

EFEK PEMBERIAN ANTIBIOTIK JANGKA PANJANG PADA ANXIETAS MENCIT (*Mus musculus*)

Ambar Sulianti*, Dadang Sahroni, Endi, Devina Nurul Azizatunnisa, Syifa Rahma Tsania

UIN Sunan Gunung Djati

*Email: ambarsulianti@uinsgd.ac.id

Received: 10/08/2022, Revised: 30/08/2022, Accepted: 30/08/2022, Published: 31/08/2022

ABSTRAK

Penggunaan antibiotik meningkat di masa pandemi Covid-19 terutama pada penanganan kasus-kasus dengan komorbid dan infeksi di Indonesia. Antibiotik dapat menurunkan jumlah kolonisasi flora normal (mikrobioma) dalam usus sehingga berdampak kepada poros usus-otak. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh antibiotik jangka panjang terhadap tingkat kecemasan pada mencit (*Mus musculus*). Metode penelitian ini menggunakan *Quasi Experimental Research* dengan desain *pre-post test* dengan kelompok kontrol. Bertindak sebagai objek penelitian, total 84 mencit digunakan pada penelitian ini yang terbagi menjadi kelompok eksperimen dan kontrol masing-masing sebanyak 42 mencit. Kelompok eksperimen diberikan antibiotik jenis Ciprofloxacin selama 12 hari. Kecemasan pada mencit diukur menggunakan *The Successive Alleys Test*. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan *Mann Whitney* karena tidak berdistribusi normal. Hasil penelitian menunjukkan perbedaan kecemasan lebih tinggi pada kelompok eksperimen sangat signifikan ($p=0.000$). Kesimpulan penelitian ini adalah antibiotik jangka panjang meningkatkan kecemasan pada *Mus musculus*. Dengan demikian pada penggunaan antibiotik jangka panjang perlu diwaspadai dampaknya terhadap poros usus-otak.

Kata kunci : Antibiotik, ansietas, mencit, flora normal, poros usus-otak

ABSTRACT

*The use of antibiotics has increased during the Covid-19 pandemic, especially in handling cases with comorbidities and infections in Indonesia. Antibiotics can reduce the amount of colonization of normal flora (microbiome) in the intestines so that it affects the gut-brain axis. This study aims to analyze the effect of long-term antibiotics on anxiety levels in mice (*Mus musculus*). This research method uses an experiment with a pre-post test design with a control group. Acting as the object of research, a total of 84 mice were used in this study which were divided into experimental and control groups of 42 mice each. The experimental group was given Ciprofloxacin antibiotics for 12 days. Anxiety in mice was measured using *The Successive Alleys Test*. The data obtained were analyzed using *Mann Whitney* because it was not normally distributed. The results of the study showed that the difference in anxiety was higher in the experimental group which was very significant ($p = 0.000$). The conclusion of this study is that long-term antibiotics increase anxiety in *Mus musculus*. Thus, long-term use of antibiotics needs to be aware of their impact on the gut-brain axis.*

Keywords: Antibiotics, anxiety, mice, microbiome, gut-brain axis.

PENDAHULUAN

Antibiotik adalah zat kimia yang digunakan untuk mencegah dan mengobati suatu infeksi karena bakteri atau mikroorganisme (Pratiwi, 2017). Antibiotik merupakan jenis obat yang bekerja untuk menghambat pertumbuhan bakteri dengan berbagai macam mekanisme, yaitu diantaranya dengan merusak proses metabolisme selular bakteri, memperlambat pembentukan dinding sel, merusak permeabilitas membran sel bakteri, menahan laju pembentukan protein, dan yang menargetkan DNA atau replikasi DNA (Anggita et al., 2022). Beberapa kondisi penyakit memerlukan penggunaan antibiotik jangka panjang seperti pada penderita TBC (Tuberkulosis) yang resisten terhadap Etambutol (Rusdi, 2011), Diabetes Mellitus (Hajma, 2017), penyakit paru obstruktif (Aprilia, 2013), dan berbagai infeksi nosokomial (Sarumpaet, 2013).

