakukan untuk menilai dampak konsumsi probiotik terhadap kesehatan jiwa seperti mood, kognitif, dan stres, sehingga dapat digunakan sebagai pendekatan baru untuk terapi penyakit jiwa, yaitu psikobiotik.<sup>7,8,9</sup>

## Isi

Dalam tubuh manusia, terdapat mikroba yang dapat mempengaruhi dan meregulasi fungsi fisiologis. Sebagian besar mikroba terdapat di saluran pencernaan, dan disebut sebagai mikrobiota usus.<sup>5</sup> Kesehatan usus memiliki kaitan dengan berbagai sistem dalam tubuh manusia. Aksis usus-otak (*gut-brain axis*) merupakan jaringan komunikasi neurohumoral yang kompleks, dan berperan dalam menjaga fungsi sistem saraf pusat yang normal, hingga menjaga homeostasis metabolik.<sup>10</sup> Hormon, neurotransmitter, dan faktor imunologis yang dilepaskan dari usus

telah diketahui mengirim sinyal ke otak, baik secara langsung maupun melalui saraf otonom.<sup>4</sup>

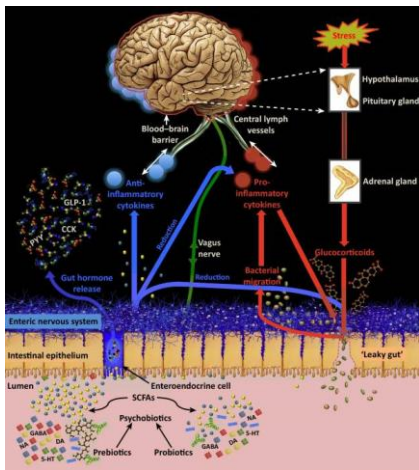
Transmisi secara vertikal melalui plasenta, cairan amnion, dan mekonium mengawali perkembangan mikrobiota usus.<sup>11</sup> Selain itu, metode persalinan juga mempengaruhi banyaknya kadar bakteri dalam usus, dimana bayi yang dilahirkan secara normal memiliki kadar bakteri yang lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang dilahirkan seksio Sesarea.<sup>12</sup> *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* merupakan mikrobiota penting pada anak-anak karena keduanya memproduksi asam  $\gamma$ -aminobutyric (GABA) yang berperan dalam regulasi sinyal sel saraf; dilengkapi dengan pemberian ASI yang memberikan sumber nutrisi untuk fermentasi bakteri sehingga meningkatkan kadar *Bifidobacterium* dan imunoglobulin, resiko gastroenteritis terkait-usia akan menurun.<sup>13</sup>

Seiring dengan bertambahnya usia, berbagai makanan yang dikonsumsi memperkenalkan mikrobiota dengan substrat energi yang bervariasi, mengakibatkan perkembangan kemampuan metabolisme karbon mikrobiota. Mikrobiota usus mengalami perkembangan, dan keberagaman spesies bakteri dapat ditemukan.<sup>14</sup> Di antara banyaknya spesies mikroba usus tersebut, ditemukan psikobiotik.

Psikobiotik didefinisikan sebagai organisme hidup yang memberi manfaat kesehatan bagi pasien dengan penyakit kejiwaan.<sup>15</sup> Misra menemukan bahwa *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Escherichia*, *Bacillus*, *Saccharomyces*, *Candida*, *Streptococcus*, dan *Enterococcus* dapat menghasilkan neurotransmitter seperti serotonin, norepinefrin, dan GABA.<sup>16</sup> Neurotransmitter ini membantu kinerja otak yang mengatur proses fisiologis dan psikologis untuk mengatasi kecemasan dan depresi.

Psikobiotik dapat memberikan berbagai proses dan efek yang ditunjukkan dengan panah biru, sedangkan panah merah menunjukkan proses-proses yang diakibatkan oleh usus yang bocor dan peradangan (Gambar 1).

