

Systematic review Peran Nutraceutical dalam Gut Mikrobiota Brain Aksis

by Hasni Syahida

Submission date: 06-Dec-2023 12:21PM (UTC+0700)

Submission ID: 2215912489

File name: review_Peran_Nutraceutical_dalam_Gut_Mikrobiota_Brain_Aksis.pdf (354.7K)

Word count: 3245

Character count: 20689

SYSTEMATIC REVIEW: PERAN NUTRACEUTICAL DALAM GUT MIKROBIOTA – BRAIN AXIS

Rinie Indah Chandra Wirasati^{1*}, Triawanti¹, Huldani¹, Sherly Limantara²,
Mohammad Bakhriansyah¹

¹Program Studi Ilmu Kedokteran Program Doktor, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum, Kalimantan Selatan.

*Email Korespondensi: rinieindah@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: *Nutraceutical* menurut Stephen De Felice (1995) adalah makanan atau nutrisi apa pun yang dimodifikasi yang mungkin bermanfaat bagi kesehatan di luar nutrisi tradisional yang terkandung di dalamnya. *Nutraceutical* memiliki berbagai komponen yang memiliki khasiat meningkatkan kesehatan. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa disbiosis mikroba memainkan peran penting dalam patologi gangguan psikoneurologis umum seperti autisme, depresi, Alzheimer, dan penyakit Parkinson

Tujuan: Tinjauan ini secara sistematis untuk mengetahui informasi terkini tentang peran *nutraceutical* dalam *gut microbiota – brain axis*.

Metode penelitian: Sumber data menggunakan semua artikel tentang peran *nutraceutical* dalam *gut microbiota – brain axis* yang diterbitkan tahun 2018 - 2023, diidentifikasi melalui penelusuran literatur pada PubMed, dengan kata kunci “*gut microbiota*”, “*brain axis*”, dan “*nutraceutical and mental health*”. Pemilihan studi dari semua artikel yang relevan tentang peran *nutraceutical* dalam *gut microbiota – brain axis* dimasukkan dan ditinjau secara cermat, tanpa batasan desain studi.

Hasil: Dari tinjauan literatur diperoleh bahwa telah diketahui secara luas **1** *mikrobiota usus* memengaruhi fungsi fisiologis, perilaku, dan kognitif otak meskipun pengaruh **1** sangat spesifik, mekanismenya belum sepenuhnya dipahami. *Gut microbiota-brain axis* mungkin mencakup *mikrobiota usus* dan produk metabolismenya, sistem saraf enterik, cabang simpatis dan parasimpatis dalam sistem saraf otonom, sistem neuroendokrin, sistem kekebalan saraf, dan sistem saraf pusat. Selain itu, mungkin ada lima jalur komunikasi antara *mikrobiota usus* dan otak, termasuk jaringan saraf usus - otak, *axis neuroendokrin - hipotalamus - hipofisis - adrenal (HPA axis)*, sistem kekebalan usus, beberapa *neurotransmitter* dan regulator saraf yang disintesis oleh bakteri usus, dan jalur penghambat termasuk barier (penghambat mukosa usus dan penghambat darah-otak).

Diskusi: *Nutraceutical* memiliki berbagai komponen yang memiliki khasiat meningkatkan kesehatan. Senyawa tersebut antara lain asam lemak tak jenuh, peptida bioaktif, prebiotik, dan probiotik, mineral dan vitamin. Mengingat efek *mikrobiota usus* pada komunikasi otak terutama meningkatkan kesehatan mental, tampaknya pola makan *nutraceutical* yang tepat dapat menjaga hubungan usus-otak (*gut-brain axis*).

Simpulan: *Gut microbiota-brain axis* mengacu pada jaringan informasi dua arah antara *mikrobiota usus* dan otak, yang mungkin memberikan cara baru untuk melindungi otak. Saat ini memungkinkan bahwa *nutraceutical* memiliki peran dalam *gut microbiota-brain axis* yang bermanfaat bagi pencegahan dan penatalaksanaan gangguan jiwa.