Pada masa pandemi Covid-19 ini, terjadi peningkatan penggunaan antibiotik. Penggunaan antibiotik pada pasien Covid-19 bertujuan untuk menghambat bakteri patogen untuk pasien yang mengalami infeksi tambahan oleh bakteri. Penggunaan antibiotika di Rumah Sakit didominasi oleh antibiotik golongan quinolone dan antibiotik jenis azitromisin. Azitromisin adalah

antibiotik makrolida yang dapat mencegah infeksi pernafasan parah pada pasien yang menderita pneumonia (Paluseri et al., 2021). Pedoman nasional Indonesia untuk pengobatan Covid-19 merekomendasikan penggunaan antibiotik pada pasien yang sakit parah dan kritis, terutama jika ada kecurigaan infeksi bakteri. Pilihan antibiotik empiris adalah Azitromisin intravena atau antibiotik golongan quinolone jenis Levofloxacin yang diberikan via infusan (Asmarawati et al., 2021). Upaya untuk menjaga penggunaan antibiotik yang rasional di era pandemi Covid-19 ini semakin mendapat tantangan yang lebih besar oleh karena berbagai keterbatasan dan kendala yang muncul terkait dengan infeksi Covid-19 itu sendiri. Guna menyikapi fakta dan data yang ada, WHO menganjurkan pemberian antibiotik pada kasus Covid-19 yang berat dan tidak menganjurkan pemberian antibiotik rutin pada kasus Covid-19 yang ringan. Selain dari antibiotik yang diresepkan oleh dokter, pada masa pandemi Covid-19 ini banyak masyarakat membeli mandiri dan menggunakan antibiotik secara irasional selama menjalani isolasi mandiri 14 hari, akibat kepercayaan masyarakat terhadap berita di media sosial (Candra, 2021; Dwianto, 2021; Lestari, 2021; Pramana & Virhdhani, 2021).

Penggunaan antibiotik jangka panjang dapat memberikan dampak negatif. Hal yang paling sering dilaporkan adalah meningkatnya kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik (Febiana, 2012). Penggunaan antibiotik dapat menimbulkan masalah resistensi dan efek obat yang tidak dikehendaki (Mahmudah et al., 2016). Selain resistensi, penggunaan antibiotik jangka panjang juga menyebabkan berbagai permasalahan. Efek antibiotik jangka panjang lainnya adalah menyebabkan perubahan keseimbangan ekosistem antara strain yang peka dan yang resisten, konsekuensinya adalah gangguan ekologi mikrobial alami (Amin, 2014). Antibiotik yang secara luas diserap dalam saluran usus dan berdistibusi secara sistemik ke dalam pembuluh darah dan diedarkan ke seluruh tubuh dapat mempengaruhi berbagai fungsi sistem saraf dan dapat memicu gangguan sistem imunitas tubuh (Hemarajata & Versalovic, 2013). Penggunaan antibiotik jangka panjang mempengaruhi mikrobioma usus. Penelitian yang dilakukan oleh Jane Foster dan Karen-Anne McVey Neufeld menemukan bahwa mikroba usus mempengaruhi otak dan meningkatkan risiko gangguan kesehatan mental. Dalam ulasan mereka, mereka mengemukakan bahwa mikrobioma usus dapat

mempengaruhi sistem saraf otonom, sistem saraf enterik, sistem neuroendokrin, dan sistem imun (Foster & McVey Neufeld, 2013). Akibatnya kondisi mikrobioma usus berpengaruh terhadap psikis manusia termasuk kecemasan.

Gangguan kecemasan (anxietas) ditandai dengan kecemasan yang berlebihan dan tidak realistis mengenai suatu hal (Vildayanti dan Puspitasari, 2018) Anxietas ditandai oleh gejala otonomik, disamping rasa cemas atau kekhawatiran berlebihan (Dwika et al., 2017). Terjadinya ansietas menyebabkan menurunnya imunitas penderita (Wahyuti, 2016). Ansietas pada seseorang akan mengalami perubahan dalam respon kognitif yang mengakibatkan adanya hambatan dalam berfikir dan penurunan focus perhatian (Sutejo, Budi Anna Keliat, Sutanto Priyo Hastono, 2011). Berpikir adalah proses mental melibatkan otak yang berpengaruh langsung kepada kondisi fisik. Biopsikologi adalah studi ilmiah tentang biologi perilaku.

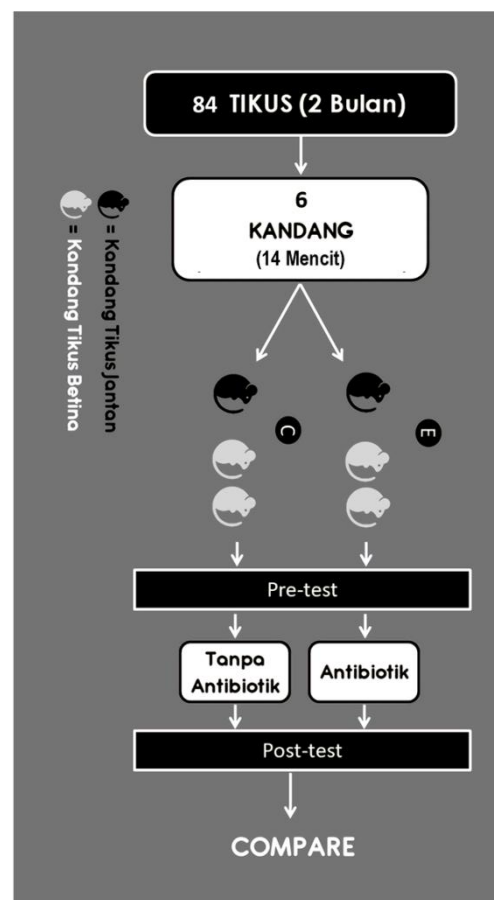
Cemas dapat dicetuskan oleh adanya pemicu dari lingkungan ataupun internal tubuh. Kondisi sakit fisik, tekanan stres psikologis dan stres dari lingkungan sosial bisa membuat kecemasan. Rasa cemas ini kemudian diinterpretasikan sebagai suatu stres oleh otak kita dan membuat otak kita

