



Tinjauan Sistematis

## PSIKOBIOTIK MEMODULASI SCFA DAN BDNF PADA MODUS NEUROKOGNITIF: TELAAH SISTEMATIS LITERATUR

### PSYCHOBIOLOGICS MODULATING SCFA AND BDNF WITHIN NEUROCOGNITIVE MODALITIES: A SYSTEMATIC SCHOLARLY REVIEW

Juwita Ninda Suherman<sup>a</sup>, Sri Utami<sup>b</sup>, Aan Royhan<sup>c</sup>, Diniwati Mukhtar<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Biomedical Doctoral Degree, Universitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510, Indonesia

<sup>b</sup>Biochemistry Department, Universitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510, Indonesia

<sup>c</sup>Histology Department, Universitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510, Indonesia

<sup>d</sup>Physiology Department, Universitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510, Indonesia

#### Histori Artikel

Diterima:  
17 Desember 2025

Revisi:  
20 April 2026

Terbit:  
1 Juni 2026

#### Kata Kunci

probiotik, BDNF,  
SCFA, axis usus-  
otak,  
neuroplastisitas,  
neurodegeneratif

#### Keywords

probiotic, BDNF,  
SCFA, gut-brain  
axis,  
neuroplastisitas,  
neurodegenerative

#### \*Korespondensi

Email:  
juwitaninda@gmail  
.com

#### ABSTRAK

Probiotik dapat memodulasi sumbu mikrobiota usus-otak, sehingga mendapat perhatian dalam penelitian kesehatan neurosains. Produksi asam lemak alifatik rantai pendek (SCFA), yaitu fraksi asetat, propionat, dengan butirrat merupakan mekanisme kunci yang menjadi dasar terjadinya efek biologis tersebut. SCFA mengatur inflamasi, integritas sawar usus, dan fungsi sistem saraf pusat. SCFA diketahui mempengaruhi ekspresi faktor neurotrofik dari otak (BDNF). BDNF adalah suatu neurotrofin penting yang terlibat dalam neuroplastisitas, neurogenesis, dan fungsi kognitif. Selain itu, SCFA berkontribusi pada patofisiologi neuropsikiatri dan gangguan neurodegeneratif. Tujuan dari review literatur sistematis ini adalah untuk mengevaluasi peran probiotik dalam pengaturan SCFA dan efeknya terhadap pengaturan BDNF. Dengan mengikuti pedoman PRISMA, Penelusuran eksplorasi literatur ditempuh secara metodologis melalui berbagai basis repositori ilmiah yaitu PubMed, Scopus, dan *Web of Science*. Studi yang disertakan meliputi penelitian eksperimental pada hewan, uji klinis terkontrol pada manusia, yang menelaah hubungan antara suplementasi probiotik, perubahan kadar SCFA, dan BDNF. Hasil penelusuran menunjukkan bahwa peningkatan produksi SCFA, baik tunggal maupun multi-strain, dapat dicapai dengan suplementasi probiotik. Namun demikian, keanekaragaman desain penelitian dan karakteristik intervensi tetap menjadi keterbatasan. Akhirnya, dalam memodulasi SCFA dan BDNF, probiotik dapat berfungsi sebagai strategi eskalasi kesehatan neurosains.

#### ABSTRACT

Probiotics are known to modulate the gut-brain axis and have gained increasing attention in neuroscience research. One of the main mechanisms underlying these effects involves the production of short-chain fatty acids (SCFAs), particularly acetate, propionate, and butyrate. These metabolites play a crucial role in regulating inflammatory responses, maintaining intestinal barrier integrity, and influencing central nervous system function. In addition, SCFAs have been shown to affect the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a key neurotrophin involved in neuroplasticity, neurogenesis, and cognitive processes. Dysregulation of SCFAs and BDNF has also been associated with the pathophysiology of several neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. The objective of this systematic literature review is to evaluate the role of probiotic supplementation in modulating SCFA production and its potential effects on BDNF regulation. Following the PRISMA guidelines, a systematic search of the literature was conducted across major scientific databases, including PubMed, Scopus, and Web of Science. The included studies consisted of experimental animal studies and controlled clinical trials in humans examining the relationship between probiotic supplementation, SCFA levels, and BDNF expression. The findings suggest that probiotic supplementation, either as single-strain or multi-strain formulations, may increase SCFA production. However, heterogeneity in study design and intervention characteristics remains a notable limitation.

DOI: <http://10.30743/jkin.v15i1.1095>

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## PENDAHULUAN

Secara global gangguan neuropsikiatri dan penurunan fungsi kognitif yaitu depresi, merupakan penyebab utama disabilitas. Selain gangguan afektif, depresi juga disertai oleh disfungsi kognitif berupa penurunan memori dan perhatian yang menetap walaupun telah diberikan terapi standar. Secara biologis, kondisi ini berkaitan dengan disfungsi hipokampus, peningkatan neuroinflamasi, disertai dengan penurunan kadar brain-derived neurotrophic factor (BDNF). BDNF merupakan neurotrofin penting yang berperan dalam neurogenesis dan neuroplastisitas. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan terapeutik baru yang menargetkan mekanisme biologis dasar dari depresi.<sup>1,2</sup>