Kata-Kata Kunci: *nutraceutical*, *gut microbiota*, *brain axis*, *mental health*, sistem neuroendokrin.

Pendahuluan

Mikrobiota usus tidak hanya memiliki kaitan dalam penyakit gastrointestinal namun juga dalam gangguan psikiatri, sehingga saat ini memodulasi mikrobioma usus dan pengaruhnya pada kesehatan mental merupakan suatu kesempatan penelitian yang intensif. Gangguan jiwa merupakan suatu penyakit yang umum ditemukan di semua negara di seluruh dunia. Menurut UU No. 18 (2014) Gangguan jiwa adalah kondisi yang memengaruhi perasaan, pola pikir, perilaku, yang bermanifestasi dalam gejala dan atau perubahan perilaku yang bermakna yang menyebabkan penderitaan serta hambatan dalam aktifitas sehari-hari penderitanya.¹

Penyebab gangguan jiwa sangatlah kompleks meliputi pengaruh dari faktor-faktor biologis-psikologis-sosial-kultural dan bahkan spiritual, penting untuk mencari jawaban atas pertanyaan etiopatogenesis dari gangguan jiwa. Diharapkan adanya studi yang berkontribusi pada perubahan di bidang pencegahan dan promosi kesehatan mental atau penciptaan agen farmakologis yang lebih efektif dan intervensi medis lainnya yang dapat meningkatkan fungsi orang dengan gangguan mental di semua bidang aktivitas. Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian ilmiah beralih pada hubungan antara gangguan neurologis dan kejiwaan serta mikrobiota usus.²

Mikrobiota adalah sekelompok mikroorganisme yang menghuni tubuh manusia, dan komposisi kelompok ini bukan kebetulan, sedangkan istilah mikrobioma mencakup genom semua mikroorganisme di lingkungan tertentu. Ekosistem yang kompleks ini dicirikan oleh mekanisme hubungan positif dan

negatif yang rumit yang berdampak signifikan pada kesehatan inangnya. Mikrobiota saat ini tidak hanya bergantung pada saling ketergantungan yang terjadi dalam ekosistem tertentu tetapi juga pada sel-sel makroorganisme. Mikroorganisme menghuni berbagai area tubuh manusia, mulai dari kulit, melalui mulut, saluran pernapasan bagian atas, saluran telinga, dan vagina. Namun, 90% dari semua mikroorganisme mengkolonisasi bagian awal usus kecil dan besar. Banyak data menunjukkan bahwa jumlah mikroorganisme yang menghuni suatu makroorganisme melebihi sepuluh kali lipat jumlah selnya.²

Dinan et al. (2017) menyatakan berat total mikroba usus diperkirakan 1-2 kg. Dalam penelitian Daniel (2020) menyatakan berat basah isi usus besar mencapai sekitar 200–250 g isi kolon, di mana bakteri yang mewakili mikrobioma usus berjumlah sekitar 100 g. Dari penelitian Enoud, et al (2018) diketahui juga bahwa komposisi *gut microbiota* sangat beragam. Itu tidak hanya terdiri dari bakteri tetapi juga jamur (contohnya adalah *Candida albicans*), virus, dan beberapa protista.²