meresponnya. Kondisi ini adalah bagian dari mekanisme sistem otak untuk mempertahankan kestabilan di dalam otak manusia. Respon stres tersebut dapat berupa pengaktifan sistem saraf otonom yang terdiri dari simpatis dan parasimpatis. Inilah yang membuat respon orang terhadap cemas adalah gejala-gejala seperti jantung berdebar, perasaan sesak napas, keringat dingin, ingin buang air besar/kecil, perasaan melayang, rasa seperti tidak stabil, gemeteran, kesemutan, perasaan tidak terkendali. Dengan demikian efek antibiotik terhadap kecemasan penting diteliti.

Hubungan antibiotik dengan menurunnya mikrobioma usus telah banyak dilakukan, demikian pula dengan hubungan menurunnya mikrobioma usus dengan gangguan psikis termasuk kecemasan. Mikrobiota usus berkomunikasi dengan otak melalui beberapa jalur endokrin, neurologis, dan biokimia melalui sistem komunikasi dua arah yang dikenal sebagai poros usus-otak (Westfall et al., 2019). Namun, hingga kini belum ada laporan penelitian efek penggunaan antibiotik jangka panjang terhadap kecemasan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan menganalisis dari ilmu biopsikologi, perilaku kecemasan mencit akibat penggunaan antibiotik jangka panjang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *Quasi Experiment* pre dan post tes dengan kelompok kontrol. Desain penelitian *Quasi Experiment* ini diperlihatkan pada gambar 1.



Gambar 1. Desain Penelitian Eksperimen Kuasi.

Alat dan Bahan

Objek penelitian ini, berupa 84 ekor mencit putih (*Mus musculus*.) berusia 2 bulan. Mencit dapat digunakan sebagai hewan coba untuk menguji kecemasan (Adaninggar, 2017; Nisa, 2009; Tanamal, 2016). Pada penelitian ini digunakan mencit

bukan tikus (*Rat*) karena mencit sudah diteliti dan dibedakan pengukuran anxietas dan stressnya. Pada penelitian ini yang akan diukur adalah tingkat anxietas bukan stress. Berat mencit berkisar 27-30 gram. Objek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok eksperimen dan kelompok kontrol, masing-masing terdiri atas 42 ekor mencit. Kedua kelompok tersebut dibagi lagi masing-masing menjadi kelompok jantan dan betina, sehingga total kelompok ada 4. Menurut rumus Federer jumlah sampel minimal adalah sebagai berikut:

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

Berdasarkan rumus tersebut, jumlah sampel minimal adalah 6 mencit. Mengacu kepada penelitian sebelumnya yang dilakukan peneliti (Sulianti & Joneva, 2018), mencit pada ukuran kandang yang digunakan, masih nyaman dengan jumlah sampai 14 ekor per kandang. Dengan demikian pada penelitian ini jumlah sampel ditambah dari 6 menjadi 14 ekor mencit.

Pada kelompok eksperimen maupun kelompok kontrol, 42 ekor mencit ditempatkan pada 3 kandang sehingga satu kandang berisi 14 ekor mencit. Dalam satu kandang, jenis kelamin mencit sama. Hal ini dilakukan untuk membuat mencit beradaptasi dengan kecemasan lingkungan dan menghindari terjadinya agresifitas pada

mencit. Pada penelitian ini, setiap kelompok terdiri atas 2 kandang mencit jantan dan 1 kandang mencit betina, sehingga total terdapat 6 kandang mencit. Penggunaan mencit jantan dalam penelitian ini didasari dengan alasan bahwa tidak terdapat siklus estrus pada mencit jantan sehingga objek penelitian menjadi homogen dan mudah dikendalikan. Namun demikian penelitian ini juga menggunakan mencit betina dengan tujuan untuk mengetahui apakah juga terdapat pengaruh antibiotik jangka panjang pada anxietas mencit betina.