Sumbu mikrobiota usus–otak (gut–brain axis) telah menjadi target potensial intervensi terapeutik dalam beberapa tahun terakhir. Mikroorganisme usus menghasilkan metabolit bioaktif berupa short-chain fatty acids (SCFA), yaitu asetat, propionat, dan butirat. SCFA berperan dalam modulasi inflamasi, menjaga integritas sawar darah–otak, serta mengatur ekspresi gen neurotrofik seperti BDNF. Pada pasien depresi dan gangguan kognitif, penurunan bakteri penghasil butirat serta rendahnya produksi SCFA sering dikaitkan dengan penurunan kadar BDNF.<sup>3,4</sup>

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengkaji peran probiotik dalam memodulasi produksi SCFA serta pengaruhnya terhadap regulasi BDNF melalui sumbu mikrobiota usus–otak. Maksud dari penelitian literatur ini yaitu mengkaji secara sistematis bukti ilmiah mengenai hubungan probiotik, SCFA, dan

BDNF serta pengaruh mereka terhadap kesehatan otak dan fungsi kognitif. Penelitian terkini menggunakan pendekatan integratif yang mengaitkan probiotik, metabolit SCFA, dan BDNF terintegrasi. Diharapkan penelitian ini akan memberikan dasar ilmiah yang lebih kuat dalam pengembangan probiotik sebagai strategi nutrasetikal dan terapi adjuvan berbasis mekanisme molekuler.<sup>3,5</sup>

## METODE

Melalui sumbu mikrobiota usus–otak, dielaborasi pengaruh probiotik dalam memodulasi dinamika profil SCFA dan modulasi ekspresi BDNF. Telaah dilakukan dengan menggunakan desain *review literatur sistematis*. Pada bulan Desember 2025 dan Januari 2026, penelitian ini dilakukan dengan berpedoman pada PRISMA dan melibatkan penelusuran literatur, penyusunan protokol, seleksi artikel, ekstraksi data, penilaian kualitas, dan sintesis hasil. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kombinasi kata kunci yang terkait dengan probiotik, SCFA, BDNF, dan sumbu usus–otak. Kriteria eksklusif untuk studi yang diteliti yaitu penelitian pada manusia atau hewan dengan desain eksperimental atau observasional. Penelitian yang dievaluasi terutama yang memiliki luaran berupa kadar SCFA dan/atau BDNF dengan kelompok kontrol atau pembandingan yang jelas. Kriteria eksklusif lainnya adalah artikel ulasan, editorial, prosiding, studi yang tidak memiliki data primer, intervensi non-probiotik murni, atau artikel tanpa teks lengkap. Penilaian kualitas metodologis dilakukan sesuai dengan desain studi yang disertakan. Hasil penelitian disintesis secara naratif untuk menemukan pola

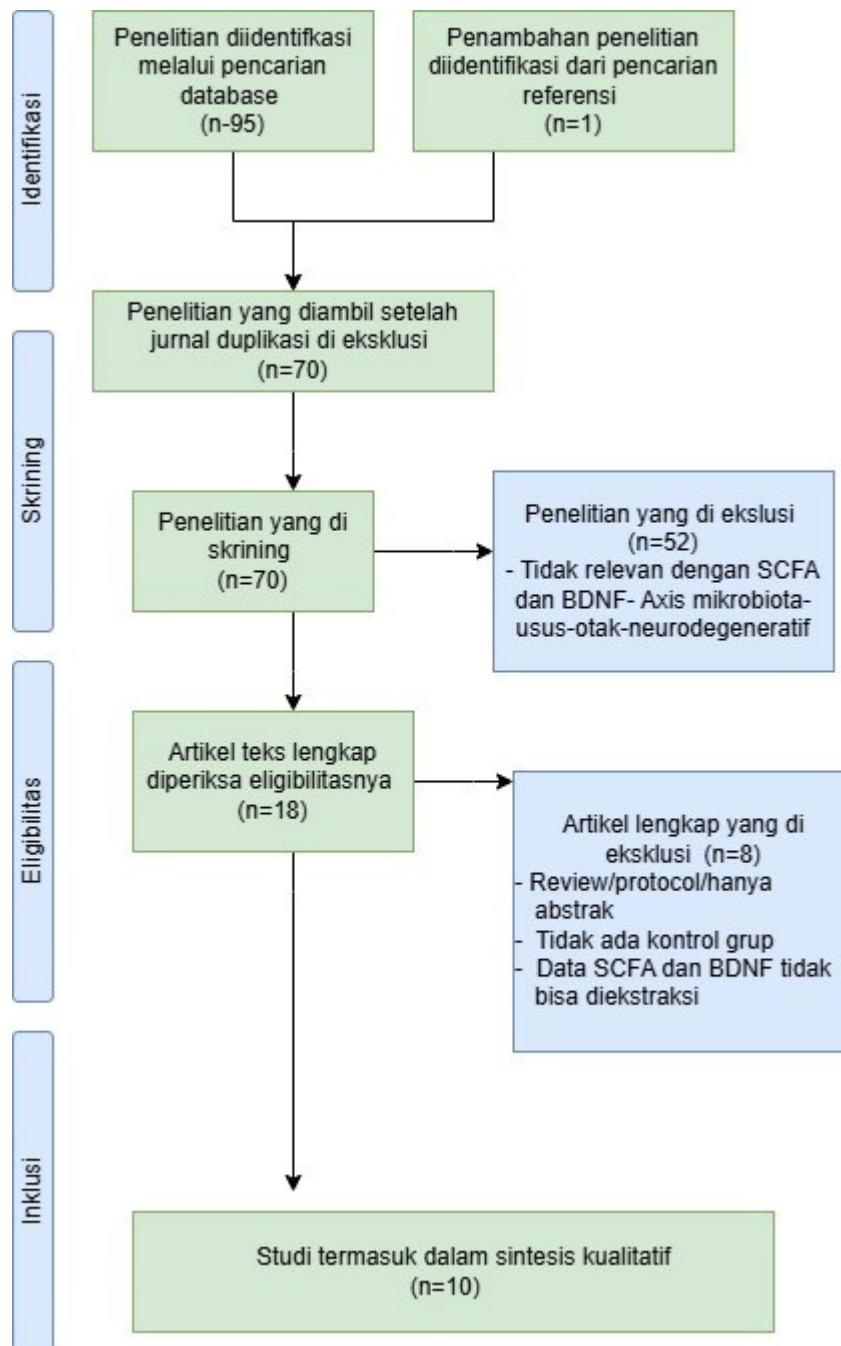
hubungan, konsistensi, dan kelemahan dalam penelitian.

