

HUBUNGAN DEFISIENSI MIKRONUTRIEN DAN *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF) DENGAN SKIZOFRENIA

Relationship Between Micronutrient Deficiency, Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) And Schizophrenia

Dian Rasitawati. Innawati Jusup

Program Studi Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Dipenegoro

Corresponding author: E-mail : dian.rasitawati@gmail.com

ABSTRAK

Skizofrenia merupakan gangguan neuropsikiatri kronik yang ditandai oleh gangguan neuroplastisitas, salah satunya melalui penurunan Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). BDNF berperan penting dalam neurogenesis, plastisitas sinaps, serta regulasi neurotransmitter dopamin dan glutamat yang berkaitan dengan gejala negatif dan gangguan kognitif pada skizofrenia. Penurunan kadar BDNF berkontribusi terhadap memburuknya fungsi otak dan respons terapi pada pasien skizofrenia.

Status gizi berperan penting dalam regulasi ekspresi dan aktivitas BDNF. Defisiensi energi, protein, asam folat, vitamin B6 dan B12, asam lemak omega-3, vitamin D, serta mineral seperti zink dan zat besi dapat meningkatkan inflamasi dan stres oksidatif serta mengganggu metilasi DNA, sehingga menurunkan ekspresi BDNF. Kondisi ini menyebabkan gangguan plastisitas sinaps dan fungsi kognitif, yang pada akhirnya memperberat gejala klinis skizofrenia.

Dalam kerangka diagnosis gizi, pasien skizofrenia umumnya memenuhi kriteria etiologi malnutrisi menurut GLIM, yaitu adanya penyakit kronik dengan inflamasi derajat ringan hingga sedang dan asupan zat gizi yang tidak adekuat. Bila disertai kriteria fenotipik seperti penurunan berat badan, indeks massa tubuh rendah, atau penurunan massa otot, diagnosis malnutrisi dapat ditegakkan. Menurut ASPEN, kondisi ini termasuk malnutrisi terkait penyakit kronik, sehingga intervensi gizi menjadi bagian penting dari penatalaksanaan skizofrenia sebagai terapi adjuvan untuk mendukung peningkatan BDNF dan perbaikan fungsi otak.

Kata kunci: defisiensi, mikronutrien, BDNF, skizofrenia

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic neuropsychiatric disorder characterized by neuroplasticity disorders, one of which is through a decrease in Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). BDNF plays an important role in neurogenesis, synaptic plasticity, and the regulation of

dopamine and glutamate neurotransmitters, which are related to negative symptoms and cognitive disorders in schizophrenia. Decreased BDNF levels contribute to worsening brain function and therapeutic response in schizophrenia patients.

Nutritional status plays an important role in regulating BDNF expression and activity. Deficiencies in energy, protein, folic acid, vitamins B6 and B12, omega-3 fatty acids, vitamin D, and minerals such as zinc and iron can increase inflammation and oxidative stress and disrupt DNA methylation, thereby reducing BDNF expression. This condition causes impaired synaptic plasticity and cognitive function, which ultimately exacerbates the clinical symptoms of schizophrenia.

In the context of nutritional diagnosis, schizophrenia patients generally meet the etiological criteria for malnutrition according to GLIM, namely the presence of chronic disease with mild to moderate inflammation and inadequate nutrient intake. When accompanied by phenotypic criteria such as weight loss, low body mass index, or muscle mass loss, a diagnosis of malnutrition can be made. According to ASPEN, this condition falls under chronic disease-related malnutrition, making nutritional intervention an important component of schizophrenia management as an adjunct therapy for malnutrition

Keywords: deficiency, micronutrient, BDNF, schizophrenia

1. Pendahuluan

Skizofrenia adalah sindrom kompleks dengan gejala positif, negatif, dan kognitif yang menimbulkan beban kesehatan tinggi akibat perjalanan kronis serta defisit neurokognitif. WHO melaporkan gangguan ini memengaruhi sekitar 24 juta orang di dunia (1 dari 300 penduduk), namun hanya sekitar 31% yang mendapatkan penanganan. Di Indonesia, insidensinya mencapai 2,7–3,3 kasus per 1.000 penduduk menurut Survei Kesehatan 2023.^{1,2}