Probiotik secara langsung memasukkan bakteri menguntungkan seperti *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria* ke dalam usus. Prebiotik (mis., *Galacto-oligosaccharides*) mendukung pertumbuhan bakteri tersebut. Baik probiotik dan prebiotik meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek atau *short-chain fatty acids* (SCFA), yang berinteraksi dengan sel-sel enteroendokrin mukosa usus dan mengkatalis pelepasan hormon usus seperti *cholecystikinin* (CCK), *peptida tyrosine tyrosine* (PYY) dan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). SCFA dan hormon usus memasuki sirkulasi dan dapat bermigrasi ke sistem saraf pusat.<sup>17</sup>



**Gambar 1.** Gambaran efek psikobiotik.<sup>17</sup>

Psikobiotik meningkatkan produksi neurotransmitter di usus, termasuk *dopamin* (DA), *serotonin* (5-HT), *noradrenalin* (NA), dan asam *γ-aminobutyric* (GABA), yang memodulasi transmisi *neurotransmitter* di sinaps proksimal dari sistem saraf enterik. Kemudian, sinaps saraf vagus pada neuron enterik memungkinkan komunikasi usus-otak (*gut-brain axis*).<sup>17</sup>

Disfungsi *barrier* diperburuk melalui paparan glukokortikoid yang diinduksi stres. Hal ini memungkinkan migrasi bakteri dengan komponen pro-inflamasi, meningkatkan peradangan secara langsung, dan juga memicu peningkatan sitokin pro-inflamasi melalui respons imunogenik. Sitokin-sitokin ini merusak integritas sawar darah otak (*blood-brain barrier*) dan memungkinkan akses ke

elemen-elemen yang berpotensi patogen atau inflamasi.<sup>17</sup>

Pada Gambar 1, sitokin proinflamasi (lingkaran merah) juga mengurangi integritas *barrier* usus. Psikobiotik dapat mengembalikan fungsi *barrier* usus, dan menurunkan konsentrasi glukokortikoid dan sitokin pro-inflamasi yang bersirkulasi sehingga meningkatkan konsentrasi sitokin anti-inflamasi (lingkaran biru), yang meningkatkan *blood-brain-barrier*, *gut barrier*, dan mengurangi peradangan.<sup>17</sup>

Efektivitas mikrobiota usus sebagai psikobiotik telah terbukti dalam berbagai penelitian seperti: konsumsi probiotik multispesies selama 6 minggu memiliki efek menguntungkan pada kesehatan mental parameter pada pekerja petrokimia.<sup>18</sup> Susu fermentasi yang mengandung *Lactobacillus casei* strain Shirota mencegah timbulnya gejala fisik gangguan kesehatan psikis pada mahasiswa kedokteran di bawah tekanan ujian akademik.<sup>19</sup> Tidak hanya itu, beberapa penelitian juga telah membuktikan efek psikobiotik tersebut seperti terlampir pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Efek intervensi psikobiotik terhadap kesehatan jiwa di manusia.<sup>20-24</sup>

Penulis	Mikrobiota	Durasi	Hasil
Pinto et al., 2017	<i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001	6 mg.	Perbaikan depresi
Ma et al., 2019	<i>Bifidobacterium infantis</i> M63	3 bln.	Peningkatan kesejahteraan mental
Majeed et al., 2018	<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856	90 hari	Mengurangi depresi
Steenbergen et al., 2015	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, and <i>Lactococcus lactis</i> (W19 dan	4 mgg.	Peningkatan mood, penurunan pikiran agresif

	W58)		
Akkash et al, 2016	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , dan <i>Bifidobacterium bifidum</i>	8 mgg.	Menurunkan skor total Beck Depression Inventory (BDI)

Pinto dan rekannya melakukan studi acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo terhadap 44 pasien dewasa dengan IBS dan diare atau pola tinja campuran, dan kecemasan ringan hingga sedang, dan/atau depresi. Pasien kemudian secara acak dibagi menjadi beberapa kelompok dan diberikan subspecies *B. longum* NCC3001 strain *longum* (BL) harian (n=22) atau plasebo (n=22) selama 6 minggu. Pada minggu ke 6, 14 dari 22 pasien dalam kelompok BL mengalami penurunan skor depresi 2 poin atau lebih pada skala Kecemasan dan Depresi Rumah Sakit, dibandingkan dengan 7 dari 22 pasien dalam kelompok plasebo. BL tidak berpengaruh signifikan terhadap kecemasan atau gejala IBS, namun mengalami peningkatan rata-rata skor kualitas hidup dibandingkan dengan kelompok plasebo. Analisis fMRI menunjukkan bahwa BL mengurangi respons terhadap rangsangan emosional negatif di beberapa area otak, termasuk amigdala dan wilayah fronto-limbik, dibandingkan dengan plasebo. Kelompok tersebut memiliki profil mikrobiota tinja yang serupa, penanda serum peradangan, dan tingkat neurotrofin dan neurotransmitter, tetapi kelompok BL telah mengurangi kadar metilamin dan metabolit asam amino aromatik dalam urin. Pada saat pasien-pasien tersebut melakukan kontrol di minggu ke 10, skor depresi berkurang pada pasien yang diberi BL dibandingkan plasebo.<sup>20</sup>