## HASIL

### Pencarian Sistematis *Literature Review*

Proses peninjauan literatur sistematis meneliti pengaruh probiotik dalam memodulasi *short-chain fatty acids* (SCFA) dan faktor neurotrofik otak yang berasal dari otak (BDNF) dilakukan dengan mengidentifikasi 95 artikel melalui pencarian database elektronik, serta 1 artikel tambahan yang diperoleh dari penelusuran daftar referensi. 70 artikel dikumpulkan setelah menghilangkan artikel duplikat, kemudian masuk ke tahap skrining judul dan abstrak. 52 artikel ditolak pada tahap ini karena tidak relevan dengan subjek penelitian; khususnya, jurnal-jurnal sebelumnya tidak membahas hubungan probiotik dengan SCFA dan BDNF dalam konteks sumbu microbiota usus-otak dan neurodegeneratif. Kemudian, 18 artikel dinilai lebih lanjut melalui penelaahan teks lengkap. Selanjutnya, pada tahap evaluasi kelayakan, 18

artikel teks lengkap diperiksa secara menyeluruh sesuai dengan standar yang ditetapkan untuk dimasukkan dalam prisma atau dikeluarkan. 8 artikel ditolak karena merupakan artikel tinjauan, protokol, atau hanya dalam bentuk abstrak. Studi lain yang tidak memiliki kelompok kontrol dan tidak menyajikan data SCFA dan BDNF kemudian diekstraksi. Akhirnya, sepuluh penelitian memenuhi semua kriteria dan termasuk dalam sintesis kualitatif. Studi ini secara umum menunjukkan bahwa suplementasi probiotik meningkatkan produksi SCFA dan/atau memodulasi kadar BDNF melalui mekanisme dan regulasi sumbu mikrobiota usus-otak. Penilaian risiko bias dilakukan menggunakan *Cochrane Risk of Bias Tool* untuk studi *randomized controlled trial* dan *SYRCLE risk of bias tool* untuk studi hewan. Penilaian mencakup randomisasi, *concealment*, *blinding*, *incomplete outcome data*, serta *selective reporting*.



Gambar 1. Prisma Diagram SLR

### Karakteristik Studi yang Disertakan

Sebagian besar penelitian menggunakan desain eksperimental terkontrol, terutama *randomized controlled trials* (RCT) pada manusia dan studi eksperimental pada model hewan. Desain penelitian ini, mengevaluasi penyebab kausal dan intervensi probiotik dalam perubahan biomarker biologis yang berkaitan

dengan fungsi otak. Penelitian ini melibatkan orang dewasa yang sehat, pasien dengan gangguan depresi mayor, neurodegeneratif dan penyakit kronis. Probiotik dianggap sebagai solusi berbasis mikrobiota usus dapat memodulasi sumbu mikrobiota-usus-otak, melalui perubahan metabolit mikroba dan faktor neurotropik. Oleh karena itu, probiotik

dikategorikan sebagai metode pengendalian biologi usus-otak yang mempengaruhi fungsi neurokognitif.<sup>6</sup>

Jenis strain, dosis, dan waktu pemberian probiotik dalam semua studi tersebut memiliki perbedaan, mulai dari intervensi singkat selama beberapa minggu hingga intervensi jangka panjang pada model hewan. Studi lain melihat efek probiotik sebagai terapi tambahan (*adjunctive therapy*). Di sisi lain, beberapa penelitian menggabungkan probiotik dengan prebiotik, latihan fisik, atau terapi farmakologis. Meskipun intensitas dan kombinasi intervensi berbeda, semua penelitian berfokus pada mekanisme dasar, yaitu modulasi komposisi mikrobiota usus dan peningkatan produksi SCFA, khususnya, asetat dan butirir, yang diketahui berfungsi untuk mengontrol inflamasi, menjaga integritas sawar darah otak, dan menunjukkan pengaruh neuroprotektif yang mendukung ekspresi BDNF. Dari perspektif pengukuran, semua penelitian menempatkan SCFA dan/atau BDNF sebagai hasil biologis utama.<sup>5,6</sup> Kuantifikasi BDNF perifer dilakukan melalui imunodiagnostik *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) pada sampel serum atau plasma, sedangkan profil SCFA ditentukan melalui analisis feses maupun serum dengan pendekatan gas kromatografik. Didasarkan pada peran penting BDNF dalam neuroplastisitas, neurogenesis, dan pengaturan fungsi emosional dan kognitif, BDNF dipilih sebagai biomarker. Pada studi ini, perubahan kadar SCFA dan BDNF perifer menunjukkan perubahan neurobiologis pada sistem saraf pusat. Oleh karena itu, peningkatan biomarker ini dianggap sebagai tanda respons

