

The Potential of Probiotics for Modulating The Gut-Brain Axis to Enhance Cognitive Function: A Narrative Review

Farhan Aimarsa Latuconsina* & Ahsanal Kasasiah

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Indonesia;

Article History

Received : June 12th, 2026

Revised : July 17th, 2026

Accepted : July 24th, 2026

Corresponding Author: **Farhan Aimarsa Latuconsina**, Progam Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Indonesia;
Email: 2310631210049@student.unsika.ac.id

Abstract: Cognitive decline is an important health issue because it is closely linked to chronic inflammation, oxidative stress, impaired intestinal barrier function, and microbial imbalance, all of which accelerate neuronal aging and increase the risk of neurodegenerative diseases. This article aims to review and analyze the biological mechanisms through which probiotics modulate communication between the digestive tract and the brain and how these mechanisms relate to cognitive outcomes. This review discusses key mechanistic pathways reported in the literature, including enhanced production of neurotransmitters such as gamma aminobutyric acid, serotonin, and dopamine; increased short chain fatty acids; improved integrity of the intestinal barrier and the blood–brain barrier; reduced inflammatory activity; increased neurotrophic factors; and regulation of physiological stress responses. Synthesis of the seven included studies shows that probiotics improve cognition through interconnected pathways that support memory performance, synaptic plasticity, and mood stability, and may prevent cognitive impairment associated with aging, inflammation, or postoperative stress. The implications of these findings suggest that probiotics hold considerable potential as a supportive approach for brain health, although their effectiveness depends on strain selection, dose, and duration. This article provides a comprehensive overview of mechanistic consistency across studies and offers a foundation for future research aimed at identifying optimal probiotic strategies to enhance cognitive function.

Keywords: Cognitive function; Gut-brain axis; Probiotics.

Pendahuluan

Gangguan fungsi kognitif merupakan salah satu tantangan kesehatan global yang terus meningkat seiring bertambahnya usia harapan hidup dan perubahan pola penyakit masyarakat (Pais *et al.*, 2020). Penurunan fungsi kognitif tidak hanya memengaruhi kemampuan memori, atensi, pembelajaran, dan fungsi eksekutif, tetapi juga berdampak terhadap penurunan kualitas hidup, berkurangnya kemandirian individu, serta meningkatnya beban sosial dan ekonomi akibat kebutuhan perawatan jangka panjang (Salari *et al.*, 2025). Secara biologis, fungsi kognitif

dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara sistem saraf pusat, sistem imun, sistem endokrin, dan metabolisme tubuh.

Berbagai faktor seperti proses penuaan, stres oksidatif, neuroinflamasi, serta perubahan komposisi mikrobiota usus diketahui berkontribusi terhadap terjadinya gangguan fungsi kognitif dan perkembangan penyakit neurodegeneratif (Chen *et al.*, 2017). Penelitian terkini menunjukkan bahwa disbiosis mikrobiota usus berkontribusi terhadap patogenesis penyakit Alzheimer melalui jalur neuroinflamasi, pembentukan patologi amiloid dan tau, gangguan integritas sawar darah-otak, serta penurunan dukungan

neurotrofik (Lin *et al.*, 2025). Kondisi tersebut pada akhirnya meningkatkan risiko demensia, mempercepat penurunan kemampuan fungsional, serta memperbesar biaya pelayanan kesehatan (Asaoka *et al.*, 2022).

Konsep *gut-brain axis* (GBA) menjadi salah satu landasan penting dalam memahami keterkaitan antara mikrobiota usus dan fungsi otak. GBA merupakan sistem komunikasi bidirectional antara saluran pencernaan dan sistem saraf pusat yang melibatkan jalur neural melalui nervus vagus, jalur hormonal melalui aksis *hipotalamus-pituitari-adrenal* (HPA), jalur imunologis, serta jalur metabolik yang dimediasi oleh metabolit mikrobiota (Cryan *et al.*, 2019). Melalui sistem komunikasi tersebut, mikrobiota usus berperan sebagai "organ metabolik" yang menghasilkan berbagai molekul bioaktif, termasuk short-chain fatty acids (SCFAs), neurotransmitter seperti gamma-aminobutyric acid (GABA), serotonin, dan dopamin, serta berbagai metabolit lain yang memengaruhi fungsi sistem saraf pusat.

SCFAs diketahui mampu mempertahankan integritas sawar darah-otak, menekan neuroinflamasi, dan menginduksi ekspresi *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) yang berperan penting dalam plastisitas sinaptik dan fungsi kognitif (Lin *et al.*, 2025). Sebaliknya, disbiosis mikrobiota menyebabkan peningkatan permeabilitas usus sehingga lipopolisakarida (LPS) dapat memasuki sirkulasi sistemik, mengaktivasi *Toll-like receptor 4* (TLR4), memicu jalur *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), dan menyebabkan neuroinflamasi kronis yang berujung pada kerusakan neuron dan penurunan fungsi kognitif (Di Vincenzo *et al.*, 2024). Neuroinflamasi dan stres oksidatif akibat ketidakseimbangan mikrobiota tersebut telah diidentifikasi sebagai faktor utama yang mempercepat gangguan kognitif pada proses penuaan maupun penyakit neurodegeneratif (Kandlur *et al.*, 2020).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa modulasi mikrobiota usus berpotensi menjadi strategi untuk mempertahankan fungsi kognitif. Bukti eksperimental memperlihatkan bahwa perubahan komposisi mikrobiota mampu memengaruhi ekspresi BDNF, plastisitas sinaptik, serta perilaku kognitif pada model hewan (Tang *et al.*, 2025). Pada model