Dalam makroorganisme, mikrobiota usus melakukan banyak fungsi penting. Pertama, menjaga fungsi usus, memastikan pH yang tepat, gerak peristaltik usus yang tepat, dan ritme buang air besar yang teratur. Mikroorganisme yang menghuni usus tidak hanya berpartisipasi dalam pencernaan makanan dengan mengeluarkan enzim pencernaan atau mengubah nutrisi kompleks menjadi senyawa organik yang lebih sederhana dan metabolisme lemak, tetapi juga berpartisipasi dalam penyerapan makanan

yang dicerna. Selain fungsi yang disebutkan di atas, mikrobiota usus bertanggung jawab untuk mensintesis vitamin, terutama vitamin kelompok B. Melalui fermentasi anaerobik dari karbohidrat yang tidak dapat dicerna (kebanyakan serat makanan), mikroorganisme usus menghasilkan asam lemak rantai pendek, yang merupakan sumber energi utama untuk sel epitel usus besar (kolonosit). Asam butirat memainkan peran paling penting dalam memberi nutrisi pada sel-sel ini sekaligus menjadi faktor penting dalam merangsang pertumbuhan dan diferensiasinya. Peran penting lainnya dari mikrobiota usus adalah netralisasi racun dan senyawa karsinogenik.²

Selain itu, mikroorganisme usus menciptakan penghalang usus, sehingga melindungi makroorganisme terhadap penetrasi faktor patogen. Perlu diperhatikan bahwa mikrobiota usus secara signifikan mempengaruhi aktivitas dan fungsi sistem kekebalan tubuh—memiliki fungsi imunomodulator, mengatur tingkat sitokin melalui interaksi dengan jaringan limfatik pada saluran pencernaan, dan dianggap sebagai organ limfatik terbesar di tubuh manusia. Memperhatikan hal-hal di atas, tidak dapat dipungkiri bahwa segala gangguan jumlah dan komposisi mikrobiota usus (disbiosis usus) menimbulkan berbagai kelainan seperti gangguan gerak peristaltik usus, gangguan pencernaan dan penyerapan, gangguan produksi atau metabolisme vitamin, dan kesulitan dalam mencerna lemak, tetapi juga rusaknya penghalang usus dan stimulasi berlebihan pada sistem kekebalan tubuh.²

Sumbu mikrobiota-usus-otak adalah mekanisme sinyal dua arah antara saluran pencernaan dan sistem saraf pusat.

Kompleksitas ekosistem usus terdiri dari lebih dari 100 triliun sel mikroba yang menghuni usus kecil dan besar, dan interaksi antara mikrobiota dan epitel usus ini dapat menyebabkan perubahan fisiologis di otak dan memengaruhi suasana hati dan perilaku. Aksis usus-otak merupakan jaringan komunikasi neurohumoral yang kompleks, dan berperan dalam menjaga fungsi sistem saraf pusat yang normal, hingga menjaga homeostasis metabolik.³

Nutraceutical adalah senyawa alami yang terkandung dalam makanan dengan manfaat yang terbukti baik dalam promosi kesehatan atau pencegahan penyakit dan terapi. *Nutraceutical* menurut Stephen De Felice (1995) adalah makanan atau nutrisi apa pun yang dimodifikasi yang mungkin bermanfaat bagi kesehatan di luar nutrisi tradisional yang terkandung di dalamnya. *Nutraceutical* memiliki berbagai komponen yang memiliki khasiat meningkatkan kesehatan.⁴

Metode Penelitian

Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah metode literatur dengan menganalisis penelitian yang telah dilakukan pada topik terkait peran nutraceutical dalam *gut microbiota – brain axis* dan gangguan jiwa.

Strategi Pencarian Literatur

Sumber data menggunakan semua artikel tentang peran *nutraceutical* dalam *gut microbiota – brain axis* yang diterbitkan tahun 2018 - 2023, diidentifikasi melalui penelusuran literatur pada PubMed, dengan kata kunci “*gut microbiota*”, “*brain axis*”, dan “*nutraceutical and mental health*”. Pemilihan studi dari semua artikel yang

memiliki hasil data relevan tentang peran *nutraceutical* dalam *gut microbiota – brain axis* dimasukkan dan ditinjau secara cermat, tanpa batasan desain studi.

Analisis

Hasil pencarian awal artikel di database jurnal elektronik PubMed ditemukan lebih dari 100 artikel. Setelah dilaksanakan proses seleksi berupa pengecekan judul dan abstrak serta memiliki data yang relevan maka total sisa artikel yang masuk dalam kajian pustaka ini sebanyak 4 artikel.