biologis positif terhadap probiotik.<sup>7,8</sup>

Mayoritas penelitian menunjukkan bahwa suplementasi probiotik berasosiasi dengan peningkatan produksi SCFA dan/atau peningkatan kadar BDNF, yang diikuti oleh perbaikan fungsi kognitif, memori, atau gejala depresi. Studi klinis juga menunjukkan bahwa peningkatan BDNF berkorelasi dengan penurunan gangguan depresi dan perbaikan fungsi kognitif, sementara studi pada hewan menunjukkan efek neuroprotektif, seperti mengurangi inflamasi otak dan mencegah atrofi hipokampus. Pola temuan secara keseluruhan mendukung peran probiotik sebagai modulator biologis yang memengaruhi jalur neurotropik melalui sumbu mikrobiota usus-otak. Namun beberapa studi menunjukkan peningkatan BDNF yang tidak signifikan secara statistik.<sup>9,10</sup>

Sepuluh studi yang dianalisis mencakup uji klinis terkontrol secara acak pada manusia dan studi eksperimental pada model hewan. Hal ini menunjukkan keragaman desain penelitian dan karakteristik subjek. Studi klinis biasanya menggunakan desain *randomized controlled trial* dengan subjek dewasa yang sehat dan pasien dengan kondisi klinis tertentu, seperti depresi mayor dan penyakit kronis. Probiotik diberikan dalam bentuk monostain atau multistain, baik sebagai pengobatan tunggal maupun sebagai pengobatan tambahan untuk pengobatan konvensional. Studi pada hewan menggunakan model patologis yang relevan, seperti penuaan, stres kronis, dan penyakit neurodegeneratif, dengan durasi intervensi yang lebih panjang serta evaluasi histologis dan molekuler pada jaringan otak. Waktu intervensi bervariasi dari jangka pendek hingga

menengah, dan hasil berupa kadar SCFA feses atau serum, kadar BDNF di sirkulasi, dan parameter kognitif serta psikologis.<sup>11,12</sup>

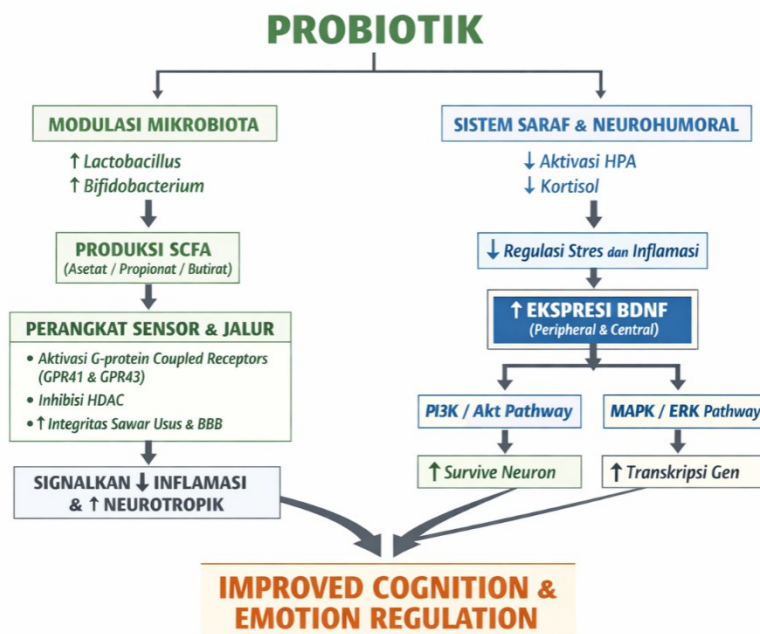
Secara keseluruhan, karakteristik hasil dari sepuluh studi menunjukkan pola yang relatif konsisten, di mana suplementasi probiotik berasosiasi dengan peningkatan produksi SCFA, khususnya asetat dan butirir, atau peningkatan ekspresi dan kadar BDNF, meskipun besarnya efek bervariasi antar studi.<sup>5,13</sup> Studi berbasis SCFA lebih banyak menyoroti peran metabolit ini dalam menjaga integritas mikrobiota usus, menurunkan inflamasi, dan mendukung fungsi metabolik serta kognitif.<sup>14,15</sup> Sebaliknya, studi yang berfokus pada BDNF menunjukkan bahwa peningkatan neurotropin ini berkorelasi dengan perbaikan fungsi memori, aktivasi proses penuaan di hipokampus, serta penurunan gejala depresi dan stres. Perbedaan hasil antar penelitian terutama dipengaruhi oleh variasi jenis probiotik, dosis, durasi intervensi, serta kondisi subjek penelitian, namun secara umum keseluruhan studi terintegrasi dengan sumbu mikrobiota usus-otak sebagai mekanisme biologis utama.<sup>16,17</sup>

Persinyalan probiotik mengaktifkan sumbu mikrobiota usus-otak yang saling terintegrasi dalam memodulasi fungsi otak.