Gejala kognitif menjadi indikator penting prognosis dan disfungsi sosial pada skizofrenia. Bukti menunjukkan bahwa gangguan neurotransmiter, koneksi otak, serta defisit kognitif dan gejala negatif berkaitan dengan gangguan neuroplastisitas. Faktor neurotropik seperti BDNF, NGF, dan GDNF berperan mengatur perkembangan dan homeostasis saraf, sehingga diduga berkontribusi terhadap patofisiologi skizofrenia.³

Patobiologi skizofrenia melibatkan gangguan dopamin, glutamat, inflamasi, dan faktor neurotropik. Penurunan BDNF yang berperan dalam pertumbuhan dan plastisitas sinaps terkait dengan gejala kognitif dan negatif, serta menjembatani pengaruh faktor genetik, stres lingkungan, dan perubahan struktur otak.⁴

BDNF adalah neurotropin yang paling banyak diteliti pada skizofrenia, diproduksi oleh neuron pre dan post-sinaptik, serta berperan dalam neurogenesis, diferensiasi, dan kelangsungan

hidup neuron. Pada otak dewasa, BDNF mengatur neuroplastisitas, apoptosis, dan fungsi neurotransmitter utama, yang berpengaruh terhadap perubahan memori dan kognitif pada skizofrenia.⁵

Peran luas BDNF dalam sistem saraf dan kaitannya dengan skizofrenia menjadikannya kandidat potensial sebagai biomarker dan target terapi. BDNF dapat membantu deteksi dini memprediksi luaran, serta menilai progresivitas penyakit, sehingga penelitian terkini berfokus pada pemanfaatannya untuk meningkatkan efektivitas terapi skizofrenia.^{6,7}

2. Schizofrenia

2.1 Definisi Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan mental berat yang berasal dari kata Yunani *schizo* (membelah) dan *phren* (pikiran). Gangguan ini ditandai oleh delusi, halusinasi, perilaku tidak teratur, serta gejala negatif seperti afek tumpul, anhedonia, avolisi, dan alogia. Kondisi ini berkaitan dengan gangguan perkembangan otak akibat faktor genetik dan lingkungan, serta menyebabkan disfungsi sosial dan kognitif yang signifikan.^{8,9}

Menurut DSM-V, diagnosis skizofrenia ditetapkan bila terdapat gejala positif dan negatif yang menyebabkan gangguan fungsi sosial atau pekerjaan selama minimal enam bulan, tanpa disebabkan oleh gangguan afektif, penggunaan zat, atau kondisi medis lain.¹⁰

2.2. Epidemiologi Skizofrenia

Skizofrenia memengaruhi kurang dari 1% populasi dunia atau sekitar 24 juta orang (1 dari 300 penduduk). Prevalensinya berkisar 0,3–0,66%, dengan insidensi tahunan 7,7–43 kasus per 100.000 orang, dan paling sering muncul pada akhir masa remaja hingga usia 20-an.¹¹

Di Indonesia, sekitar 23,6 juta orang mengalami gangguan jiwa, terdiri dari 6% gangguan ringan dan 0,17% gangguan berat, dengan 14,3% di antaranya pernah dipasung. Sebanyak 6% penduduk usia 15–24 tahun terdampak, dan di Sumatera Barat prevalensi skizofrenia mencapai 1,9%, menempati urutan kedua tertinggi.¹²

Skizofrenia lebih sering terjadi pada pria (rasio 1,4:1) dengan gejala lebih berat dan perjalanan penyakit lebih panjang. Gejala biasanya muncul pada usia 18–25 tahun pada pria dan 25–30 tahun atau setelah 40 tahun pada wanita. Faktor genetik berperan besar, dengan risiko 46% pada kembar monozigot, 7% pada kembar dizigot, dan 40% bila kedua orang tua mengidap skizofrenia.¹³

2.3 Gejala Klinis Skizofrenia

Gejala skizofrenia terbagi menjadi tiga kelompok utama: positif, negatif, dan kognitif.