sepsis-associated encephalopathy, pemberian *Clostridium butyricum* secara oral terbukti membalikkan disbiosis usus, mengurangi aktivasi mikroglia, menurunkan sitokin neuroinflamatori, meningkatkan BDNF, dan memperbaiki fungsi kognitif (Liu *et al.*, 2020). Hasil serupa juga ditunjukkan oleh *Bifidobacterium bifidum* BGN4 dan *Bifidobacterium longum* BORI yang mampu menurunkan patologi amiloid, mengurangi neuroinflamasi, meningkatkan ekspresi BDNF, serta memperbaiki defisit memori pada model tikus Alzheimer (Needham *et al.*, 2022). Temuan-temuan tersebut menunjukkan bahwa GBA merupakan target biologis yang dapat dimodulasi melalui probiotik untuk mempertahankan fungsi kognitif.

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat kesehatan apabila dikonsumsi dalam jumlah yang memadai (Martín & Langella, 2019). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa probiotik mampu memodulasi komposisi mikrobiota usus, meningkatkan produksi SCFAs, memperbaiki integritas barier intestinal, menekan translokasi LPS, serta meningkatkan produksi neurotransmitter dan faktor neurotrofik seperti BDNF (Cintado *et al.*, 2025). Uji klinis acak terkontrol plasebo multisenter pada lansia menunjukkan bahwa suplementasi *Bifidobacterium bifidum* BGN4 dan *Bifidobacterium longum* BORI selama 12 minggu meningkatkan kadar BDNF serum, memperbaiki fleksibilitas mental, serta menurunkan bakteri yang berhubungan dengan inflamasi (Zhu *et al.*, 2021). Selain itu, penelitian praklinis melaporkan bahwa probiotik tersebut mampu mengurangi deposisi amiloid, apoptosis, neuroinflamasi, serta meningkatkan plastisitas sinaptik dan fungsi memori pada model penyakit Alzheimer (Wu *et al.*, 2025).

Pemberian *Clostridium butyricum* maupun *Lactobacillus gasseri* NK109 dan *Lactobacillus mucosae* juga terbukti memperbaiki gangguan kognitif melalui penghambatan aktivasi NF- κ B dan peningkatan ekspresi BDNF (Liu *et al.*, 2020; Yun *et al.*, 2023). Meskipun demikian, mekanisme molekuler yang mendasari efek tersebut masih menunjukkan hasil yang beragam. Berbagai penelitian melaporkan

keterlibatan jalur SCFAs, sinyal GABAergik, BDNF, maupun TLR4/NF- κ B, namun belum terdapat konsensus mengenai mekanisme dominan yang bertanggung jawab terhadap perbaikan fungsi kognitif (Lin *et al.*, 2025). Selain itu, efektivitas probiotik sangat dipengaruhi oleh spesifisitas strain, dosis, durasi pemberian, serta karakteristik populasi, sementara sebagian besar bukti masih berasal dari studi praklinis maupun uji klinis berskala kecil sehingga hubungan kausal antara perubahan mikrobiota, mediator biologis, dan peningkatan fungsi kognitif pada manusia masih memerlukan pembuktian lebih lanjut (Flynn *et al.*, 2025; Xiao-hang *et al.*, 2024; Kim *et al.*, 2021).

Berdasarkan berbagai temuan tersebut, diperlukan suatu tinjauan naratif yang mampu mengintegrasikan bukti-bukti mengenai mekanisme molekuler probiotik dalam memodulasi *gut-brain axis* untuk meningkatkan fungsi kognitif. Tinjauan ini bertujuan menganalisis mekanisme kerja probiotik melalui regulasi mikrobiota usus, produksi SCFAs, neurotransmitter, BDNF, serta jalur inflamasi yang berperan dalam fungsi kognitif, sekaligus mengidentifikasi konsistensi maupun kesenjangan bukti ilmiah yang masih ada. Hasil kajian ini diharapkan dapat menjadi dasar ilmiah bagi pengembangan strategi probiotik yang lebih efektif sebagai pendekatan preventif maupun terapeutik dalam menjaga dan meningkatkan fungsi kognitif.

Bahan dan Metode

Artikel ini merupakan *narrative review* yang bertujuan untuk menghimpun dan mensintesis bukti ilmiah mengenai mekanisme kerja probiotik dalam memodulasi *gut-brain axis* (GBA) serta kaitannya dengan peningkatan fungsi kognitif. Pencarian literatur dilakukan melalui *PubMed*, dan *Google Scholar* hingga Oktober 2025 menggunakan kata kunci “probiotics”, “*gut-brain axis*”, “cognitive function”, “SCFA”, “BDNF”, dan “neuroinflammation”. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian primer berbahasa Inggris, diterbitkan tahun 2015–2025, melibatkan intervensi probiotik (strain tunggal atau multistrain), serta melaporkan mekanisme biologis terkait GBA seperti neurotransmitter,

SCFA, inflamasi (IL-6, TNF- α), integritas intestinal barrier atau blood–brain barrier, jalur TLR4/NF- κ B, RIG-I, HPA axis, maupun regulasi BDNF. Artikel berbahasa Indonesia, skripsi, tesis, publikasi non-ilmiah, serta studi yang tidak membahas mekanisme atau perubahan fungsi kognitif setelah perlakuan dikeluarkan dari analisis.