Probiotik *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* adalah probiotik yang sering diteliti dalam ekosistem mikroba usus. Produksi SCFA, tiga asam lemak, mengalami augmentasi sebagai implikasi dari modifikasi tersebut. SCFA ini kemudian berfungsi sebagai molekul sinyal melalui aktivasi reseptor G-protein (GPR41 dan GPR43), inhibisi *histone deacetylase* (HDAC), dan peningkatan integritas sawar darah otak dan usus. SCFA mengurangi inflamasi sistemik dan respons stres dengan menekan aktivasi sumbu hipotalamus *pituitary* adrenal (HPA) dan menurunkan kadar kortisol. Hal ini dapat meningkatkan ekspresi faktor neurotrofik dari otak (BDNF) baik secara perifer maupun sentral dalam menginduksi aktivasi *reseptor tropomyosin reseptor kinase B* (TrkB), kemudian menginisiasi kaskade intraseluler utama PI3K/Akt dan MAPK/ERK.<sup>17,18</sup> Selanjutnya mengontrol transkripsi gen, menjaga kelangsungan hidup neuron, dalam pembentukan dan pertahanan sistem neurogenesis dan neuroplastisitas. Secara keseluruhan, kombinasi mekanisme ini meningkatkan kontrol emosi dan fungsi kognitif. Hal ini menunjukkan dasar biologis probiotik sebagai obat nonfarmakologis yang membantu kesehatan otak dan mental.<sup>5,11,19</sup>

**Tabel 1. Temuan Utama Dari Jurnal dan Mekanisme Neurobiologis dan psikobiotik antara SCFA dan BDNF**

No	Penulis (Tahun)	Desain Penelitian & Subjek	Hasil Utama terkait SCFA/BDNF	Relevansi Klinis / Psikologis
1	Yuhei Baba et al. (2025)	RCT, crossover, 120 peserta sehat	Probiotik + inulin meningkatkan SCFA (asetat, butirat)	Potensi manfaat SCFA pada kesehatan usus
2	Shengnan Zhou et al. (2024)	RCT, 57 pasien dialisis peritoneal	Probiotik ubah mikrobiota usus, SCFA tidak signifikan	Perbaikan gejala GI, peran mikrobiota CKD
3	Wen-Yang Lin et al. (2022)	Studi tikus usia menengah	Probiotik + postbiotik tingkatan SCFA (butirat)	SCFA berperan dalam stress oksidatif penuaan
4	Pei-Ju Lee et al. (2025)	Studi tikus, 9 bulan SCFA	SCFA perbaiki atrof hippocampus, fungsi kognitif	SCFA potensial cegah penurunan kognitif usia lanjut
5	Tamás Marosvölgyi et al. (2024)	Studi tikus, efek antibiotik/probiotik pada FA	Probiotik pulihkan spektrum FA, termasuk SCFA	Relevansi mikrobiota pada metabolisme lemak
6	Else Schneider et al. (2023)	RCT, 43 pasien depresi	Probiotik tingkatan memori episodik & aktivasi hipokampus	Potensi probiotik bantu gangguan kognitif depresi
7	Minxiu Ye et al. (2024)	Studi tikus, stress kronis	Probiotik kurangi inflamasi, tingkatan BDNF	Probiotik bantu gejala depresi terkait stress kronis
8	Samaneh Shamsipour et al. (2021)	Tikus AD, probiotik + latihan interval	Probiotik + latihan tingkatan BDNF, memori	Potensi terapi gabungan AD (memori, neuroprotektif)
9	Nazanin Heidarzadeh-Rad et al. (2020)	RCT, 78 pasien depresi	Probiotik tingkatan BDNF, korelasi invers depresi	BDNF mungkin mekanisme efek antidepresi probiotik
10	Vajihe Elahinejad et al. (2025)	RCT, 44 pasien MDD	Probiotik + fluoxetine kurangi depresi, BDNF naik (non signifikan)	Pendekatan adjuntif probiotik pada terapi MDD



**Gambar 2. Mekanisme Pensinyalan Neurobiologis dan psikobiotik SCFA dan BDNF Setelah Pemberian Probiotik (diadaptasi dari Markowiak-Kopec & Ślizewska, 2020; He et al., 2020).**

Karakteristik hasil dari sepuluh jurnal menunjukkan bahwa probiotik merupakan intervensi nonfarmakologis yang aman, feasibel, dan *biologically plausible* dalam meningkatkan SCFA dan memodulasi BDNF, baik pada populasi sehat maupun klinis.<sup>20,21</sup> Efek biologis yang terlihat pada durasi intervensi yang singkat, menunjukkan bahwa modulasi sumbu mikrobiota usus-otak dapat bertindak sebagai stimulus neuroplastik yang efisien. Keanekaragaman metodologis, disparitas strain probiotik, serta fluktuasi kapasitas sampel yang relatif kecil pada sebagian studi menunjukkan perlu penelitian lebih lanjut dengan desain RCT berskala besar dan berfokus pada kadar SCFA dan BDNF untuk memperkuat bukti translasi klinis.<sup>2,10,22</sup>