- **Gejala positif** meliputi munculnya pengalaman psikotik abnormal seperti delusi, halusinasi, gangguan berpikir, perilaku aneh, dan ekspresi emosi yang tidak sesuai.
- **Gejala negatif** menunjukkan hilangnya fungsi emosional atau sosial, seperti afek datar, alogia, anhedonia, avolisi, dan asosialitas, yang berdampak besar pada kualitas hidup pasien dan sering bersifat kronis.
- **Gejala kognitif** mencakup gangguan memori, konsentrasi, dan fungsi eksekutif, yang dapat muncul lebih awal sebelum gejala psikotik dan mengganggu kemampuan berpikir serta fungsi sehari-hari.¹⁴

2.4 Neurobiologi Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan mental kompleks yang dipengaruhi oleh faktor biologis, psikologis, dan sosial dalam model biopsikososial. Secara biologis, gangguan ini melibatkan faktor genetik, kelainan neuroanatomi, dan ketidakseimbangan neurotransmitter seperti dopamin, glutamat, dan GABA. Ketidakseimbangan antara ketiganya mengganggu sirkuit otak, terutama di thalamus, sehingga memicu disfungsi kognitif dan gejala psikotik.^{15,16}

Antagonis reseptor NMDA dapat mengganggu sirkuit talamokortikal dan memicu gangguan persepsi serta kognisi. Disfungsi interneuron GABA, yang ditandai penurunan transporter GABA, juga berkaitan dengan rendahnya kadar BDNF. BDNF sendiri berperan menstimulasi transmisi glutamat dan menekan GABA, sehingga memengaruhi kelangsungan hidup dan fungsi neuron.^{15,16}

3. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

3.1 Definisi dan Aspek Biologis BDNF

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) adalah protein neurotropik penting yang dikodekan oleh gen BDNF pada kromosom 11 dan memiliki kemiripan sekitar 50% dengan NGF, NT-3, dan NT-4/5. Gen ini memiliki tujuh promotor dan delapan ekson, dengan ekspresinya dikendalikan oleh kadar kalsium intraseluler. BDNF berbentuk peptida sinyal dengan struktur tiga dimensi yang memungkinkan interaksi dengan reseptor neurotropin.^{23,24}

mRNA BDNF tersebar luas di sistem saraf pusat, terutama pada neuron, dan regulasinya dipengaruhi oleh aktivitas neuronal melalui reseptor NMDA dan GABA. Ekspresinya bersifat dinamis serta dipengaruhi oleh stimulus psikologis, neurotransmitter, hormon, dan kondisi patologis. Pada neuron imatur, BDNF berperan dalam pertumbuhan dan maturasi, sedangkan pada neuron matur berfungsi menjaga plastisitas sinaptik dan regulasi transmisi saraf.^{23,24}

BDNF diproduksi oleh sel saraf maupun sel non-neuronal seperti sel imun, otot, dan organ lain (timus, hati, limpa). Ekspresinya bergantung pada tahap perkembangan serta kondisi

fisiologis atau patologis seperti aktivitas fisik, stres, hipoksia, kejang, dan iskemia, dan bervariasi sesuai jenis jaringan serta stimulus lingkungan.^{23,24}

BDNF bekerja melalui reseptor afinitas tinggi TrkB, yang mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler seperti PI3K dan MAPK. Aktivasi ini mendukung kelangsungan hidup neuron dan meningkatkan plastisitas saraf melalui mekanisme *long-term potentiation* (LTP), yang menjadi dasar proses belajar dan memori.^{23,24}

3.2. Peran BDNF pada Sistem Saraf Pusat

BDNF berperan penting dalam perkembangan awal otak dengan mendukung kelangsungan hidup dan diferensiasi neuron untuk fungsi kognitif optimal. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa kekurangan BDNF menyebabkan kematian pascakelahiran dan hilangnya neuron sensorik yang mengganggu koordinasi dan keseimbangan, menegaskan peran BDNF dalam neurogenesis dan pembentukan sinaps baru.²³

Selama neurogenesis, BDNF meningkatkan kelangsungan hidup dan proliferasi sel punca saraf dengan mengaktifkan jalur pensinyalan yang mencegah apoptosis dan mendorong diferensiasi neuron. BDNF berperan penting dalam perkembangan optimal hipokampus, korteks, dan basal forebrain, yang berfungsi dalam pembentukan memori dan proses kognitif kompleks.^{23,28}