Jalannya Penelitian

Delapan puluh empat mencit ditempatkan tersebar merata dalam 6 kandang yang terbuat dari plastik berukuran 60x45x20 cm³ dengan anyaman kawat sebagai penutup kandang. Seluruh mencit yang berada dalam 6 kandang dipelihara dan diberikan waktu untuk beradaptasi dahulu selama 9 hari sebelum memulai percobaan.

Instrumen yang digunakan untuk mengukur kecemasan pada mencit adalah *The Successive Alleys Test*. Selain itu digunakan peralatan sonde oral, timbangan analitik (Sartorius), timbangan kasar, pipet, *Cheklis*t pengukuran anxietas pada mencit, gunting alat tulis, karton warna, alat giling, termometer, counter, sarung tangan,

mangkuk, tissue, pet botol minum, sendok, cat, kuas, spidol permanen, dan selotip

1. Langkah I penelitian

Mula-mula mencit dibawa ke ruang percobaan 5-20 menit sebelum pengujian untuk memastikan bahwa mereka disesuaikan dengan ruangan dan berada pada tingkat gairah sedang. Untuk menguji perilaku spontan pada peralatan baru, lorong-lorong untuk pertama kali diberi bau mencit dengan meletakkan mencit non-eksperimental pada peralatan selama beberapa menit, lalu membersihkan peralatan. Perilaku awal yang diamati ialah stress dan kecemasan. Mencit akan menjadi stress bila berada di lingkungan baru namun di lingkungan yang beraroma mencit, mereka akan menjadi nyaman. Penelitian baru dimulai apabila semua mencit tidak memperlihatkan stress sedang atau berat. Objek penelitian terlebih dahulu diambil data awal tes kecemasan.

2. Langkah II penelitian

Mencit dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok eksperimen dan kelompok kontrol. Masing-masing kelompok terdiri atas 3 kandang mencit yang berisi 14 mencit.

3. Langkah III penelitian

Mencit pada kelompok eksperimen setiap hari diberi antibiotik Siprofloksasin

dengan dosis 30 mg/kg/hari dalam 2 dosis (Bourgeois et al., 2015) pada pagi hari, pukul 7.00 WIB, dan pada sore hari pukul 17.00 WIB. Antibiotik diberikan menggunakan mikropipet. Adapun mencit pada kelompok kontrol dipelihara dengan diberi makan dan minum tanpa pemberian antibiotik.

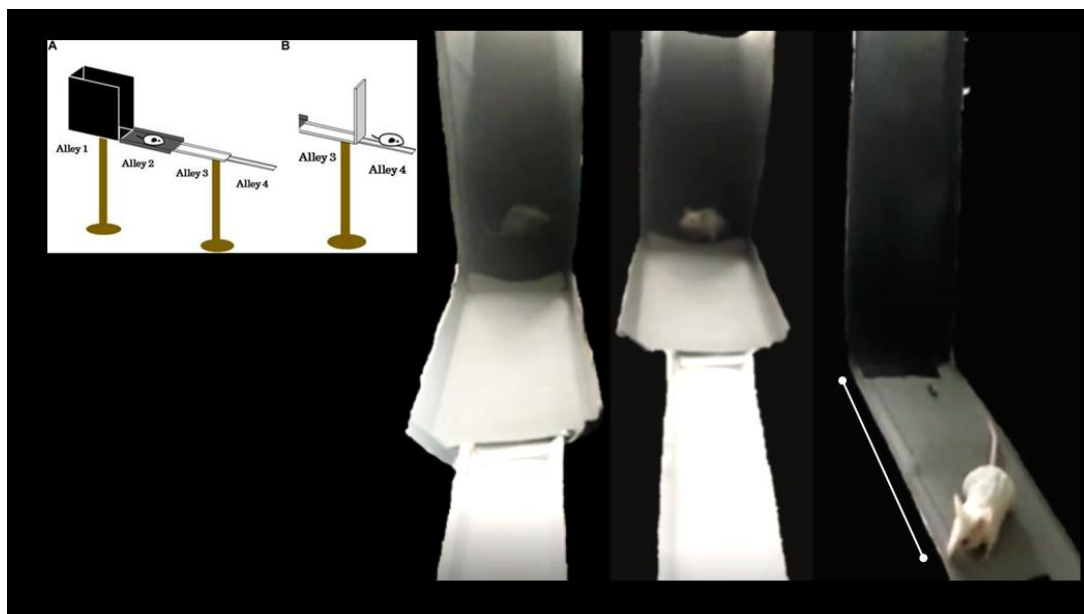
Penelitian dilakukan selama 12 hari. Pada hari ke-12, peneliti mengambil data post-test baik pada kelompok eksperimen maupun kelompok kontrol. Pengambilan data dilakukan menggunakan instrumen *The Successive Alleys Test* selama durasi 3 menit. Jarak alley yang ditempuh diukur seperti pada Gambar 2.