## DISKUSI

Hasil tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa, baik pada individu yang sehat maupun dalam kondisi klinis, suplementasi probiotik berkorelasi dengan modulasi asam lemak jangka pendek (SCFA) dan/atau modulasi faktor neurotrofik yang berasal dari otak (BDNF). Studi berbasis SCFA menunjukkan bahwa peningkatan asetat dan butirrat sangat penting untuk menjaga mikrobiota usus tetap utuh, menekan respon inflamasi sistemik, dan meningkatkan fungsi neuroprotektif.<sup>13,23</sup> Penelitian tahun 2025 yang dilakukan oleh Yuhei Baba dan kolega menjelaskan bahwa intervensi sinbiotik pada subjek sehat meningkatkan kadar SCFA, menginkorporasi 3 asam lemak rantai pendek.

Sebaliknya, kajian tahun 2024 oleh Shengnan Zhou dan tim menunjukkan bahwa pemberian probiotik tunggal pada pasien

peritoneal dialisis terbatas pada perubahan komposisi mikrobiota usus tanpa adanya peningkatan kadar SCFA. Hal ini menjelaskan bahwa respons SCFA terhadap probiotik bersifat kontekstual, dimodulasi oleh susunan populasi dan kerangka intervensi, dengan efektivitas yang lebih konsisten secara empiris di individu sehat dengan paradigma sinbiotik. Penelitian 2023 oleh Schneider et al. mengindikasikan bahwa suplementasi probiotik pada pasien depresi meningkatkan kinerja kognitif dan reaktivitas hipokampus, meskipun BDNF perifer tidak berubah kadarnya secara bermakna. Sebaliknya, studi 2024 oleh Ye et al. pada model tikus stres kronik menunjukkan peningkatan BDNF sentral, disertai supresi neuroinflamasi dan ameliorasi pada perilaku depresif. Secara komparatif, temuan ini mengkonfirmasi respons neurobiologis probiotik bersifat model-dependen, dengan efek molekuler lebih menonjol pada hewan dan hasil yang fungsional lebih termanifestasi di manusia. Di sisi lain, penelitian yang berfokus pada BDNF menunjukkan bahwa peningkatan neurotrofin ini berkaitan dengan peningkatan memori, fungsi kognitif, dan penurunan gejala depresi. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa probiotik mempengaruhi fungsi otak melalui jalur biologis sumbu mikrobiota usus-otak.<sup>3,19,24</sup>

Secara mekanis, temuan dari sepuluh jurnal mendukung model persinyalan neurobiologis di mana efek probiotik terhadap mikrobiota usus meningkatkan produksi SCFA, molekul sinyal utama. SCFA memperbaiki integritas sawar darah otak dan usus, mengaktifkan reseptor G-protein (GPR41 dan

GPR43), serta menghentikan aktivitas *histone deacetylase* (HDAC). Penurunan inflamasi dan supresi aktivasi sumbu hipotalamus pituitary adrenal (HPA), yang ditunjukkan dengan penurunan kortisol, adalah hasil dari efek ini. Ekspresi BDNF meningkat dalam kondisi ini, yang memicu jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK. Aktivasi jalur ini mengatur transkripsi gen, kelangsungan hidup neuron, dan pembentukan neuroplastisitas serta neurogenesis. Perbaikan fungsi kognitif dan regulasi emosi yang diamati dalam beberapa studi disebabkan oleh aktivitas jalur ini.<sup>3,21,25</sup>

Meskipun berbagai penelitian menunjukkan bahwa probiotik berperan dalam memodulasi produksi SCFA dan ekspresi BDNF, hasil yang dilaporkan masih menunjukkan variasi antar penelitian. Perbedaan tersebut dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis strain probiotik yang digunakan, dosis, lama intervensi, serta karakteristik subjek penelitian. Sebagian besar studi klinis melaporkan peningkatan kadar BDNF yang tidak mencapai signifikansi statistik, terutama pada pasien yang menerima intervensi dalam jangka waktu singkat atau yang juga menjalani terapi farmakologis secara bersamaan. Sebaliknya, penelitian pada model hewan yang dilakukan dengan kontrol lingkungan yang lebih ketat dan durasi intervensi yang lebih panjang cenderung menunjukkan efek neuroprotektif yang lebih konsisten. Temuan ini mengindikasikan bahwa respons SCFA dan BDNF terhadap pemberian probiotik bersifat kontekstual serta dipengaruhi oleh kondisi biologis awal individu. Oleh karena itu, faktor-faktor tersebut perlu

dipertimbangkan secara cermat dalam proses interpretasi dan generalisasi hasil penelitian.<sup>16,28</sup>