Selain membentuk sinaps, BDNF menstabilkan koneksi sinaptik dengan meningkatkan ekspresi reseptor AMPA, sehingga memperkuat transmisi sinaptik yang penting untuk memori. Peran ganda ini menjadikan BDNF kunci dalam pembentukan dan pemeliharaan memori jangka pendek maupun panjang.^{24,27,28}

Penelitian menunjukkan kadar BDNF yang tinggi berkorelasi positif dengan fungsi kognitif, di mana individu dengan kadar lebih tinggi memiliki kemampuan berpikir, mengingat, dan belajar yang lebih baik. BDNF juga melindungi dari penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dengan menjaga kesehatan dan regenerasi neuron.^{24,27,28}

BDNF meningkatkan jumlah, ukuran, dan kompleksitas dendritik spines, yang memperkuat serta menstabilkan sinapsis. Perubahan ini memungkinkan neuron beradaptasi terhadap pengalaman baru, memperkuat pembelajaran dan memori, serta menegaskan peran penting BDNF dalam fungsi kognitif manusia.²⁸

4. Hubungan defisiensi mikronutrien, BDNF, dan Schizofrenia

4.1 Peran BDNF terhadap Manifestasi Klinis Skizofrenia

BDNF berperan penting dalam perkembangan, kelangsungan hidup, dan plastisitas neuron.

Pada skizofrenia, kadar BDNF yang rendah berkaitan dengan gangguan kognitif seperti penurunan perhatian, memori kerja, dan fungsi eksekutif, serta berhubungan dengan keparahan gejala positif dan negatif, terutama pada aspek kognitif.³¹

Penurunan BDNF diduga dipicu oleh proses neuroinflamasi yang meningkatkan sitokin proinflamasi dan mengganggu regulasi dopamin, glutamat, serta serotonin. Akibatnya, terjadi disfungsi sinaptik dan jaringan saraf yang memicu gejala skizofrenia. BDNF berpotensi menjadi biomarker sekaligus target terapi penting dalam memahami patofisiologinya.³¹

Carlo et al. menemukan bahwa penurunan BDNF pada hewan coba mengganggu transmisi saraf dan menimbulkan gejala mirip psikosis. Hubungan ini menunjukkan potensi BDNF sebagai biomarker defisit kognitif pada skizofrenia. Selain menjaga kesehatan neuron, BDNF juga berperan dalam pembelajaran dan memori, di mana kadar tinggi meningkatkan plastisitas neuron.³²

BDNF terkait dengan defisit kognitif pada pasien skizofrenia; kadar BDNF yang rendah, terutama pada individu dewasa lebih tua, berkorelasi dengan gangguan perhatian dan memori, sehingga BDNF berpotensi menjadi biomarker untuk disfungsi kognitif dan indikator kemampuan kognitif dalam skizofrenia.³²

Nieto et al. mengelompokkan psikosis menjadi tiga tahap ARMS, episode psikosis pertama, dan skizofrenia kronis dengan kadar BDNF berbeda di tiap tahap: terendah pada ARMS, menengah pada episode pertama, dan tertinggi pada skizofrenia kronis, menunjukkan penurunan BDNF sebelum gejala psikosis muncul.²⁹

Penurunan BDNF pada model hewan mengganggu efisiensi sinapsis dan transmisi saraf, memicu gejala mirip skizofrenia, serta berhubungan dengan psikosis akibat obat, mendukung hipotesis bahwa perubahan BDNF sejak awal kehidupan dapat memicu gejala psikotik di masa depan.³² Polimorfisme Val66Met memengaruhi konektivitas antara anterior cingulate dan prefrontal cortex, menunjukkan mekanisme yang mengaitkan gejala kognitif skizofrenia dengan faktor genetik dan lingkungan.²⁹ Kadar BDNF serum berkorelasi positif dengan gejala positif dan negatif dengan gejala negatif pada pasien skizofrenia, kemungkinan akibat interaksi kompleks BDNF dengan sistem dopaminergik.³³

BDNF berperan dalam pembelajaran, memori, dan fungsi eksekutif; penurunan BDNF terkait dengan gejala depresi pada skizofrenia, tanpa pengaruh signifikan pada gejala positif atau negatif, kemungkinan melalui atrofi neuron dan berkurangnya neurogenesis, serta dapat diperburuk oleh episode depresi yang berulang.^{34,35}