Penelitian oleh Ma dan rekannya merupakan studi prospektif, tidak-acak, intervensi *open-label* dan terkontrol. Populasi terdampak-banjir yang mengalami IBS setelah banjir diberikan saset *B. infantis* M63 untuk dikonsumsi tiap hari selama tiga bulan. Setelah 3 bulan, 11 dari 20 partisipan pada kelompok M-63 dan 20 dari 33 partisipan pada kelompok kontrol memenuhi kriteria penelitian. Setelah dilakukan penilaian dengan SF-36 dan Wilcoxon *signed rank test*, ditemukan bahwa probiotik *B. infantis* M63

efektif untuk meningkatkan kesehatan jiwa pada individu terdampak-banjir yang memiliki IBS setelah banjir. *B. infantis* juga terlihat meringankan anxietas dan nyeri tubuh, sehingga memiliki potensi sebagai psikobiotik, yang serupa dengan strain *bifidobacteria*. Efektivitas *B. infantis* M63 pada kesehatan jiwa diduga sebagai hasil dari kembalinya keseimbangan dalam rasio *Firmicutes* terhadap *Bacteroidetes* dan aksis usus-otak.<sup>21</sup>

Majeed dan rekannya melakukan studi acak pada pasien terdiagnosa *major depressive disorder* (MDD) dengan IBS untuk menerima plasebo atau probiotik *B. coagulans* MTCC 5856 dalam dosis harian, selama durasi *double-blind treatment* (90 hari). Dengan penilaian menggunakan berbagai kuesioner yaitu *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (CES-D) dan kuesioner kualitas hidup sindrom iritasi usus besar (IBS-QOL) sebagai pengukuran efikasi primer; dan *Clinical Global Impression-Improvement rating Scale* (CGI-I), *Clinical Global Impression Severity rating Scale* (CGI-S), *Gastrointestinal Disordering Questionnaire* (GI-DQ) dan *Modified Epworth Sleepiness Scale* (mESS) sebagai pengukuran efikasi sekunder, *B. coagulans* memberikan dampak signifikan dalam perbaikan depresi dan gejala IBS dibandingkan plasebo. Selain itu, serum myeloperoksidase yang merupakan penanda peradangan juga mengalami penurunan signifikan. Sehingga, temuan ini mendukung *B. coagulans* sebagai pilihan terapi baru yang penting untuk pasien MDD dengan IBS.<sup>22</sup>

Penelitian dengan desain *triple-blind, placebo-controlled*, acak, dan penilaian pre-dan post-intervensi yang dilakukan oleh Steenbergen dan rekannya menunjukkan dampak positif menggunakan probiotik multispecies untuk mengurangi reaktivitas kognitif pada individu dengan *mood* atau susana hati sedih. 20 partisipan sehat menerima suplemen makanan probiotik multispecies selama 4 minggu, sedangkan 20 partisipan lainnya menerima plasebo untuk durasi yang sama. Pada sebelum dan sesudah intervensi, reaktivitas kognitif terhadap suasana hati sedih dinilai menggunakan

*revised Leiden index of depression sensitivity scale*. Dibandingkan dengan kelompok plasebo, kelompok probiotik multispecies menunjukkan reaktivitas kognitif keseluruhan yang berkurang secara signifikan terhadap suasana hati sedih, yang sebagian besar disebabkan oleh berkurangnya perenungan dan pikiran agresif.<sup>23</sup>