Hasil penyaringan, tujuh artikel memenuhi kriteria dan dianalisis dengan mengelompokkan temuan – temuannya berdasarkan jalur mekanistik utama, mencakup modulasi neurotransmitter, metabolisme SCFA, perbaikan barrier usus dan otak, supresi inflamasi, regulasi stres fisiologis, dan peningkatan BDNF. Hasil dari tiap studi kemudian digabungkan secara naratif untuk mengidentifikasi pola mekanistik yang konsisten dan relevansi biologisnya terhadap perbaikan fungsi kognitif.

Hasil dan Pembahasan

Peningkatan minat terhadap probiotik sebagai strategi nutrisi dalam memodulasi *gut-brain axis* (GBA) terus berkembang seiring dengan bukti yang menunjukkan keterkaitan erat antara kesehatan usus dan fungsi neurologis (Kim *et al.*, 2021). *Gut-brain axis* merupakan sistem komunikasi dua arah yang melibatkan jalur saraf, imunologis, endokrin, serta metabolit mikroba, yang secara kolektif memengaruhi proses kognitif seperti memori, pembelajaran, dan regulasi emosi (Cryan *et al.*, 2019). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa probiotik dapat memengaruhi fungsi otak melalui mekanisme biologis yang luas, termasuk produksi neurotransmitter seperti GABA, modulasi metabolit neuroaktif seperti *short-chain fatty acids* (SCFA), perbaikan integritas *gut barrier*, penurunan inflamasi perifer dan sentral, hingga peningkatan faktor neurotropik seperti BDNF (Fei *et al.*, 2023; Handayani *et al.*, 2022; Kim *et al.*, 2021; Turana *et al.*, 2025).

Temuan serupa juga dilaporkan pada model hewan, di mana probiotik mengurangi kadar LPS, menekan jalur inflamasi TLR4/NF- κ B dan RIG-I, serta mempertahankan struktur sinaps yang berhubungan dengan memori (Yang *et al.*, 2020). Pada kondisi klinis yang lebih spesifik seperti *postoperative cognitive dysfunction* (POCD), Studi (Hu *et al.*, 2023) menunjukkan bahwa pemberian probiotik secara

signifikan mengurangi insiden POCD dibandingkan kelompok plasebo dan memberikan perbaikan yang nyata pada domain memori verbal. Temuan ini memperkuat bahwa probiotik memiliki potensi mendukung pemulihan kognitif pada pasien lansia setelah prosedur pembedahan. Selain itu, strain tertentu seperti *Pediococcus pentosaceus* menunjukkan kemampuan memperkuat *gut barrier* dan

menurunkan inflamasi perifer, mekanisme yang penting dalam menjaga kestabilan jalur GBA (Pan *et al.*, 2022). Secara keseluruhan, ketujuh penelitian tersebut menunjukkan bahwa probiotik, baik dari produk pangan fermentasi maupun sebagai suplemen, memiliki potensi besar dalam meningkatkan fungsi kognitif melalui rangkaian mekanisme yang saling berhubungan dalam sistem GBA.