4. Langkah IV penelitian

Setelah pengukuran, semua urin dan feses yang dikeluarkan antara hewan dan peralatan dibersihkan dengan lap kain yang lembab, diikuti oleh tisu kering. Selama pelaksanaan eksperimen digunakan sarung tangan, masker, baju APD ghoun dan alas kaki khusus.

Analisis Data

Untuk menganalisis perbedaan perubahan kecemasan kelompok eksperimen dan kontrol dilakukan normalitas data dilanjutkan uji homogenitas data dan uji beda Mann-Whitney.



Gambar 2. Pengukuran Kecemasan Mencit

Tabel 1. Hasil Uji Beda Anxietas Mencit Sebelum dan Sesudah Perlakuan

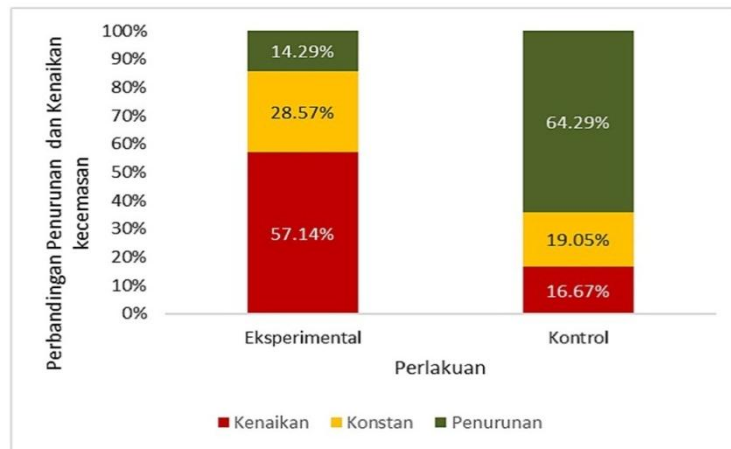
Kelompok	Rerata Alley Pre-Test (cm)	Rerata Alley Post-Test (cm)	Selisih Rerata Alley (cm)
Eksperimen	42.14 ± 11.817	36.31 ± 15.814	-5.83 ± 17.644
Kontrol	36.19 ± 11.884	46.86 ± 16.409	10.67 ± 19.893

HASIL DAN PEMBAHASAN

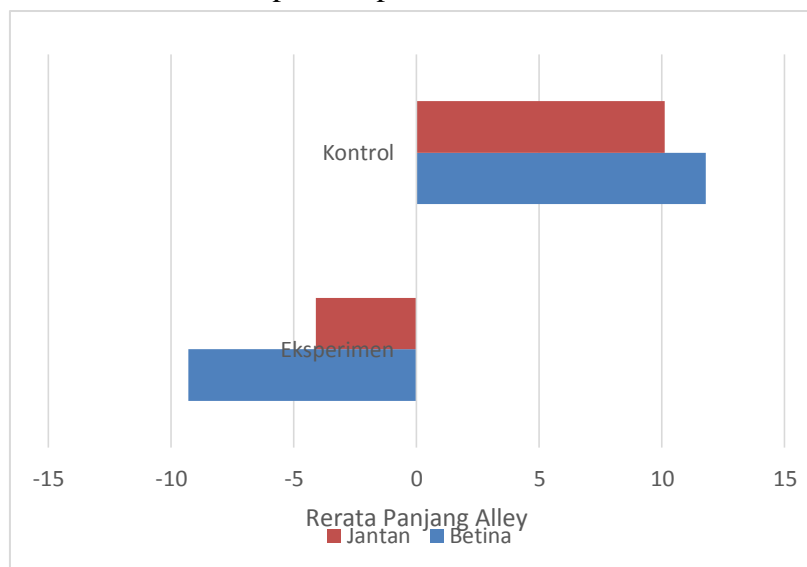
Hasil pengukuran kecemasan mencit pada kelompok eksperimen dan kontrol disajikan pada tabel 1.

Tabel 1 menunjukkan pada kelompok eksperimen terjadi penurunan panjang Alley yang ditempuh mencit, menandakan peningkatan kecemasan. Sebaliknya pada kelompok kontrol terdapat peningkatan panjang Alley yang ditempuh mencit, menandakan penurunan kecemasan. Perbedaan proporsi kenaikan atau penurunan kecemasan dari masing-masing kelompok diperlihatkan pada gambar 3.

Gambar 3 memperlihatkan bahwa proporsi terbesar pada kelompok eksperimen yaitu pada mencit yang mengalami peningkatan kecemasan yaitu 57,14%. Adapun pada kelompok kontrol 64,29% justru mengalami penurunan kecemasan. Hal ini dapat disebabkan karena pada kelompok kontrol telah terjadi adaptasi dengan lingkungan pada tikus uji. Untuk melihat apakah penurunan kecemasan dialami baik oleh mencit jantan maupun mencit betina dilakukan pengujian secara terpisah dengan hasil yang diperlihatkan pada Gambar 4.