Hasil

Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults

Post-hoc analysis of a randomised controlled trial. Penelitian di Perancis dengan metode penelitian randomised controlled study fase 4 selama 8 minggu pada orang dewasa berusia 18-50 tahun dengan stres sedang hingga sangat berat saat skrining, yang didefinisikan memiliki skor subskala stres DASS-42 >18 dan dengan kadar magnesium serum suboptimal (kisaran 0,66-0,84 mmol/L) diacak pemberian dengan perbandingan 1:1 terhadap kombinasi magnesium + vitamin B6 (Magne B6 ® ; dosis harian masing-masing³⁰⁰ dan 30 mg) atau magnesium saja (Magnespasmyl ®; dosis harian 300 mg). Hasil diperoleh perubahan dari nilai dasar depresi dan kecemasan DASS-42, dan kualitas hidup/QoL (Short Form-36 Health Survey). Skor kecemasan dan depresi DASS-42 meningkat secara signifikan dari awal hingga minggu ke 8 dengan kedua pengobatan, terutama selama 4 minggu pertama. Peningkatan kualitas hidup berlanjut selama 8 minggu.

Kapasitas aktivitas fisik peserta dalam kehidupan sehari-hari menunjukkan peningkatan yang lebih besar dengan pemberian magnesium + vitamin B6 dibandingkan hanya dengan magnesium saja (Minggu ke-4).⁵

The novel insight into anti-inflammatory and anxiolytic effects of psychobiotics in diabetic rats: possible link between gut microbiota and brain regions.

Penelitian randomised controlled study di Iran, terhadap tiga puluh ekor tikus yang diberi perlakuan *Lactobacillus (L.) plantarum*, inulin, atau kombinasi keduanya (sinbiotik) selama 8 minggu setelah diinduksi DMT2. Sampel tinja dikumpulkan untuk mengevaluasi komposisi mikroba usus. Kemudian, tikus dikorbankan, dan usus besar, amigdala, dan korteks prefrontal dipelajari. Hasil penelitian didapatkan bahwa DMT2 mengakibatkan disbiosis dan peningkatan kadar faktor neurotropik turunan sel glial (GDNF), protein asam fibrillary glial (GFAP), dan penanda inflamasi (IL-17, IL-6, dan TLR-2) di usus besar dan otak. Namun, suplementasi *L. plantarum* dan inulin secara bersamaan dapat meningkatkan komposisi mikroba usus serta mengurangi tingkat sitokin inflamasi. Meskipun pemberian *L. plantarum* menyebabkan penurunan TLR-2 serta GDNF dan GFAP yang signifikan hanya di amigdala, asupan sinbiotik dapat menyebabkan perubahan serupa di usus besar, amigdala, dan PFC.⁶

2

Dietary flaxseed oil rich in omega-3 suppresses severity of type 2 diabetes mellitus via anti-inflammation and modulating gut microbiota in rats.