Tabel 1. Hasil Tinjauan Mekanisme Probiotik

Penulis & Tahun	Judul Penelitian / Fokus Studi	Mekanisme Utama (<i>Gut–brain axis</i>)	Subjek Penelitian	Hasil Utama (Efek Kognitif)
Handajani <i>et al.</i> , 2022	Effect of Tempeh Containing <i>L. fermentum</i> A2.8 on Cognitive Function	Produksi GABA (gen <i>gad</i>); peningkatan neurotransmitter (GABA, dopamin, serotonin, norepinefrin); peningkatan SCFA; aktivasi jalur vagus dan enteroendokrin; penguatan <i>gut barrier</i> ; penurunan neuroinflamasi; inhibisi AChE; peningkatan BDNF	Lansia / Tikus	Peningkatan memori belajar; peningkatan BDNF; penurunan inflamasi otak
Hu <i>et al.</i> , 2023	Perioperative Probiotics Attenuate Postoperative Cognitive Dysfunction	Penurunan sitokin proinflamasi; normalisasi mikrobiota; penguatan <i>gut barrier</i> ; modulasi HPA axis; penurunan glukokortikoid; penurunan inflamasi perifer	Manusia (lansia pascaoperasi)	Penurunan angka POCD; peningkatan memori verbal; penurunan stres pascaoperasi
Turana <i>et al.</i> , 2025	Comparison of the Effects of Mixed Tempeh on Cognitive Outcomes	Aktivitas antioksidan meningkat; peningkatan produksi GABA; aktivitas probiotik <i>L. fermentum</i> A2.8; peningkatan SCFA; peningkatan BDNF; pengurangan radikal bebas dan inflamasi	Lansia / Tikus	Peningkatan memori; peningkatan BDNF; penurunan stres oksidatif
Fei <i>et al.</i> , 2023	Probiotic Intervention Benefits Neural Behaviors in Older Adults with MCI	Perbaikan integritas barrier usus; peningkatan SCFA; inhibisi aktivasi mikroglia; produksi neurotransmitter (dopamin, serotonin, GABA); peningkatan BDNF; penurunan neuroinflamasi	Manusia (lansia dengan MCI)	Peningkatan fungsi memori; peningkatan BDNF; regulasi aktivitas neural
Kim <i>et al.</i> , 2021	Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function in Older Adults	Penurunan bakteri proinflamasi; produksi neurotransmitter; modulasi <i>mood</i> dan stres; peningkatan BDNF; penurunan neuroinflamasi perifer	Manusia (lansia sehat)	Peningkatan memori; peningkatan suasana hati; peningkatan BDNF; penurunan stres
Yang <i>et al.</i> , 2020	Probiotics Modulate the Microbiota– <i>Gut–brain axis</i> and Improve Memory in Aged SAMP8 Mice	Perbaikan integritas usus dan BBB; penurunan LPS; penurunan IL-6 dan TNF- α ; inhibisi TLR4/NF- κ B; inhibisi RIG-I; penurunan aktivasi mikroglia dan astrosit	Hewan (<i>SAMP8 mice</i>)	Perbaikan memori spasial; penurunan neuroinflamasi; pelestarian sinaps
Pan <i>et al.</i> , 2022	Probiotic <i>Pediococcus pentosaceus</i> Modulates <i>Gut</i>	Perbaikan <i>gut barrier</i> ; penurunan permeabilitas usus; penurunan inflamasi perifer; modulasi komposisi	Hewan / Manusia	Peningkatan <i>biomarker</i> fungsi otak; peningkatan

Penulis & Tahun	Judul Penelitian / Fokus Studi	Mekanisme Utama (<i>Gut–brain axis</i>)	Subjek Penelitian	Hasil Utama (Efek Kognitif)
	<i>barrier</i> and Cognitive Processes	mikrobiota; regulasi GBA melalui metabolit		memori melalui perbaikan inflamasi

Berdasarkan hasil analisis terhadap tujuh artikel yang direview, tampak bahwa modulasi jalur neurotransmitter merupakan pola mekanistik yang paling konsisten dilaporkan dalam kaitannya dengan peningkatan fungsi kognitif. Mayoritas penelitian menunjukkan bahwa probiotik berperan dalam meningkatkan ketersediaan neurotransmitter yang berhubungan langsung dengan memori, perhatian, hingga regulasi emosi, sehingga menjadikannya sebagai jalur awal yang banyak diidentifikasi dalam modulasi *gut–brain axis*.

Probiotik Meningkatkan Kognitif Melalui Produksi Neurotransmitter (GABA, Serotonin, Dopamin)

Salah satu mekanisme paling konsisten yang ditemukan pada tujuh studi adalah kemampuan probiotik dalam menghasilkan atau memodulasi neurotransmitter yang berperan penting dalam fungsi kognitif. Studi oleh (Handajani *et al.*, 2022) menunjukkan bahwa *L. fermentum* A2.8 dari tempeh mengandung gen *gad* yang memungkinkan sintesis GABA, sebuah neurotransmitter yang menurun secara signifikan pada lansia dan berkaitan dengan penurunan fungsi *frontal cortex*. Temuan ini sejalan dengan laporan (Kim *et al.*, 2021) serta (Fei *et al.*, 2023), yang menunjukkan bahwa probiotik meningkatkan ketersediaan neurotransmitter seperti GABA, serotonin, dan dopamin yang kemudian berkontribusi pada peningkatan memori, perhatian, dan regulasi emosi.

Hubungan antara mekanisme dan hasil kognitif juga tampak jelas, penelitian-penelitian yang melibatkan modulasi neurotransmitter cenderung menunjukkan perbaikan memori verbal, fungsi eksekutif, dan stabilitas suasana hati. Misalnya, pada studi (Kim *et al.*, 2021), peningkatan BDNF dan neurotransmitter berkorelasi dengan peningkatan skor memori dan mood. Dengan demikian, produksi neurotransmitter dapat dianggap sebagai mekanisme neurobiologis utama yang memediasi efek probiotik terhadap fungsi kognitif.

Untuk menghubungkan dengan studi lainnya, *Tempeh mixed-tempeh* dalam penelitian (Turana *et al.*, 2025) juga menunjukkan

peningkatan GABA dan vitamin neuroprotektif, memperkuat argumen bahwa pangan fermentasi kaya probiotik dapat meningkatkan kognitif melalui jalur neurotransmisi.