Gambar 3. Perbandingan Perubahan Kecemasan Pada Kelompok Eksperimen dan Kontrol.



Gambar 4. Perbandingan Perubahan Kecemasan Pada Mencit Jantan dan Betina

Gambar 4 menunjukkan bahwa baik pada mencit jantan maupun mencit betina mengalami peningkatan anxietas pada kelompok eksperimen yang diberi antibiotik jangka panjang. Untuk melihat perbedaan perubahan kecemasan kelompok eksperimen

dan kontrol sesuai desain penelitian *pre-post-test* dengan kelompok kontrol, dilakukan normalitas data dilanjutkan uji homogenitas data dan uji beda Mann-Whitney. Uji beda Mann-Whitney disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Beda *Anxietas Mencit* Pada Kelompok Eksperimen dan Kontrol

Kelompok	Median Selisih Panjang Alley (min,maks) (cm)	Sig.
Eksperimen	-5 (-30,50)	0.000
Kontrol	10 (-25,70)	

Tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kecemasan yang signifikan antara kelompok eksperimen dan kelompok kontrol. Kelompok mencit yang diberi antibiotik mengalami peningkatan kecemasan, sedangkan kelompok mencit kontrol mengalami penurunan kecemasan. Dengan demikian, pemberian antibiotik jangka panjang meningkatkan kecemasan pada mencit.

Penelitian pengaruh penggunaan antibiotik jangka panjang pada mencit ini merupakan penelitian pertama yang dilaporkan. Hasil penelusuran melalui *Google scholar, pubmed*, maupun *science direct* yang dilakukan tahun 2010-2022 tidak ditemukan riset pengaruh pemberian antibiotik jangka panjang terhadap hewan coba.

Penggunaan antibiotik yang tidak rasional menyebabkan menurunnya kemampuan usus dalam melawan bakteri patogen, sehingga akan terjadi pergeseran komposisi mikrobiota pada usus. Pergeseran tersebut menyebabkan ketidakseimbangan antara jumlah flora normal usus dengan bakteri patogen (Stefani et al., 2019). Peran

flora normal antara lain berfungsi dalam pencernaan, imunitas, dan pemeliharaan homeostasis. Baru-baru ini, banyak penelitian telah menunjukkan bahwa mikrobiota usus memainkan peran yang sangat penting dalam pengembangan dan fungsi sistem saraf pusat (Cerdó et al., 2017). Penelitian neurogastroenterologi telah mengungkapkan pensinyalan biokimiawi yang luas dan langsung antara saluran gastrointestinal dan sistem saraf pusat, yang disebut sebagai "poros usus-otak". Jaringan komunikasi ini dua arah dan terjadi melalui sistem saraf otonom, sistem saraf enterik, sistem neuroendokrin, dan sistem kekebalan tubuh. Mikrobiota usus dapat mempengaruhi dan memodulasi perilaku emosional (Wallace & Milev, 2017).

Pada komunikasi dua arah poros usus-otak, otak memodulasi saluran pencernaan dengan regulasi motilitas, sekresi, penyerapan, dan aliran darah, dan secara bersamaan, usus dapat mempengaruhi fungsi dan perilaku otak. Perancah sumbu usus-otak meliputi saluran pencernaan, sistem saraf pusat, saraf otonom, saraf

enterik, sistem neuroendokrin, dan sistem kekebalan tubuh. (Bagheri et al., 2019). Sebagai faktor lingkungan yang penting, mikroorganisme usus berkomunikasi dengan otak melalui sumbu usus-otak. Perubahan dalam komposisi mikrobiota usus dapat mendistorsi mikroba-host homeostasis dengan memodulasi sumbu hypothalamic-pituitaryadrenal Axis (HPA), yang mungkin terkait dengan pengembangan gangguan kejiwaan, termasuk anxietas.

Jika mikroba usus tidak normal untuk periode waktu yang lama, mereka akhirnya dapat menyebabkan depresi dan kecemasan (Neufeld et al., 2011). Secara biopsikologi, kondisi ini yang terjadi pada mencit eksperimen yang diberi antibiotik jangka panjang. Gambar 3 memperlihatkan bahwa proporsi terbesar pada kelompok eksperimen yaitu pada mencit yang mengalami peningkatan kecemasan yaitu 57,14%. Adapun pada kelompok kontrol 64,29% justru mengalami penurunan kecemasan. Hal ini dapat disebabkan karena pada kelompok kontrol telah terjadi adaptasi dengan lingkungan pada tikus uji. Hal ini berlaku baik pada mencit jantan maupun betina.