4.2 Hubungan mikronutrien dengan BDNF

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) merupakan protein neurotropik yang berperan penting dalam menjaga kelangsungan hidup neuron, neurogenesis, serta plastisitas sinaps yang mendasari fungsi kognitif, emosi, dan perilaku. Ekspresi dan aktivitas BDNF sangat dipengaruhi oleh status gizi, karena berbagai zat gizi terlibat langsung dalam regulasi gen, sintesis protein, serta perlindungan neuron dari inflamasi dan stres oksidatif.³⁶

Zat gizi seperti asam folat, vitamin B6, dan vitamin B12 berperan dalam metabolisme satu karbon yang mengatur proses metilasi DNA, termasuk metilasi gen BDNF. Defisiensi vitamin-vitamin ini menyebabkan peningkatan kadar homosistein dan gangguan metilasi DNA, sehingga menurunkan ekspresi BDNF. Kondisi ini berdampak pada penurunan plastisitas sinaps dan gangguan fungsi kognitif.

Asam lemak omega-3, khususnya DHA dan EPA, merupakan komponen utama membran neuron dan berperan dalam aktivasi jalur sinyal intraseluler seperti CREB yang menginduksi ekspresi BDNF. Asupan omega-3 yang tidak adekuat dapat mengganggu integritas membran neuron, meningkatkan inflamasi neuro, dan menurunkan kadar BDNF, sehingga memengaruhi fungsi sinaptik dan regulasi emosi.³⁷

Vitamin D juga berperan dalam regulasi transkripsi gen neurotropik, termasuk BDNF. Defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan inflamasi dan gangguan perkembangan saraf, yang pada akhirnya menurunkan ekspresi BDNF dan fungsi neuroprotektifnya. Selain itu, asupan protein dan asam amino esensial diperlukan sebagai bahan baku sintesis BDNF. Kekurangan protein dapat menghambat produksi BDNF dan menurunkan aktivasi jalur anabolik seperti mTOR yang penting untuk neuroplastisitas. Mineral seperti zink dan zat besi turut berperan dalam regulasi sinyal BDNF dan metabolisme energi neuron, sehingga defisiensinya dapat mengganggu fungsi BDNF secara tidak langsung. Secara keseluruhan, defisiensi zat gizi akan meningkatkan inflamasi dan stres oksidatif di sistem saraf pusat, yang keduanya diketahui menekan ekspresi dan aktivitas BDNF. Penurunan BDNF menyebabkan gangguan plastisitas sinaps, disfungsi neurotransmitter, serta penurunan fungsi kognitif dan emosional. Oleh karena itu, pemenuhan zat gizi yang adekuat memiliki peran penting dalam mempertahankan kadar BDNF dan fungsi otak yang optimal, serta menjadi dasar ilmiah penggunaan intervensi gizi sebagai pendekatan suportif dalam berbagai gangguan neuropsikiatri.³⁸