Suatu *randomised controlled study* di NingXia, Cina. Tikus *Sprague-Dawley* (SD) jantan (200-250 g) dibeli dari *Central Animal House* Universitas Kedokteran NingXia. Tikus dikondisikan dalam kandang polipropilen standar (4 tikus/kandang) dengan suhu terkontrol (22 ± 2 °C), kelembaban (40–70%) dan siklus terang 12 jam/12 jam gelap selama 1 minggu sebelum percobaan. Tikus dibagi secara acak menjadi empat kelompok (8 tikus/kelompok): (a) kelompok kontrol (PF) dengan minyak jagung/Corn Oil (CO) (PF/CO), tikus PF diberi pakan 10% b/b CO sebagai kontrol CO; (b) Kelompok DM dengan CO (DM/CO), tikus DM diberi pakan 10% b/b CO; (c) PF dengan kelompok minyak biji rami/Flaxseed Oil (FO) (PF/FO), tikus PF diberi makan 10% b/b diet FO sebagai kontrol FO; (d) DM dengan kelompok FO (DM/FO), tikus DM diberi pakan FO 10% b/b. Pelet makanan hewan pengerat standar dijadikan bubuk dan dicampur dengan FO dan dipelet ulang sehingga mengandung 10% b/b. Hewan dari kelompok PF/FO dan kelompok DM/FO menerima 10% b/b pakan FO. Sebagai kontrol, kelompok PF/CO dan kelompok DM/CO menerima diet CO 10% b/b. Pakan disiapkan setiap minggu dan dikemas dalam kantong tertutup dalam jumlah yang cukup untuk pakan 1 hari. Pakan dalam kantong plastik dicuci dengan nitrogen, disegel, dan disimpan pada suhu -20 °C. Pakan yang tidak dikonsumsi hewan dibuang setiap hari. Selama periode percobaan, massa tubuh (BM) dan FBG ditentukan setiap minggu untuk mencerminkan perubahan indikator dasar. Setelah 5 minggu diberi makan, tikus di-eutanasia dengan natrium pentobarbital 4% dan indikasi terkait diselidiki. Sampel darah masing-masing dikumpulkan dengan atau tanpa asam

etilen diamina tetraasetat (EDTA) dan disentrifugasi (700xg selama 10 menit) untuk mendapatkan sampel plasma atau serum. Sampel serum digunakan untuk mendeteksi penanda oksidatif dan sampel plasma digunakan untuk menentukan indikator kimia yang tersisa. Hasil diperoleh Diet FO secara signifikan mengurangi glukosa darah puasa (FBG), hemoglobin terglikasi (GHb), lipid darah, lipopolisakarida plasma (LPS), interleukin (IL)- 1β , faktor nekrosis tumor (TNF)- α , IL-6, IL-17A dan *malondialdehyde* (MDA), masing-masing dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selain itu, massa tubuh (BM) dan superoksida dismutase (SOD) pada kelompok DM/FO masing-masing meningkat secara dramatis, dibandingkan dengan kelompok DM/CO. Namun penilaian model insulin (INS) dan homeostatis resistensi insulin (HOMA-IR) tetap tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok DM/CO dan kelompok DM/FO. Analisis sekuensing mikrobiota usus menunjukkan penurunan kelimpahan relatif *Firmicutes* dan *Blautia*, serta penurunan rasio *Bacteroidetes-Firmicutes* pada kelompok DM/FO dibandingkan dengan kelompok DM/CO. Peningkatan kelimpahan relatif *Bacteroidetes* dan *Alistipes* terdeteksi pada kelompok DM/FO. Asam asetat, asam propionat, dan asam butirat yang termasuk dalam asam lemak rantai pendek sebagai metabolit mikrobiota usus, meningkat drastis setelah intervensi FO. Analisis korelasi mengungkapkan bahwa kelimpahan relatif *Firmicutes* dan *Blautia* masing-masing berkorelasi positif dengan IL- 1β , TNF- α , IL-6, IL-17A atau LPS. Selain itu, *Bacteroidetes* dan *Alistipes* berkorelasi negatif dengan LPS. TNF- α , IL-6, IL-17A atau LPS, masing-masing (7).

Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial.