KESIMPULAN

Kesimpulan yang ditarik dari penelitian ini adalah pemberian antibiotik jangka panjang meningkatkan kecemasan pada mencit. Mekanisme ini dari sisi biopsikologi terjadi melalui poros usus-otak yang mana terjadi gangguan proporsi mikrobiota usus yang kemudian memodulasi sumbu HPA, melibatkan sistem saraf pusat, otonom, enterik, dan biokimia neurotransmitter sehingga mengakibatkan kecemasan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adaninggar, A. (2017). Potensi pewarisan perilaku ansietas mirip autisme induk mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) GALUR BALB/c. Universitas Gadjah Mada.
- Anggita, D., Nuraisyah, S., & Wiriansya, E. P. (2022). Mekanisme Kerja Antibiotik. *UMI Medical Journal*, 7(1), 46–58.
- Amin, L. Z. (2014). HEPATIC ENCEPHALOPATHY. *MEDICINUS*, 27(3), 48–48.
- Aprilia, I. (2013). Gambaran Terapi Dan Analisis Biaya Pasien Paru Obstruktif Kronik Rawat Inap Rsud Dr. Moewardi Di Surakarta Tahun 2010 - 2011. Universitas Muhammadiyah Surakarta Surakarta. Retrieved From

- [Http://Eprints.Ums.Ac.Id/24257/15/Naskah_Publikasi.Pdf](http://Eprints.Ums.Ac.Id/24257/15/Naskah_Publikasi.Pdf).
- Asmarawati, T. P., Rosyid, A. N., Suryantoro, S. D., Mahdi, B. A., Windradi, C., Wulaningrum, P. A., Arifianto, M. V., Bramantono, B., Triyono, E. A., Rusli, M., Rachman, B. E., Marfiani, E., Endraswari, P. D., Hadi, U., Kuntaman, K., & Nasronudin, N. (2021). The clinical impact of bacterial co-infection among moderate, severe and critically ill COVID-19 patients in the second referral hospital in Surabaya. *F1000Research*, 10(May), 1–16. <https://doi.org/10.12688/f1000research.31645.2>
- Bagheri, S., Heydari, A., Alinaghypour, A., & Salami, M. (2019). Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy and Behavior*, 95, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.038>
- Bourgeois, T., Delezoide, A. L., Zhao, W., Guimiot, F., Adle-Biassette, H., Durand, E., Ringot, M., Gallego, J., Storme, T., Le Guellec, C., Kassai, B., Turner, M. A., Jacqz-Aigrain, E., & Matrot, B. (2015). Safety study of Ciprofloxacin in newborn mice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 74(November), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.11.002>
- Candra, G. (2021). Heboh Resep Obat Covid-19 Saat Isolasi Mandiri, Waspada! *Cnbc Indonesia*. <https://www.cnbcindonesia.com/news/20210628065048-4-256345/heboh-resep-obat-covid-19-saat-isolasi-mandiri-waspada>
- Cerdó, T., Ruíz, A., Suárez, A., & Campoy, C. (2017). Probiotic, prebiotic, and brain development. *Nutrients*, 9(11), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nu9111247>
- Dwianto, A. R. (2021). Viral Resep Obat COVID-19 Saat Isolasi Mandiri, Ini Faktanya. *Detik Health*. <https://health.detik.com/berita-detikhealth/d-5622300/viral-resep-obat-covid-19-saat-isolasi-mandiri-ini-faktanya>
- Dwika, D. A., Rokhmani, C. F., Kedokteran, F., Lampung, U., Ilmu, B., Jiwa, K., & Lampung, U. (2017). Gangguan Campuran Ansietas dan Depresi pada Wanita Usia 54 Tahun. *Medula*, 7(5), 75–78.

- Febiana, T. (2012). Kajian rasionalitas penggunaan antibiotik di bangsal anak RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Agustus-Desember 2011 Disusun. Universitas Diponegoro.
- Foster, J. A., & McVey Neufeld, K. A. (2013). Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305–312. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
- Hajma, L. P. A. (2017). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Komplikasi Ulkus/Gangren Di Instalasi Rawat Inap Rsud Dr Moewardi Surakarta. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Hemarajata, P., & Versalovic, J. (2013). Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(1), 39–51. <https://doi.org/10.1177/1756283X12459294>
- Lestari, T. Y. (2021). Antibiotik Ampuh Obati Infeksi Virus Corona? Ini Faktanya! *Klikdokter*. <https://www.klikdokter.com/info-sehat/read/3646607/medfact-antibiotik-ampuh-obati-infeksi-virus-corona>
- Lyte, J. M., Proctor, A., Phillips, G. J., Lyte, M., & Wannemuehler, M. (2019). Altered Schaedler flora mice: A defined microbiota animal model to study the microbiota-gut-brain axis. *Behavioural Brain Research*, 356, 221–226. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.08.022>
- Mahmudah, F., Sumiwi, S. A., & Hartini, S. (2016). Studi Penggunaan Antibiotik Berdasarkan ATC/DDD dan DU 90% di Bagian Bedah Digestif di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 5(4), 293–298. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2016.5.4.293>
- Neufeld, K. M., Kang, N., Bienenstock, J., & Foster, J. A. (2011). Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology and Motility*, 23(3). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x>