Peran SCFA dalam Menurunkan Neuroinflamasi dan Memperkuat Fungsi Memori

Selain neurotransmitter, beberapa penelitian menunjukkan bahwa probiotik meningkatkan produksi *short-chain fatty acids* (SCFA), terutama *butyrate*, yang memiliki efek neuroprotektif. Fei *et al.* (2023) dan Handajani *et al.* (2022) sama-sama menegaskan bahwa SCFA tidak hanya berperan dalam sintesis serotonin dan stabilitas metabolik, tetapi juga mampu menembus *blood brain barrier* dan menghambat aktivasi mikroglia sehingga menurunkan neuroinflamasi yang menjadi pemicu utama penurunan kognitif pada lansia.

Temuan tersebut diperkuat oleh penelitian (Turana *et al.*, 2025), yang menunjukkan bahwa *butyrate* berperan dalam meningkatkan ekspresi BDNF, sementara penelitian Turana menyoroti bahwa tempeh fermentasi menghasilkan lebih banyak SCFA yang berhubungan dengan peningkatan memori jangka pendek. Secara keseluruhan, peningkatan SCFA menjadi mekanisme sentral yang menghubungkan kesehatan usus dengan perbaikan fungsi memori.

Probiotik Memperbaiki *Gut barrier* dan Blood–Brain Barrier (BBB), Mengurangi LPS, dan Menghambat Jalur Inflamasi

Konsistensi mekanisme lainnya muncul pada penelitian yang menggunakan model hewan penuaan. Studi *SAMP8* oleh (Yang *et al.*, 2020) menunjukkan bahwa probiotik meningkatkan ekspresi protein *tight junction* seperti claudin-1, occludin, dan ZO-1, sehingga memperkuat *gut barrier* dan mencegah kondisi *leaky gut*. Dampaknya adalah penurunan signifikan kadar LPS dalam sirkulasi, yang kemudian menurunkan aktivasi TLR4/NF- κ B dan jalur inflamasi RIG-I, jalur-jalur utama yang memicu neuroinflamasi dan kerusakan sinaps.

Mekanisme ini tidak hanya terlihat pada studi

hewan; (Hu *et al.*, 2023) juga menunjukkan bahwa probiotik mengurangi sitokin proinflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α) pada pasien lansia pascaoperasi, sehingga menurunkan kejadian POCD secara signifikan. Hal ini memperlihatkan pola mekanistik yang sejalan: probiotik memperbaiki integritas usus dan menghambat inflamasi, yang kemudian menurunkan risiko gangguan kognitif. Keterhubungan antar studi semakin kuat ketika (Pan *et al.*, 2022) juga menemukan bahwa *Pediococcus pentosaceus* meningkatkan integritas usus dan menurunkan inflamasi perifer, mendukung kesimpulan bahwa pemulihan *gut barrier* merupakan mekanisme penting dalam modulasi GBA.

Peningkatan BDNF sebagai Jalur Kunci dalam Perbaikan Memori dan Neuroplastisitas

Sebagian besar studi menunjukkan peningkatan *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) sebagai salah satu jalur utama perbaikan kognitif. (Fei *et al.*, 2023) melaporkan peningkatan signifikan kadar BDNF serum setelah suplementasi probiotik pada lansia dengan MCI. Hal ini konsisten dengan penelitian (Kim *et al.*, 2021) yang menyatakan bahwa peningkatan BDNF berhubungan langsung dengan perubahan komposisi mikrobiota yang menguntungkan.

Mekanisme ini juga relevan dengan temuan pada pangan fermentasi. (Handajani *et al.*, 2022) dan (Turana *et al.*, 2025) menunjukkan bahwa peningkatan GABA dan SCFA dari fermentasi tempeh terkait dengan peningkatan BDNF, yang pada akhirnya meningkatkan memori dan plastisitas sinaptik. Dengan demikian, peningkatan BDNF dapat dianggap sebagai jalur final yang mengintegrasikan mekanisme-mekanisme sebelumnya, mulai dari neurotransmisi, SCFA, *gut barrier*, hingga penurunan inflamasi.

Mekanisme HPA Axis dan Regulasi Stres pada Gangguan Kognitif

Beberapa studi menyoroti jalur stres fisiologis sebagai mediator tambahan dalam efek probiotik terhadap kognitif. Pada lansia pascaoperasi, (Hu *et al.*, 2023) menunjukkan bahwa probiotik menormalkan respons *HPA axis* dan menurunkan kadar glukokortikoid, yang berkaitan dengan peningkatan memori verbal. (Kim *et al.*, 2021) juga menemukan bahwa perbaikan mood dan penurunan stres pada lansia sehat terjadi bersamaan dengan peningkatan BDNF dan perbaikan

mikrobiota. Temuan ini menunjukkan bahwa modulasi *HPA axis* bukan hanya memperbaiki kondisi emosional, tetapi juga memediasi peningkatan fungsi kognitif secara langsung maupun tidak langsung

Konsistensi Efek Probiotik pada Penurunan Neuroinflamasi sebagai Jalur Terintegrasi GBA

Secara keseluruhan, ketujuh penelitian menunjukkan bahwa penurunan neuroinflamasi merupakan mekanisme yang hampir selalu muncul sebagai jalur perbaikan kognitif. Probiotik bekerja dengan menurunkan sitokin proinflamasi baik di usus maupun sistemik, sehingga mengurangi transmisi sinyal inflamasi ke otak melalui sirkulasi. Studi (Hu *et al.*, 2023) secara jelas memperlihatkan penurunan kadar IL-1 β , IL-6, dan TNF- α pada lansia pascaoperasi, sedangkan (Yang *et al.*, 2020) menunjukkan penurunan aktivasi mikroglia dan astrosit pada model penuaan SAMP8. Kedua kondisi ini memiliki etiologi inflamasi tinggi, dan hasil yang konsisten dari dua model berbeda menegaskan bahwa inflamasi merupakan jalur sentral yang dimodulasi probiotik dalam mempengaruhi fungsi kognitif. Hal ini semakin memperkuat pandangan bahwa GBA bekerja secara erat melalui sistem imun, dan intervensi pada mikrobiota dapat memberikan efek neuroprotektif yang signifikan.