Studi ini dilakukan di Soul, Korea (8) yang meneliti efek probiotik terhadap kognisi dan suasana hati pada lansia yang tinggal di komunitas. Enam puluh tiga lansia sehat (≥ 65 tahun) mengonsumsi plasebo atau probiotik yang mengandung *Bifidobacterium bifidum* BGN4 dan *Bifidobacterium longum* BORI selama 12 minggu. Mikrobiota usus dianalisis menggunakan sekuensing 16S rRNA dan bioinformatika. Fungsi otak di periksa menggunakan alat bantu *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease, Satisfaction with life scale, stress questionnaire, Geriatric depression scale, dan Positive affect and negative affect schedule*. Faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) ditentukan menggunakan uji imunisorben terkait-enzim. Kelimpahan relatif bakteri usus penyebab peradangan berkurang secara signifikan pada Minggu ke-12 pada kelompok probiotik ($p < 0,05$). Kelompok probiotik menunjukkan peningkatan yang lebih besar dalam tes fleksibilitas mental dan skor stres dibandingkan kelompok plasebo ($p < 0,05$). Berlawanan dengan plasebo, probiotik secara signifikan meningkatkan kadar BDNF serum ($p < 0,05$). Khususnya, mikroba usus yang secara signifikan digantikan oleh probiotik (*Eubacterium* dan *Clostridiales*) menunjukkan korelasi negatif yang signifikan dengan tingkat BDNF serum hanya pada kelompok probiotik ($RS = -0,37$, $RS = -0,39$, $p < 0,05$).

Pembahasan

Nutraceutical memiliki berbagai komponen yang memiliki khasiat meningkatkan kesehatan. Senyawa tersebut antara lain asam lemak tak jenuh, peptida bioaktif, prebiotik, dan probiotik, mineral dan vitamin.

Suplementasi magnesium, dengan atau tanpa vitamin B6, dapat memberikan manfaat klinis yang berarti dalam kehidupan sehari-hari bagi individu dengan stres dan magnesium rendah.⁵

Efek menguntungkan psikobiotik dalam peradangan saraf dan perilaku melalui perubahan mikrobiota usus, dengan fokus pada kemungkinan peran sel glial dalam poros usus-otak. DMT2 mengakibatkan disbiosis dan peningkatan kadar faktor neurotropik GDNF, GFAP, dan penanda inflamasi (IL-17, IL-6, dan TLR-2) di usus besar dan otak. Namun, suplementasi *L.. plantarum* dan inulin secara bersamaan dapat meningkatkan komposisi mikroba usus serta mengurangi tingkat sitokin inflamasi. Meskipun pemberian *L.. plantarum* menyebabkan penurunan TLR-2 serta GDNF dan GFAP yang signifikan hanya di amigdala, asupan sinbiotik dapat menyebabkan perubahan serupa di usus besar, amigdala, dan PFC.⁶

Diet FO secara signifikan mengurangi glukosa darah puasa (FBG), hemoglobin terglikasi (GHb), lipid darah, lipopolisakarida plasma (LPS), interleukin (IL)-1 β , faktor nekrosis tumor (TNF)- α , IL-6, IL-17A dan malondialdehyde (MDA). Terdapat peningkatan dramatis massa tubuh (BM) dan superoksida dismutase (SOD) pada kelompok DM yang diberikan FO, dibandingkan dengan kelompok DM yang diberi CO. Namun penilaian model insulin (INS) dan homeostatis resistensi insulin (HOMA-IR) tetap tidak terdapat

perbedaan bermakna antara kelompok DM dengan pemberian CO dan kelompok DM dengan konsumsi FO. Analisis sekuensing mikrobiota usus menunjukkan penurunan kelimpahan relatif *Firmicutes* dan *Blautia*, serta penurunan rasio *Bacteroidetes-Firmicutes* pada kelompok DM yang mengkonsumsi FO dibandingkan dengan kelompok DM yang mengkonsumsi CO. Peningkatan kelimpahan relatif *Bacteroidetes* dan *Alistipes* terdeteksi pada kelompok DM yang mengkonsumsi FO. Asam asetat, asam propionat, dan asam butirrat yang termasuk dalam asam lemak rantai pendek sebagai metabolit mikrobiota usus, meningkat drastis setelah intervensi FO. Analisis korelasi mengungkapkan bahwa kelimpahan relatif *Firmicutes* dan *Blautia* masing-masing berkorelasi positif dengan IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17A atau LPS. Selain itu, *Bacteroidetes* dan *Alistipes* berkorelasi negatif dengan LPS, TNF- α , IL-6, IL-17A atau LPS, masing-masing.⁷