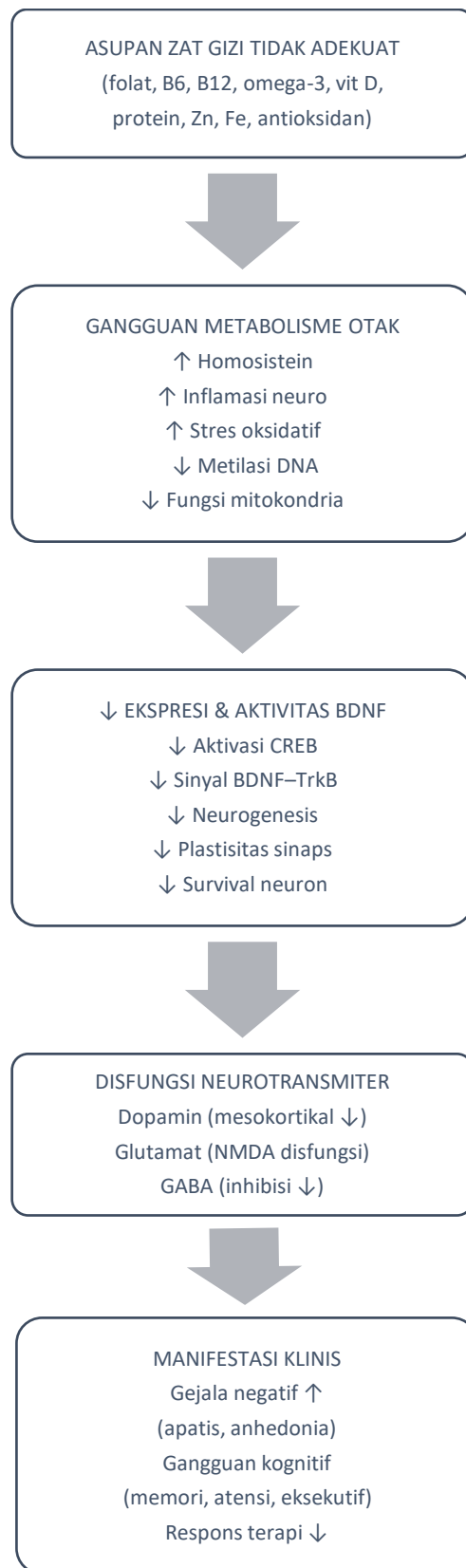
Skizofrenia merupakan gangguan neuropsikiatri kronik yang ditandai oleh disfungsi neurodevelopment dan neuroplastisitas, salah satunya melalui penurunan Brain-Derived

Neurotrophic Factor (BDNF). BDNF berperan penting dalam neurogenesis, plastisitas sinaps, serta regulasi sistem neurotransmitter dopamin dan glutamat yang berkaitan erat dengan gejala negatif dan gangguan kognitif pada skizofrenia. Penurunan kadar BDNF pada pasien skizofrenia tidak hanya dipengaruhi oleh faktor genetik dan penyakit itu sendiri, tetapi juga oleh status gizi.

Defisiensi zat gizi, terutama energi, protein, asam folat, vitamin B6 dan B12, asam lemak omega-3, vitamin D, serta mineral seperti zink dan zat besi, dapat menurunkan ekspresi dan aktivitas BDNF melalui peningkatan inflamasi kronik derajat rendah, stres oksidatif, serta gangguan metilasi DNA. Kondisi ini menyebabkan terganggunya plastisitas sinaps dan fungsi kognitif, sehingga memperberat gejala negatif skizofrenia seperti apatis, anhedonia, dan penurunan fungsi sosial. Selain itu, penurunan BDNF juga dikaitkan dengan respons terapi yang kurang optimal.

Dalam konteks diagnosis gizi, kondisi skizofrenia memenuhi kriteria etiologik malnutrisi menurut GLIM, yaitu adanya penyakit kronik dengan inflamasi derajat ringan hingga sedang, serta sering disertai asupan energi dan zat gizi yang tidak adekuat akibat gejala psikiatri, efek samping obat, dan keterbatasan fungsional. Apabila kondisi ini disertai dengan kriteria fenotipik seperti penurunan berat badan, indeks massa tubuh rendah, atau penurunan massa otot, maka diagnosis malnutrisi dapat ditegakkan berdasarkan kriteria GLIM.

Menurut ASPEN, pasien skizofrenia juga berisiko tinggi mengalami malnutrisi terkait penyakit kronik, yang ditandai oleh asupan energi yang tidak adekuat, penurunan berat badan, penurunan massa otot, serta penurunan kapasitas fungsional. Defisiensi zat gizi yang teridentifikasi melalui kriteria ASPEN memperkuat hubungan antara status gizi buruk dengan penurunan BDNF dan memburuknya manifestasi klinis skizofrenia. Dengan demikian, terdapat hubungan yang erat antara defisiensi zat gizi, penurunan BDNF, dan perburukan gejala skizofrenia, yang secara klinis tercermin dalam pemenuhan kriteria diagnosis gizi menurut GLIM dan ASPEN. Oleh karena itu, intervensi gizi yang adekuat dan terintegrasi dengan terapi farmakologis menjadi bagian penting dari pendekatan multidisiplin dalam penatalaksanaan skizofrenia, dengan tujuan memperbaiki status gizi, meningkatkan ekspresi BDNF, dan mendukung perbaikan fungsi otak serta kualitas hidup pasien.^{39,40}



Gambar: hubungan mikronutrien, BDNF, dan Schizofrenia

5. Kesimpulan

Skizofrenia adalah gangguan neuropsikiatri kronis dan kompleks dengan gejala positif, negatif, dan kognitif, yang menurunkan kualitas hidup, dan dipengaruhi oleh faktor genetik, neurokimia, lingkungan, serta kelainan otak.