Meskipun berbagai penelitian menunjukkan bahwa probiotik berpotensi mendukung kesehatan otak dan mental melalui modulasi SCFA dan BDNF serta memiliki peluang untuk dikembangkan sebagai pendekatan klinis pada depresi, penurunan fungsi kognitif, dan penyakit neurodegeneratif, hasil yang tersedia masih memiliki sejumlah keterbatasan. Keterbatasan tersebut meliputi variasi desain penelitian yang cukup besar, ukuran sampel yang relatif kecil, serta heterogenitas pada jenis strain probiotik, dosis, dan durasi intervensi yang digunakan dalam berbagai studi. Selain itu, tidak semua penelitian melakukan pengukuran SCFA dan BDNF secara simultan, sehingga hubungan kausal antara kedua biomarker tersebut belum dapat dijelaskan secara komprehensif. Jumlah studi yang memenuhi kriteria inklusi dalam review ini juga masih terbatas, sehingga generalisasi temuan perlu dilakukan dengan hati-hati. Oleh karena itu, penelitian lanjutan dengan desain uji klinis acak terkontrol (RCT) berskala besar, durasi intervensi yang memadai, serta pendekatan integratif yang mengevaluasi SCFA, BDNF, dan luaran klinis secara bersamaan sangat diperlukan untuk memperkuat bukti ilmiah dan implikasi terapeutik probiotik dalam bidang neuropsikiatri.

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan analisis menyeluruh sepuluh penelitian yang dikaji, dapat disimpulkan bahwa suplementasi probiotik memainkan peranan penting memodulasi asam

lemak rantai pendek (SCFA) dan faktor neurotrofik otak yang berasal dari usus (BDNF). Probiotik dapat meningkatkan produksi SCFA, terutama asetat dan butirir, serta membantu meningkatkan ekspresi atau kadar BDNF, yang berkaitan dengan peningkatan fungsi. Hasil ini mendukung dasar biologis bahwa efek probiotik dan neuroprotektif psikobiotik, serta neuroprotektif dimediator utama oleh metabolit mikrobiota dan faktor neurotropik, baik pada populasi yang sehat maupun populasi yang mengalami gangguan klinis.<sup>26,27</sup>

Namun, efek probiotik terhadap SCFA dan BDNF berbeda-beda dalam setiap penelitian karena strain, dosis, durasi intervensi, dan karakteristik subjek. Oleh karena itu, untuk meningkatkan bukti kausal dan implikasi klinis, diperlukan investigasi lanjutan dengan rancangan uji acak terkontrol (*randomized controlled trial*) berkapasitas besar, disertai durasi intervensi yang diekstensi, dan pengukuran simultan SCFA dan BDNF. Secara keseluruhan, probiotik, melalui modulasi biologis berbasis mikrobiota, memiliki potensi untuk menjadi pengobatan nonfarmakologis yang aman dan menjanjikan untuk mendukung kesehatan otak dan mental.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengekspresikan apresiasi tulus serta penghargaan kepada seluruh kontributor yang memberikan afirmasi moral, mensupervisi akademik, dan bantuan teknis selama penyusunan artikel ilmiah berikut. Saya juga berterima kasih kepada lembaga dan rekan-rekan peneliti yang telah memberikan sarana

dan literatur yang memungkinkan penyelesaian penelitian ini dengan sukses.

#### DAFTAR REFERENSI

1. Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, et al. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients. MDPI*. 2023;15(9). doi:10.3390/nu15092211
2. Ma X, Shin YJ, Park HS, et al. Lactobacillus casei and Its Supplement Alleviate Stress-Induced Depression and Anxiety in Mice by the Regulation of BDNF Expression and NF- $\kappa$ B Activation. *Nutrients*. 2023;15(11). doi:10.3390/nu15112488
3. Rahimlou M, Hosseini SA, Majdinasab N, Haghhighizadeh MH, Husain D. Effects of long-term administration of Multi-Strain Probiotic on circulating levels of BDNF, NGF, IL-6 and mental health in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Neurosci*. 2022;25(2):411-422. doi:10.1080/1028415X.2020.1758887
4. Wang W, Dang G, Hao W, et al. Dietary Supplementation of Compound Probiotics Improves Intestinal Health by Modulated Microbiota and Its SCFA Products as Alternatives to In-Feed Antibiotics. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025;17(4):1969-1984. doi:10.1007/s12602-024-10314-3
5. Li Y, Ali I, Lei Z, et al. Effect of a Multistrain Probiotic on Feline Gut Health through the Fecal Microbiota and

