

Pengaruh Nutrisi Dalam Meningkatkan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Pada Pasien Depresi

Dini Indriany¹, Nalaraty Wahyu Siringo Ringo², Ardo Sanjaya³, Diana Krisanti Jasaputra⁴,
Julia Windi Gunadi^{5*}

¹ Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Indonesia

² Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Indonesia

³ Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Indonesia

⁴ Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Indonesia

⁵ Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Indonesia

* E-mail : julia.windi@maranatha.ac.id

Abstrak

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan salah satu molekular neurotropin dalam sistem saraf yang berperan dalam modulasi dan perkembangan sinapsis serta sebagai regulator penting dalam proses transmisi di hipokampus, neokorteks, otak kecil, striatum, dan amigdala yang berpengaruh dalam proses neuroregenerasi, neuroprotektif, dan neurogenesis. Tingginya angka depresi pada sebagian besar usia dewasa menetapkan bahwa depresi menjadi salah satu perhatian penting dalam masalah kesehatan mental sehingga banyak penelitian meneliti tentang masalah ini pada manusia. Pada penelitian ini digunakan metode *narrative review* dengan cara mencari artikel dari *search engine* Pubmed dan Google Scholar dengan kata kunci “BDNF” dan “*nutrition*” dan “*probiotic*” dan “*depression*” dan “*vitamin*”. Kriteria inklusi berupa artikel penelitian 10 tahun terakhir, bahasa Inggris, *full text* dapat diakses. Pada *narrative review* ini, didapatkan lima artikel penelitian yang menguraikan tentang hubungan sintesis BDNF di hipokampus dan daerah lainnya dengan perbaikan gejala pada pasien depresi melalui pemberian jus jeruk murni dengan kandungan flavonoid, suplementasi probiotik, konsumsi minyak zaitun, suplementasi vitamin D dan magnesium, serta konsumsi vitamin C. Hasil telaah menunjukkan terdapat peningkatan kadar BDNF di hipokampus, serta peningkatan modulasi jaringan saraf, neuroplastisitas, neuromaturasi, dan pembentukan sinapsis pada uji coba otak hewan pengerat pada pemberian flavonoid, probiotik, minyak zaitun, suplemen vitamin D dan magnesium, serta vitamin C. Oleh karena itu, pemberian flavonoid, probiotik, minyak zaitun, vitamin D dan magnesium, serta vitamin C dapat menurunkan tingkat dan gejala depresi dengan cara meningkatkan sintesis BDNF pada hipokampus dan daerah otak lainnya

Katakunci — BDNF, Depresi, Flavonoid, Probiotik, Minyak Zaitun, Hipokampus, Neuroplastisitas, Vitamin D, Magnesium, Vitamin C

Abstract

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one of the molecular neurotrophins in the nervous system that plays a role in the modulation and development of synapses and is an important regulator in the transmission process in the hippocampus, neocortex, cerebellum, striatum, and amygdala which affects the process of neuroregeneration, neuroprotection, and neurogenesis. The high rate of depression in most adults has established that depression is one of the important concerns in mental health issues, so many studies have examined this issue in humans. The study used a narrative review method by searching articles from search engines like Pubmed and Google Scholar using keywords “BDNF” and “*nutrition*” and “*probiotic*” and

“depression” and “vitamin”. Inclusion criteria were set to include articles in the last ten years, written in English, with full text available. In this narrative review, five research articles some studies describe the relationship between BDNF synthesis in the hippocampus and other regions with symptom improvement in depressed patients through administration of pure orange juice with flavonoid content, probiotic supplementation, olive oil consumption, vitamin D and magnesium supplementation, and vitamin C consumption. The results showed an increase in BDNF levels in the hippocampus, as well as an increase in neural network modulation, neuroplasticity, neuromaturation, and synapse formation in rodent brain experiments when flavonoids, probiotics, olive oil, vitamin D and magnesium supplements, and vitamin C were administered. Therefore, administration of flavonoids, probiotics, olive oil, vitamin D and magnesium, and vitamin C can reduce the level and symptoms of depression by increasing BDNF synthesis in the hippocampus and other brain regions.

Keywords — BDNF, Depression, Flavonoids, Probiotics, Olive Oil, Hippocampus, Neuroplasticity, Vitamin D, Magnesium, Vitamin C

I. PENDAHULUAN

Depresi adalah gangguan mental dengan gejala, tingkat, dan durasi yang bervariasi, umumnya terjadi pada kalangan komunitas. Di dunia diperkirakan kurang lebih 300 juta orang (4,4%) mengalami depresi. Prevalensi depresi memuncak pada usia dewasa dimana angka kejadian pada wanita lebih tinggi dibandingkan pria. Perasaan sedih yang berkepanjangan, menurunnya perasaan gembira, hilangnya ketertarikan terhadap hal-hal yang biasanya disenangi, penilaian terhadap diri sendiri yang rendah, perasaan bersalah tanpa alasan yang jelas, gangguan tidur dan makan, rasa lelah tanpa arti, dan sulit fokus adalah beberapa tanda dari gangguan depresi. Gangguan depresi dibagi menjadi dua bagian utama, yaitu gangguan depresi mayor atau *major depressive disorder* (MDD) dan *dysthymia*.¹

Sejumlah penelitian menunjukkan pada pasien dengan MDD terjadi penurunan fungsi kognitif, seperti dalam mempertahankan memori dan perhatian atau fokus saat beraktivitas.²