BDNF, protein neurotropik penting untuk perkembangan dan plastisitas neuron, pembelajaran, memori, dan regulasi mood, menurun pada pasien skizofrenia, terutama dengan gejala negatif, berkorelasi dengan keparahan gejala dan gangguan kognitif, serta berpotensi sebagai biomarker deteksi dini. Antipsikotik, terutama atipikal, dapat meningkatkan BDNF seiring perbaikan gejala dan kognisi, menjadikannya potensi indikator respons terapi, namun variabilitas individu dan faktor eksternal menuntut penelitian lebih lanjut untuk validasi klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2023;28(12):5319–27. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02138-4>
2. Devi P, Rokayah C, Ejeb Program Studi Sarjana Keperawatan R, Tinggi Ilmu Kesehatan Dharma Husada Bandung S. The Relationship between Family Role and Self-care Patients with Schizophrenia. *Indonesian Journal of Global Health Research* [Internet]. 2019;1(1):21–30. Available from <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/IJGHR>
3. Gören JL. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia. *Mental Health Clinician*. 2016 Nov 1;6(6):285–8.
4. Aleman, A., Sommer, I. E., Kahn, R. S., & García-Bueno, B. (2024). The role of neurotrophins and inflammation in schizophrenia. *Discover Mental Health*, 4(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s43045-024-00397-7>
5. Toll A. Brain-derived neurotrophic factor levels in first episode of psychosis: A systematic review. *World J Psychiatry*. 2015;5(1):154.
6. Han M, Deng C. BDNF as a pharmacogenetic target for antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett* [Internet]. 2020;726:133870. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394018306918>
7. Mosiołek A, Mosiołek J. The Effects of Treatment in Psychotic Disorders—Changes

in BDNF Levels and Clinical Outcomes: Systematic Review. Vol. 20, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI; 2023.

De Filippis R, Carbone EA, Gaetano R, Bruni A, Pugliese V, Segura-Garcia C, et al. Machine learning techniques in a structural and functional MRI diagnostic approach in schizophrenia: A systematic review. Vol. 15, Neuropsychiatric Disease and Treatment. Dove Medical Press Ltd; 2019. p. 1605–27.

8. Farah FH. Schizophrenia: An Overview. Asian J Pharm. 2018;12(2):77.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association Publishing; 2022.
10. Ditjen P2P Kemenkes. Rencana Aksi Kegiatan 2020-2024 Direktorat P2 Masalah Kesehatan Jiwa Dan NAPZA. 2020.
11. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, et al.
Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. Biol Psychiatry. 2018 Mar 15;83(6):492–8.
12. Maslim R. Buku Saku Diagnosis Gangguan Jiwa. Rujukan Ringkas Dari PPDGJ-III, DSM-5, ICD-11. Jakarta: Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa FK Unika Atmajaya; 2019.
13. Boland R, Verdium M, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. Vol. 53. 2021.
14. Luvsannyam E, Jain M, Pormento MKL, Siddiqui H, Balagtas A, Emuze B, et al. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. Cureus. 2022 Apr 8;14.
15. Browning K, Verheijden S, Boeckxstaens G. The Vagus Nerve in Appetite Regulation, Mood, and Intestinal Inflammation. Gastroenterology. 2016 Dec 14;152.
16. Bajbouj M, Meyer-Lindenberg A, Schwarz MJ, Müller N. Impact of neuroinflammation on brain glutamate and dopamine signalling in schizophrenia: An update. Metab Brain Dis. 2025. doi:10.1007/s11011-025-01548-3
17. Pires P, Paiva-Santos AC, Veiga F. Antipsychotics-Loaded Nanometric Emulsions for Brain Delivery. Pharmaceutics. 2022 Oct 12;14.
18. Murray AJ, Rogers JC, Katshu MZUH, Liddle PF, Upthegrove R. Oxidative Stress and the Pathophysiology and Symptom Profile of Schizophrenia Spectrum Disorders. Front Psychiatry [Internet]. 2021; Volume 12-2021. Availabl from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2021.703452>
19. Nakazawa K, Sapkota K. The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. Pharmacol Ther. 2019 Oct 1;205:107426.
20. Mäki-Marttunen V, Andreassen O, Espeseth T. The role of norepinephrine in the