Integrasi Mekanisme Neurokimia, Imunologis, dan Struktural dalam Mendukung Neuroplastisitas

Selain jalur neurotransmiter dan inflamasi, sejumlah penelitian juga menunjukkan adanya perbaikan struktural dan neurotropik pada otak yang diperantarai oleh probiotik. (Fei *et al.*, 2023) dan (Kim *et al.*, 2021) secara konsisten melaporkan peningkatan BDNF, yang menjadi indikator penting dari perbaikan neuroplastisitas. Dalam studi (Yang *et al.*, 2020), perbaikan sinaptik bahkan ditunjukkan melalui meningkatnya ekspresi protein sinaps seperti SYN. Perbaikan struktural ini merupakan hasil gabungan dari berbagai mekanisme sebelumnya: penurunan inflamasi, peningkatan SCFA, dan produksi neurotransmiter yang kemudian meningkatkan kapasitas otak dalam membentuk hubungan sinaptik baru. Hal ini memberikan gambaran integratif bahwa efek probiotik tidak hanya bersifat biokimia, tetapi juga memengaruhi struktur jaringan saraf secara langsung.

Variasi Respons Tergantung Kondisi Klinis Subjek

Walaupun hasil ketujuh penelitian menunjukkan arah yang seragam yaitu perbaikan fungsi kognitif, tingkat efektivitas probiotik tampak dipengaruhi oleh kondisi klinis awal subjek. Pada individu dengan gangguan kognitif ringan (MCI), seperti pada studi (Fei *et al.*, 2023), perbaikan kognitif terutama terlihat pada domain memori dan perilaku neural. Sebaliknya, pada pasien pascaoperasi dalam penelitian (Hu *et al.*, 2023), efeknya lebih terlihat pada pencegahan penurunan fungsi kognitif (POCD) dibandingkan pada peningkatan kemampuan kognitif yang sudah ada. Hal ini menunjukkan bahwa probiotik dapat bertindak sebagai *preventive agent* maupun *restorative agent*, tergantung tingkat kerusakan neurologis dan inflamasi yang dialami subjek.

Perbedaan Strain dan Durasi Intervensi Sebagai Faktor Penentu Besarnya Efek

Perbedaan strain probiotik yang digunakan dalam berbagai penelitian juga mempengaruhi hasil yang dicapai. Strain seperti *L. fermentum* A2.8 yang kaya GABA cenderung menghasilkan perbaikan kognitif yang lebih kuat terkait neurotransmisi (Handajani *et al.*, 2022), sedangkan *multi-strain* seperti *ProBiotic-4* menunjukkan keunggulan dalam modulasi *gut barrier* dan jalur inflamasi (Yang *et al.*, 2020). Durasi intervensi juga berperan penting. Studi RCT (Kim *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa perubahan signifikan BDNF baru terjadi setelah 12 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa kolonisasi mikrobiota dan perubahan biokimia otak membutuhkan waktu, sehingga efektivitas probiotik sangat bergantung pada durasi konsumsi dan konsistensi intervensi.

Potensi Sinergi dari Pangan Fermentasi yang Mengandung Probiotik Alami

Dua penelitian yang melibatkan tempeh (Handajani *et al.*, 2022; Turana *et al.*, 2025) memberikan wawasan bahwa pangan fermentasi tidak hanya memberikan probiotik, tetapi juga komponen bioaktif tambahan seperti vitamin B2, B12, antosianin, dan peptida bioaktif yang dapat memperkuat efek probiotik itu sendiri. Kandungan gizi dan antioksidan ini membantu mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan lingkungan mikroba usus, sehingga memberikan efek sinergis yang mungkin tidak ditemukan pada produk suplemen probiotik standar. Fakta bahwa kedua studi tempeh

menunjukkan peningkatan memori dan BDNF memperkuat potensi pangan fermentasi sebagai intervensi multifaktorial yang efektif dalam mendukung kesehatan kognitif.

Temuan dari tujuh studi ini mengindikasikan bahwa intervensi probiotik memiliki potensi besar sebagai terapi komplementer untuk penuaan kognitif, gangguan kognitif ringan, dan kondisi neuroinflamasi akut seperti POCD. Namun, sebagian besar mekanisme masih diteliti pada model hewan, sehingga diperlukan penelitian klinis jangka panjang untuk memahami dosis optimal, strain spesifik yang paling efektif, serta pengaruh variabel individual seperti diet dan status metabolik. Selain itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk memahami interaksi antara probiotik dan metabolit lain seperti tryptophan, glutamate, serta neurosteroid yang memainkan peran penting dalam neuroplastisitas.