Dalam studi acak, *double-blind, placebo-controlled* yang dilakukan oleh Akkasheh dan rekannya, 40 pasien terdiagnosa MDD dibagi menjadi dua kelompok. 20 pasien diberikan suplemen probiotik mengandung *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, dan *Bifidobacterium bifidum* selama 8 minggu, sedangkan 20 pasien selebihnya menerima plasebo untuk durasi yang sama. Setelah pemberian intervensi selesai dilakukan, pasien yang menerima suplemen probiotik menunjukkan penurunan skor total *Beck Depression Inventory* (BDI) secara signifikan dibandingkan dengan plasebo. Selain itu, penurunan yang signifikan dalam kadar insulin serum, penilaian model homeostasis resistensi insulin, dan konsentrasi serum hs-CRP terlihat setelah suplementasi probiotik diberikan. Selain itu, mengonsumsi probiotik menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam kadar glutathione total plasma dibandingkan dengan plasebo.<sup>24</sup>

Selain studi-studi intervensi menggunakan psikobiotik, Painold dan rekannya meneliti sampel feses dari 32 individu dengan *bipolar disorder* (BD) episode depresi dan 10 kontrol sehat/*health control* (HC) dalam studi *cross-sectional*. Pada individu BD, ditemukan filum *Actinobacteria* dan kelas *Coriobacteria* lebih banyak, sedangkan HC menunjukkan famili *Ruminococcaceae* dan genus *Faecalibacterium* lebih mendominasi. Hal ini menunjukkan bahwa orang dengan BD yang depresi memiliki keberagaman domain bakteri yang lebih banyak dibandingkan dengan HC. Hal ini juga terlihat dari pasien BD yang sudah lebih sehat menunjukkan domain *Clostridiaceae* dan *Roseburia* yang lebih tinggi.<sup>25</sup>

### Ringkasan

Dalam tubuh manusia, terdapat mikroba yang dapat mempengaruhi dan

meregulasi fungsi fisiologis. Sebagian besar mikroba terdapat di saluran pencernaan, dan disebut sebagai mikrobiota usus. Seiring dengan bertambahnya usia, berbagai makanan yang dikonsumsi memperkenalkan mikrobiota dengan substrat energi yang bervariasi, mengakibatkan perkembangan kemampuan metabolisme karbon mikrobiota. Mikrobiota usus mengalami perkembangan, dan keberagaman spesies bakteri dapat ditemukan. Di antara banyaknya spesies mikroba usus tersebut, ditemukan psikobiotik. Psikobiotik didefinisikan sebagai organisme hidup yang memberi manfaat kesehatan bagi pasien dengan penyakit kejiwaan. Psikobiotik meningkatkan produksi neurotransmitter di usus, termasuk *dopamin* (DA), *serotonin* (5-HT), *noradrenalin* (NA), dan asam  $\gamma$ -*aminobutyric* (GABA), yang memodulasi transmisi *neurotransmitter* di sinaps proksimal dari sistem saraf enterik. Kemudian, sinaps saraf vagus pada neuron enterik memungkinkan komunikasi usus-otak (*gut-brain axis*). Aksis usus-otak (*gut-brain axis*) merupakan jaringan komunikasi neurohumoral yang kompleks, dan berperan dalam menjaga fungsi sistem saraf pusat yang normal, hingga menjaga homeostasis metabolik. Efektivitas mikrobiota usus sebagai psikobiotik telah terbukti dalam berbagai penelitian seperti *Lactobacillus casei* strain Shirota mencegah timbulnya gejala fisik gangguan kesehatan psikis; *B. longum* NCC3001 strain *longum* untuk mengurangi respons terhadap rangsangan emosional negatif di beberapa area otak, termasuk amigdala dan wilayah fronto-limbik; *B. infantis* M63 efektif untuk meningkatkan kesehatan jiwa; *B. coagulans* memberikan dampak signifikan dalam perbaikan depresi dan gejala IBS; *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, dan *Bifidobacterium bifidum* menunjukkan penurunan skor total *Beck Depression Inventory* (BDI) secara signifikan pada pasien MDD; dan *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus*

*brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, and *Lactococcus lactis* (W19 dan W58) yang menunjukkan reaktivitas kognitif keseluruhan yang berkurang secara signifikan terhadap suasana hati sedih, yang sebagian besar disebabkan oleh berkurangnya perenungan dan pikiran agresif. Selain studi-studi intervensi menggunakan psikobiotik, Pada individu *bipolar disorder*, ditemukan filum *Actinobacteria* dan kelas *Coriobacteria* lebih banyak pada sampel feses individu dengan *bipolar disorder* (BD) episode depresi.