- Its Metabolite SCFAs. *Metabolites*. 2023;13(2). doi:10.3390/metabo13020228
6. Zhou S, Yan Y, Chu R, et al. Probiotic treatment induces changes in intestinal microbiota but does not alter SCFA levels in peritoneal dialysis patients—a randomized, placebo-controlled trial. *Sci Rep*. 2024;14(1). doi:10.1038/s41598-024-83056-5
  7. Nagpal R, Wang S, Ahmadi S, et al. Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome. *Sci Rep*. 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-30114-4
  8. Hashemi R, Raouf MMHM, Salih TS, et al. Impact of probiotic supplementation on serum levels of brain-derived neurotrophic factor: GRADE-based dose-response meta-analysis. *BMC Nutr. BioMed Central Ltd*. 2025;11(1). doi:10.1186/s40795-025-01152-9
  9. Schneider E, Doll JPK, Schweinfurth N, et al. Effect of short-term, high-dose probiotic supplementation on cognition, related brain functions and BDNF in patients with depression: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2023;48(1):E23-E33. doi:10.1503/jpn.220117
  10. Hsu YC, Huang YY, Tsai SY, et al. Efficacy of Probiotic Supplements on Brain-Derived Neurotrophic Factor, Inflammatory Biomarkers, Oxidative Stress and Cognitive Function in Patients with Alzheimer’s Dementia: A 12-Week Randomized, Double-Blind Active-Controlled Study. *Nutrients*. 2024;16(1). doi:10.3390/nu16010016
  11. Elahinejad V, Khorasani AS, Tehrani-Doost M, et al. Effects of Probiotics as Adjunctive Therapy to Fluoxetine on Depression Severity and Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Cortisol, and Adrenocorticotrophic Hormone in Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Food Sci Nutr*. 2025;13(4). doi:10.1002/fsn3.4698
  12. Baba Y, Tsuge D, Aoki R. Enhancement of carbohydrate metabolism by probiotic and prebiotic intake promotes short-chain fatty acid production in the gut microbiome: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2025;89(8):1191-1202. doi:10.1093/bbb/zbf071
  13. Zhu G, Zhao J, Zhang H, Chen W, Wang G. Administration of bifidobacterium breve improves the brain function of aβ1-42-treated mice via the modulation of the gut microbiome. *Nutrients*. 2021;13(5). doi:10.3390/nu13051602
  14. O’Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, et al. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Mol Cell Endocrinol. Elsevier Ireland Ltd*. 2022;546. doi:10.1016/j.mce.2022.111572

15. Liu M, Lu Y, Xue G, et al. Role of short-chain fatty acids in host physiology. *Animal Model Exp Med. John Wiley and Sons Inc.* 2024;7(5):641-652. doi:10.1002/ame2.12464
16. Işık M, Köse F, Budak Ö, et al. Probiotic Bactolac alleviates depression-like behaviors by modulating BDNF, NLRP3 and MC4R levels, reducing neuroinflammation and promoting neural repair in rat model. *Pflugers Arch.* 2025;477(6):797-814. doi:10.1007/s00424-025-03084-6
17. Heidarzadeh-Rad N, Gökmen-Özel H, Kazemi A, Almasi N, Djafarian K. Effects of a psychobiotic supplement on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressive patients: A post hoc analysis of a randomized clinical trial. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(4):486-495. doi:10.5056/jnm20079
18. Markowiak-Kopec P, Śliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. *Nutrients. MDPI AG.* 2020;12(4). doi:10.3390/nu12041107
19. Ciurariu E, Tirziu AT, Varga NI, et al. Short-Chain Fatty Acids and the Gut–Retina Connection: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2025;26(6). doi:10.3390/IJMS26062470
20. Zhang Z, Zhang H, Chen T, Shi L, Wang D, Tang D. Regulatory role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Cell Communication and Signaling. BioMed Central Ltd.* 2022;20(1). doi:10.1186/s12964-022-00869-5
21. Calvigioni M, Bertolini A, Codini S, et al. HPLC-MS-MS quantification of short-chain fatty acids actively secreted by probiotic strains. *Front Microbiol.* 2023;14. doi:10.3389/fmicb.2023.1124144
22. Lee J, D’Aigle J, Atadja L, et al. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote Poststroke Recovery in Aged Mice. *Circ Res.* 2020;127(4):453-465. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.316448
23. Shamsipour S, Sharifi G, Taghian F. Impact of interval training with probiotic (*L. plantarum* / *Bifidobacterium bifidum*) on passive avoidance test, ChAT and BDNF in the hippocampus of rats with Alzheimer’s disease. *Neurosci Lett.* 2021;756. doi:10.1016/j.neulet.2021.135949
24. Pauzi RY, Kumaratih LW, Yuliana PT, Aqila RA. Probiotic Supplementation Improves Short-Chain Fatty Acids Production in Malnourished Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Preprint posted online June 23, 2025. doi:10.1101/2025.06.22.25330094
25. He J, Zhang P, Shen L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism. *Int J Mol Sci. MDPI AG.* 2020;21(17):1-16. doi:10.3390/ijms21176356

26. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. *Nutrients. MDPI AG.* 2020;12(4). doi:10.3390/nu12041107
27. Mohammed SK, Magdy YM, El-Waseef DA, Nabih ES, Hamouda MA, El-kharashi OA. Modulation of hippocampal TLR4/BDNF signal pathway using probiotics is a step closer towards treating cognitive impairment in NASH model. *Physiol Behav.* 2020;214. doi:10.1016/j.physbeh.2019.112762
28. Marosvölgyi T, Mintál K, Farkas N, et al. Antibiotics and probiotics-induced effects on the total fatty acid composition of feces in a rat model. *Sci Rep.* 2024;14(1). doi:10.1038/s41598-024-57046-6
29. Thananimit S, Pahumunto N, Teanpaisan R. Characterization of Short Chain Fatty Acids Produced by Selected Potential Probiotic Lactobacillus Strains. *Biomolecules.* 2022;12(12). doi:10.3390/biom12121829
30. Hashemi R, Raouf MMHM, Salih TS, et al. Impact of probiotic supplementation on serum levels of brain-derived neurotrophic factor: GRADE-based dose-response meta-analysis. *BMC Nutr. BioMed Central Ltd.* 2025;11(1). doi:10.1186/s40795-025-01152-9