Kesimpulan

Berdasarkan sintesis dari tujuh penelitian yang ditelaah, probiotik terbukti memiliki potensi signifikan dalam meningkatkan fungsi kognitif melalui modulasi *gut-brain axis* (GBA) dengan mekanisme yang saling terintegrasi, termasuk peningkatan produksi neurotransmitter, peningkatan *short-chain fatty acids* (SCFA), perbaikan *gut barrier* dan *blood-brain barrier*, penurunan inflamasi sistemik dan neuroinflamasi, peningkatan BDNF, serta regulasi HPA axis. Mekanisme-mekanisme ini secara konsisten berkontribusi pada perbaikan memori, peningkatan neuroplastisitas, stabilitas emosi, dan pencegahan gangguan kognitif, baik pada kondisi degeneratif seperti MCI maupun kondisi akut seperti POCD. Temuan pada pangan fermentasi seperti tempeh juga menunjukkan efek sinergis dari probiotik dan komponen bioaktifnya terhadap kesehatan otak. Meskipun demikian, variasi efektivitas antarstudi menunjukkan perlunya standarisasi strain, dosis, dan durasi intervensi, serta penelitian klinis lebih lanjut untuk memastikan penerapan probiotik sebagai pendekatan pendukung dalam menjaga dan meningkatkan fungsi kognitif pada populasi manusia.

Berdasarkan temuan tujuh penelitian yang direview, diperlukan studi klinis dengan sampel lebih besar dan durasi intervensi lebih panjang untuk memastikan efektivitas probiotik pada

berbagai kondisi kognitif. Penelitian selanjutnya juga perlu menstandarkan strain, dosis, dan durasi pemberian, serta menguji hubungan kausal antara perubahan mikrobiota, metabolit seperti SCFA, peningkatan BDNF, dan perbaikan fungsi kognitif. Selain itu, eksplorasi lebih lanjut mengenai potensi pangan fermentasi sebagai sumber probiotik alami perlu dilakukan untuk menilai efek sinergis komponen bioaktifnya terhadap kesehatan otak. Temuan ini diharapkan menjadi dasar bagi pengembangan strategi probiotik yang lebih terarah dan efektif dalam mendukung fungsi kognitif manusia.

Ucapan Terima Kasih

Penulis ingin menyampaikan apresiasi dan ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada dosen pembimbing atas bimbingan, masukan, dan dukungan yang sangat berarti selama proses penyusunan *narrative review* ini. Penghargaan juga saya tujukan kepada Program Studi Farmasi Universitas Singaperbangsa Karawang (UNSIKA) yang telah memberikan fasilitas serta kesempatan dalam pelaksanaan kegiatan *narrative review* ini. Ucapan terima kasih turut saya sampaikan kepada seluruh sivitas akademika dan pihak-pihak lain yang telah membantu secara langsung maupun tidak langsung. Semoga hasil *narrative review* ini dapat memberikan kontribusi positif bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan bidang farmasi.

Referensi

- Asaoka, D., Xiao, J., Takeda, T., Yanagisawa, N., Yamazaki, T., Matsubara, Y., Sugiyama, H., Endo, N., Higa, M., Kasanuki, K., Ichimiya, Y., Koido, S., Ohno, K., Bernier, F., Katsumata, N., Nagahara, A., Arai, H., Ohkusa, T., & Sato, N. (2022). Effect of Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 88(1), 75–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-220148>
- Chen, G., Xu, T., Yan, Y., Zhou, Y., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(9), 1205–1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>
- Cintado, E., Muela, P., Martín-Rodríguez, L., Alcaide, I., Tezanos, P., Vlckova, K., Valderrama, B., Bastiaanssen, T. F. S., Rodríguez-Muñoz, M., de Ceballos, M. L., Aburto, M. R., Cryan, J. F., & Trejo, J. L. (2025). Gut microbiota regulates exercise-induced hormetic modulation of cognitive function. *EBioMedicine*, 119, 105876. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105876>
- Cryan, J., O'Riordan, K. J., Cowan, C., Sandhu, K., Bastiaanssen, T., Boehme, M., Codagnone, M., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C., Lyte, J., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., . . . Dinan, T. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Di Vincenzo, F., Del Gaudio, A., Petito, V., Lopetuso, L. R., & Scaldaferri, F. (2024). Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Internal and Emergency Medicine*, 19(2), 275–293. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
- Fei, Y., Wang, R., Lu, J., Peng, S., Yang, S., Wang, Y., Zheng, K., Li, R., Lin, L., & Li, M. (2023). Probiotic intervention benefits multiple neural behaviors in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatric Nursing*, 51, 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2023.03.006>
- Flynn, C. M., Omoluabi, T., Janes, A. M., Rodgers, E. J., Torraville, S. E., Negandhi, B. L., Nobel, T. E., Mayengbam, S., & Yuan, Q. (2025). Targeting early tau pathology: probiotic diet enhances cognitive function and reduces inflammation in a preclinical Alzheimer's model. *Alzheimer's Research & Therapy*,