- pathophysiology of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Aug 1;118.
21. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical Implications. *Archives of Medical Science.* 2015;11(6):1164–78.
 22. Li Y, Li F, Qin D, Chen H, Wang J, Wang J, et al. The role of brain derived neurotrophic factor in central nervous system. *Front Aging Neurosci.* 2022;14.
 23. Arévalo JC, Deogracias R. Mechanisms Controlling the Expression and Secretion of BDNF. *Biomolecules.* 2023 May 1;13(5).
 24. Brigadski T, Leßmann V. The physiology of regulated BDNF release. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2020;382(15). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03253-2>
 25. Lukkahatai N, Ong IL, Benjasirisan C, Saligan LN. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a Marker of Physical Exercise or Activity Effectiveness in Fatigue, Pain, Depression, and Sleep Disturbances: A Scoping Review. *Biomedicines.* 2025;13(2).
 26. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci.* 2019;13.
 27. Nieto RR, Carrasco A, Corral S, Castillo R, Gaspar PA, Bustamante ML, et al. BDNF as a Biomarker of Cognition in Schizophrenia/Psychosis: An Updated Review. *Front Psychiatry.* 2021 Jun 16;12
 28. Polacchini A, Metelli G, Francavilla R, Baj G, Florean M, Mascaretti LG, et al. A method for reproducible measurements of serum BDNF: Comparison of the performance of six commercial assays. *Sci Rep.* 2015 Dec 10;5.
 29. Cui H, Zhang T, Wang Y, Li Y, Zhao X, Liu J, et al. Relationship between cognitive functions and serum neurotrophic factor levels in long-term hospitalized male patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2025;25:726. doi:10.1186/s1²⁸88-025-07173-9.
 30. Di Carlo P, Punzi G, Ursini G. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2020;200–10
 31. Nurjono M, Lee J, Chong SA. A Review of Brain-derived Neurotrophic Factor as a Candidate Biomarker in Schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* 2012;10(2):61–70.
 32. Yang H, Tian Q, Luan L, Yang M, Li C, Zhang X. NGF- β and BDNF levels are altered in male patients with chronic schizophrenia: effects on clinical symptoms. *BMC Psychiatry.* 2025 Dec 1;25(1).

33. Tsai SJ. Critical issues in BDNF Val66met genetic studies of neuropsychiatric disorders. *Front Mol Neurosci.* 2018;11.
34. Shen T, You Y, Joseph C, Mirzaei M, Klistorner A, Graham SL, et al. BDNF polymorphism: A review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging Dis.* 2018;9(3):523–36.
35. Roy N, Barry RJ, Fernandez FE, Lim CK, Al-Dabbas MA, Karamacoska D, et al. Electrophysiological correlates of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism. *Sci Rep.* 2020;10(1)
36. Finan JD, Udani S V., Patel V, Bailes JE. The Influence of the Val66Met Polymorphism of Brain-Derived Neurotrophic Factor on Neurological Function after Traumatic Brain Injury. *Adv Alzheimer Dis.* 2020;7:319–28
37. Cui H, Zhang T, Wang Y, Li Y, Zhao X, Liu J, et al Choline, Folic Acid, Vitamin D, and Fetal Brain Development in the Psychosis Spectrum. *BMC Psychiatry.* 2025;25:726. doi:10.1186/s1²⁸88-025-07173-9.
38. Grundvad S, Cohen AS, Zhu Z, Albi C, Musliner KL, Vilhj BJ. Developmental exposure to vitamin D deficiency and subsequent risk of schizophrenia. 2022;247(March 2021):26–32.
39. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community *. 2019;1:207–17.
40. Jensen GL, Cederholm T, Gonzalez MC, Correia MITD. GLIM consensus approach to diagnosis of malnutrition : A 5 - year update. 2025;414–27.