### Simpulan

Kesehatan usus memiliki kaitan dengan berbagai sistem dalam tubuh manusia. Hormon, neurotransmitter, dan faktor imunologis yang dilepaskan dari mikrobiota usus telah diketahui mengirim sinyal ke otak, baik secara langsung maupun melalui saraf otonom. Di antara banyaknya mikroba pada usus terdapat organisme hidup yang berada pada usus yang disebut juga dengan psikobiotik dapat menghasilkan neurotransmitter seperti *serotonin*, *norepinefrin*, dan GABA. Penelitian-penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa psikobiotik dapat memberikan efek terapeutik dan memberikan *outcome* positif terhadap penderita kelainan jiwa, sehingga memiliki potensi sebagai intervensi berbagai kelainan jiwa, di samping terapi farmakologis.

### Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Basic documents, forty-eighth edition. World Health Organization; 2014.
2. World Health Organization. Prevention of mental disorders: Effective interventions and policy options: Summary report. World Health Organization; 2004.
3. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *The Journal of physiology*. 2004 Jul;558(1):263-75.
4. Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: the gut-brain axis. *Clinics and practice*. 2017 Sep 15;7(4).
5. Suganya K, Koo BS. Gut–Brain Axis: Role of Gut Microbiota on Neurological Disorders and How Probiotics/Prebiotics Beneficially Modulate Microbial and Immune Pathways to Improve Brain Functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jan;21(20):7551.
6. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Molecular psychiatry*. 2016 Jun;21(6):738-48.
7. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European journal of clinical nutrition*. 2007 Mar;61(3):355-61.
8. Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Kawai M, Kikuchi-Hayakawa H, Suda K, Ishikawa H, Gondo Y, Shimizu K, Matsuki T, Kushiro A. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Applied and environmental microbiology*. 2016 Jun 15;82(12):3649-58.
9. Misra S, Mohanty D. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness?. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019 Apr 28;59(8):1230-6.
10. Bliss ES, Whiteside E. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity. *Frontiers in physiology*. 2018 Jul 12;9:900.
11. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Frontiers in pediatrics*. 2015 Mar 5;3:17.
12. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutrition reviews*. 2015 Aug 1;73(suppl\_1):32-40.
13. Wright ML, Starkweather AR. Antenatal microbiome: potential contributor to fetal programming and establishment of the

- microbiome in offspring. *Nursing Research*. 2015 Jul 1;64(4):306-19.
14. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015;17:690-703.
  15. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*. 2013 Nov 15;74(10):720-6.
  16. Misra S, Mohanty D. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness?. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019 Apr 28;59(8):1230-6.
  17. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PW. Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends in neurosciences*. 2016 Nov 1;39(11):763-81.
  18. Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z, Adab Z, Djalali M, Tehrani-Doost M, Hosseini M, Eghtesadi S. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional neuroscience*. 2016 Nov 8;19(9):387-95.
  19. Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Suda K, Kawai M, Shimizu K, Kushiro A, Hoshi R, Watanabe O, Igarashi T, Miyazaki K. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. *Beneficial microbes*. 2016 Mar 11;7(2):153-6.
  20. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, Martin FP, Cominetti O, Welsh C, Rieder A, Traynor J. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017 Aug 1;153(2):448-59.
  21. Ma ZF, Yusof N, Hamid N, Lawenko RM, Mohammad WM, Liong MT, Sugahara H, Odamaki T, Xiao J, Lee YY. *Bifidobacterium infantis* M-63 improves mental health in victims with irritable bowel syndrome developed after a major flood disaster. *Beneficial microbes*. 2019 Mar 13;10(2):111-20.
  22. Majeed M, Nagabhushanam K, Arumugam S, Majeed S, Ali F. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. *Food & nutrition research*. 2018;62.
  23. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, behavior, and immunity*. 2015 Aug 1;48:258-64.
  24. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z, Esmailzadeh A. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016 Mar 1;32(3):315-20.
  25. Painold A, Mörkl S, Kashofer K, Halwachs B, Dalkner N, Bengesser S, Birner A, Fellendorf F, Platzer M, Queissner R, Schütze G. A step ahead: exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. *Bipolar disorders*. 2019 Feb;21(1):40-9.