- 17(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01674-1>
- Handajani, Y. S., Turana, Y., Yogiara, Y., Sugiyono, S. P., Lamadong, V., Widjaja, N. T., Christianto, G. A. M., & Suwanto, A. (2022). Effects of Tempeh Probiotics on Elderly With Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.891773>
- Hu, L., Luo, M., Huang, H., Wu, L., Ouyang, W., Tong, J., & Le, Y. (2023). Perioperative probiotics attenuates postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing hip or knee arthroplasty: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1037904>
- Kandlur, A., Satyamoorthy, K., & Gangadharan, G. (2020). Oxidative Stress in Cognitive and Epigenetic Aging: A Retrospective Glance. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00041>
- Kim, C.-S., Cha, J., Sim, M., Jung, S., Chun, W. Y., Baik, H. W., & Shin, D.-M. (2021). 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 Journals of Gerontology: Series A*, 76(1), 32–40. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>
- Lin, Y., Weng, R., Pan, H., Hou, Y., Sun, Y., & Wen, J. (2025a). Synbiotics in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical evidence, and therapeutic prospects. *Journal of Translational Medicine*, 23(1), 1009. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-07064-3>
- Liu, J., Jin, Y., Li, H., Yu, J., Gong, T., Gao, X., & Sun, J. (2020). Probiotics Exert Protective Effect against Sepsis-Induced Cognitive Impairment by Reversing Gut Microbiota Abnormalities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(50), 14874–14883. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c06332>
- Martín, R., & Langella, P. (2019). Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01047>
- Needham, B. D., Funabashi, M., Adame, M. D., Wang, Z., Boktor, J. C., Haney, J., Wu, W.-L., Rabut, C., Ladinsky, M. S., Hwang, S.-J., Guo, Y., Zhu, Q., Griffiths, J. A., Knight, R., Bjorkman, P. J., Shapiro, M. G., Geschwind, D. H., Holschneider, D. P., Fischbach, M. A., & Mazmanian, S. K. (2022). A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice. *Nature*, 602(7898), 647–653. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04396-8>
- Pais, R., Ruano, L., P. Carvalho, O., & Barros, H. (2020). Global Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in Community Dwelling Older Adults—A Systematic Review. *Geriatrics*, 5(4), 84. <https://doi.org/10.3390/geriatrics5040084>
- Pan, S., Wei, H., Yuan, S., Kong, Y., Yang, H., Zhang, Y., Cui, X., Chen, W., Liu, J., & Zhang, Y. (2022). Probiotic *Pediococcus pentosaceus* ameliorates MPTP-induced oxidative stress via regulating the gut microbiota–gut–brain axis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1022879>
- Salari, N., Lotfi, F., Abdolmaleki, A., Heidarian, P., Rasoulpoor, S., Fazeli, J., Najafi, H., & Mohammadi, M. (2025). The global prevalence of mild cognitive impairment in geriatric population with emphasis on influential factors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 25(1), 313. <https://doi.org/10.1186/s12877-025-05967-w>
- Tang, A., Jiang, H., Li, J., Chen, Y., Zhang, J., Wang, D., Hu, S., & Lai, J. (2025). Gut microbiota links to cognitive impairment in bipolar disorder via modulating synaptic plasticity. *BMC Medicine*, 23(1), 470. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04313-6>
- Turana, Y., Handajani, Y. S., Barus, T., Kristian, K., Theodoraliu, E., & Suswanti, I. (2025). Comparison of the effects of mixed tempeh with soy tempeh on cognitive function in older people. *Frontiers in Nutrition*, 12.

- 1
<https://doi.org/10.3389/fnut.2025.155121>
- Wu, Y., Shao, Y., Shao, X., Yu, H., Wang, M., Wang, J., She, Y., Liu, J., Zhang, T., Li, Z., & Abd El-Aty, A. M. (2025). Qingke β -glucan and *Lactobacillus* mitigate neuroinflammation and enhance cognitive function in an Alzheimer's disease mouse model. *International Journal of Biological Macromolecules*, 319, 145427. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.145427>
- Xiao-hang, Q., Si-yue, C., & Hui-dong, T. (2024). Multi-strain probiotics ameliorate Alzheimer's-like cognitive impairment and pathological changes through the AKT/GSK-3 β pathway in senescence-accelerated mouse prone 8 mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 119, 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.03.031>
- Yang, X., Yu, D., Xue, L., Li, H., & Du, J. (2020). Probiotics modulate the microbiota–gut–brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(3), 475–487. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.07.001>
- Yun, S.-W., Park, H.-S., Shin, Y.-J., Ma, X., Han, M. J., & Kim, D.-H. (2023). *Lactobacillus gasseri* NK109 and Its Supplement Alleviate Cognitive Impairment in Mice by Modulating NF- κ B Activation, BDNF Expression, and Gut Microbiota Composition. *Nutrients*, 15(3), 790. <https://doi.org/10.3390/nu15030790>
- Zhu, G., Zhao, J., Zhang, H., Chen, W., & Wang, G. (2021). Administration of *Bifidobacterium breve* Improves the Brain Function of A β 1-42-Treated Mice via the Modulation of the Gut Microbiome. *Nutrients*, 13(5), 1602. <https://doi.org/10.3390/nu13051602>