- Nisa, N. (2009). Efek hipnotik ekstrak valerian pada mencit BALB/C. Universitas Diponegoro.
- Paluseri, A., Fajriansyah, Zulfahmidah, & Oktaviani1, R. (2021). Analisis efektivitas biaya penggunaan antibiotik levofloksasin dan azitromisin pada pasien penderita Corona Virus Disease. *Jurnal Farmasi*, XVII(1), 50–54.
- Pramana, E., & Virdhani, M. H. (2021). Dokter Paru Ungkap Antibiotik Tak Tepat untuk Pasien Covid-19. *JawaPos*.
<https://www.jawapos.com/kesehatan/05/06/2021/dokter-paru-ungkap-antibiotik-tak-tepat-untuk-pasien-covid-19/>
- Rusdi, N. K. (2011). Gambaran Efek Samping Kombinasi Obat Dan Kesesuaian Dosis Pada Pasien Multiple Drug Resistance Tuberculosis (Tb Mdr) Di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Tahun 2010. *Farmasains*. Retrieved From [Http://Farmasains.Uhamka.Ac.Id/Wp-Content/Uploads/2015/01/Farmasains-Uhamka-Vol-1-No-4-Numlil-Farmasains.Uhamka.Ac_.Id_.Pdf](http://Farmasains.Uhamka.Ac.Id/Wp-Content/Uploads/2015/01/Farmasains-Uhamka-Vol-1-No-4-Numlil-Farmasains.Uhamka.Ac_.Id_.Pdf)
- Sarumpaet, D. R. (2013). Perbandingan Kepekaan Bakteri Pseudomonas Aeruginosa Rbandingan Kepekaan Bakteri Pseudomonas Aeruginosa Do Onas Ae Gi Os Terhadap Antibiotik Di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Erhadap Antibiotik Di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan Pada Tahun 2012. Universitas Sumatera Utara. Retrieved From <Http://Weekly.Cnbnews.Com/News/Article.Html?No=124000>
- Stefani, A., Anggraini, S., & Oktofani, L. A. (2019). Probiotik Saccharomyces boulardii sebagai Pencegahan Infeksi Clostridium difficile Akibat Penggunaan Antibiotik Saccharomyces boulardii Probiotics as Prevention of Clostridium difficile Infection Due to the Use of Antibiotics. 2(1), 1–10.
- Stock, A. D., Wen, J., & Putterman, C. (2013). Neuropsychiatric lupus, the blood brain barrier, and the TWEAK/Fn14 pathway. *Frontiers in Immunology*, 4(DEC), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00484>
- Sulianti, A., & Joneva, R. A. (2018). Aggressive behavior of rats induced by high testosterone diet. *International*

- journal of engineering sciences & research technology (IJESRT), 7(10), 38–43. <http://www.ijesrt.com/issues/pdf/file/Archive-2018/October-2018/7.pdf>
- Sutejo, Budi Anna Keliat , Sutanto Priyo Hastono, N. H. (2011). Penurunan ansietas melalui logoterapi kelompok pada penduduk pasca-gempa di Kabupaten Klaten. *Jurnal Keperawatan Indonesia*, 14(2), 107–112.
- Tanamal, M. A. (2016). Pengaruh stres dan nyeri terhadap resiko adiksi morfin pada hewan coba mencit (*Mus musculus*). Universitas Airlangga.
- Vildayanti, H. Puspitasari, I. M., (2018). Farmakoterapi gangguan ansietas. *Farmaka*, 16(1), 222–230.
- Wahyuti, E. (2016). Analisis praktik klinik keperawatan pada pasien pre-operasi dengan membaca dzikir asmaul-husna untuk menurunkan tingkat kecemasan di ruang instalasi gawat darurat RSUD Taman Husada Bontang [Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Samarinda]. In *IOSR Journal of Economics and Finance* (Vol. 3, Issue 1). <https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-b-000238666>
- Wallace, C. J. K., & Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: A systematic review. *Annals of General Psychiatry*, 16(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2>
- Westfall, S., Lomis, N., & Id, S. P. (2019). A novel synbiotic delays Alzheimer' s disease onset via combinatorial gut-brain-axis signaling in *Drosophila melanogaster*. 1–24.