Probiotik dapat meningkatkan fleksibilitas mental dan mengurangi stres pada orang lanjut usia yang sehat, serta menyebabkan perubahan mikrobiota usus. Hasil ini memberikan bukti yang mendukung sifat probiotik yang meningkatkan kesehatan sebagai bagian dari pola makan sehat pada lansia. Hasil yang mengkonfirmasi kemanjuran pendekatan terapeutik tersebut akan memberikan dukungan untuk memulai intervensi diet sebagai bagian integral dari pengobatan di bangsal psikiatri.⁸

Penutup

¹ *Gut microbiota-brain axis* mengacu pada jaringan informasi dua arah antara mikrobiota usus dan otak, yang mungkin memberikan cara baru untuk melindungi

otak. Saat ini memungkinkan bahwa *nutraceutical* memiliki peran dalam *gut microbiota-brain axis* yang bermanfaat bagi pencegahan dan penatalaksanaan gangguan jiwa. Mengingat efek mikrobiota usus pada komunikasi otak terutama meningkatkan kesehatan mental, tampaknya pola makan *nutraceutical* yang tepat dapat menjaga hubungan usus-otak (*gut-brain axis*).

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. UU No. 18 tahun 2014 tentang Kesehatan Jiwa.
2. Bińkowska A.G., Krygier D.S., Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct; 23(19): 11245. doi: 10.3390/ijms231911245
3. Generoso J.S., Giridharan V.V., Lee J., Macedo D., Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Brazil Journal of Psychiatry* 2021 May-Jun;43(3):293-305. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0987.
4. Alvarez-Mon M.A., Ortega M. A., Montero C.G., et al. Review Exploring the Role of Nutraceuticals in Major Depressive Disorder (MDD): Rationale, State of the Art and Future Prospects. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 821. <https://doi.org/10.3390/ph14080821>
5. Noah L., Dye L., Bois De Fer B., Mazur A., Pickering G., & Pouteau E. Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Wiley*

- Stress and Health, 2021 Dec; 37(5): 1000–1009. doi: 10.1002/smi.3051
6. Hosseinifard ES, Saghafi-Asl M, Bavafa-Valenia K, Morshedi M. The novel insight into anti-inflammatory and anxiolytic effects of psychobiotics in diabetic rats: possible link between gut microbiota and brain regions. *Europe Journal of Nutrition*, Desember 2019; 58(8):3377. doi: 10.1007/s00394-019-02079-1.
 7. Zhu L, Sha L, Li K, Wang Z, Wang T, Li Y, Liu P, Dong X, Dong Y, Zhang X, Wang H. Dietary flaxseed oil rich in omega-3 suppresses severity of type 2 diabetes mellitus via anti-inflammation and modulating gut microbiota in rats. *Lipid in Health and Disease*, 7 Februari 2020. doi: 10.1186/s12944-019-1167-4.
 8. Kim CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, & Shin DM. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *The Journal of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2021 Januari; 76(1): 32–40. Diterbitkan online 2020 17 April. doi: 10.1093/gerona/glaa090
 9. Karakula-Juchnowicz H, Rog J, Juchnowicz D, Łoniewski I, Skonieczna-Żydecka K, Krukow P, Futyma-Jedrzejewska M, and Kaczmarczyk M. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol
 10. *Nutrition Journal* Diterbitkan online 31 Agustus 2019. doi: 10.1186/s12937-019-0475-x

Systematic review Peran Nutraceutical dalam Gut Mikrobiota Brain Aksis

ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

tumbuh-kembang.com

Internet Source

4%

2

lipidworld.biomedcentral.com

Internet Source

3%

Exclude quotes On

Exclude matches < 2%

Exclude bibliography On