Terdapat kombinasi beberapa faktor genetik yang terlibat dalam perkembangan depresi, salah satunya bisa terjadi karena abnormalitas pada suatu gen dimana gen tersebut mengalami kegagalan untuk menginduksi ekspresi sehingga pada akhirnya muncul gejala-gejala depresi. Selain itu, dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor non-genetik seperti infeksi akibat virus, trauma, kelainan perkembangan sistem saraf, dan stres emosional. Faktor genetik dan non-genetik tersebut ikut serta dalam meningkatkan kompleksitas patogenesis pada penyakit depresi.³

Perkembangan saraf secara normal ditandai dengan adanya peningkatan pada neurogenesis, neuroplastisitas, dan neuroregenerasi. Neuroplastisitas menempati fungsi penting dalam perkembangan tersebut, dimana neuroplastisitas merupakan

kemampuan sel neuron dan jaringan saraf di otak untuk beradaptasi dengan informasi baru, masukan, dan rangsangan sensorik sambil mengembangkan respon dan resistensi terhadap kerusakan, atau disfungsi gejala.⁴ Dalam sistem saraf, dukungan pada neurotropin adalah faktor trofik utama yang memengaruhi proliferasi, kelangsungan hidup, dan kematian neuron dan sel non-neuron.⁵

Kurangnya *support* pada faktor neurotropik dapat menyumbangkan peningkatan kondisi yang abnormal hingga dapat terjadi depresi, salah satu faktor neurotropik yang paling banyak ditemukan di otak manusia dewasa ialah *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF).⁵

BDNF merupakan salah satu neurotropin dengan jumlah terbanyak dari kelompok *growth factor* neurotropin yang ditemukan pada awal tahun 1950-an dan diekspresikan dalam otak mamalia. Sintesis BDNF terjadi di dalam retikulum endoplasma (RE) dalam bentuk sebuah protein prekursor (pro-BDNF) yang berjalan melalui aparatus Golgi dan *trans-Golgi network* (TGN) kemudian bagian terminal pro-BDNF dibelah oleh enzim konvertase untuk membentuk BDNF dewasa atau *mature* BDNF yang aktif secara biologis.^{5,6}

BDNF mempunyai persamaan struktur secara genetik dengan NGF dimana terdapat 50% ikatan asam amino yang mirip dengan NT-3 – 5 dan NGF. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menemukan bahwa struktur BDNF manusia memiliki hubungan yang erat dengan BDNF tikus dimana pada gen BDNF tikus terdapat di kromosom 11 dan diregulasi oleh promotor I – IV, CaRF (*calcium responsive transcription factor*) dan CREB (*cAMP response-element binding protein*) yang berhubungan pada aktivitas jaringan. Ditemukan dalam tikus bahwa gen BDNF memiliki delapan ekson yang mengandung promotor terpisah dan pada manusia juga memiliki delapan mRNA

berbeda yang merupakan hasil transkripsi kemudian diekspresikan sebagian besar di otak dengan kandungan ekson I sampai III. Oleh karena itu, ekspresi BDNF paling banyak ditemukan di otak manusia setelah lahir hingga dewasa.⁶⁻⁹

BDNF matur dan proBDNF berikatan dengan dua jenis reseptor yang memiliki afinitas tinggi didahului dengan membentuk senyawa dimer secara non-kovalen yang kemudian terjadi ikatan dengan dua jenis reseptor, yaitu *tropomyosin receptor kinase B* (TrkB) dan *P75neurotrophin receptor* (P75NTR).

Reseptor–reseptor tersebut diekspresikan tersebar luas dan dapat ditemukan dengan jumlah yang sangat tinggi di beberapa regio otak manusia. Masing-masing dari neurotropin akan berikatan dengan TrkA – B dan semuanya dapat mengikat p75NTR bebas. Keterlibatan TrkB dan p75NTR juga tampak dalam beberapa aspek metabolisme, yaitu melalui pengambilan dan pengeluaran energi di sistem saraf pusat dan organ perifer.¹⁰⁻¹³

BDNF (faktor neurotropin yang diturunkan dari otak) berfungsi dalam mengoptimalkan maturasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel neuron dalam sistem saraf. BDNF memiliki peranan terhadap perlindungan saraf (neuroprotektif) apabila terjadi suatu keadaan yang patologis terhadap otak, seperti iskemia otak, stimulasi glutamatergik, neurotoksisitas, dan hipoglikemia, selain itu, BDNF berperan dalam menstimulasi dan meregulasi pertumbuhan dari sel stem saraf neuron yang disebut sebagai neurogenesis. Lokasi dimana mRNA dan BDNF dapat diidentifikasi dengan mudah dan ditemukan paling banyak pada manusia yaitu, di regio hipokampus, hipotalamus, batang otak, korteks otak, mesencephalon, dan sumsum tulang belakang.^{6,9}

Peran asupan nutrisi ke dalam tubuh penting terhadap jalannya sintesis BDNF dan

reseptornya. Pada literatur ini saya akan memfokuskan pada konsumsi terhadap flavonoid dari jus jeruk, probiotik, dan minyak zaitun atau EVOO. Flavonoid merupakan bagian dalam kelompok senyawa fenolik atau polifenol yang terdiri dari lebih dari 6000 struktur berbeda. Flavonoid pada tumbuhan dihasilkan dari dua jalur biosintetis yaitu, fenilpropanoid, sebagai penyusun kerangka fenilpropanoid (C6-C3), dan poliketida sebagai pembentuk blok unit polimer C2. Sebagian besar flavonoid memiliki struktur C6-C3-C6 yang mengandung dua cincin benzena A,B yang dihubungkan oleh cincin heterosiklik piana (C) mengandung oksigen. Selama proses sintesis flavonoid terdapat enzim chalcone synthase yang berfungsi mengkatalisis pembentukan *p-coumaroyl CoA* and *malonyl CoA* menjadi *chalcone* dan akhirnya menjadi flavonoid.¹⁴⁻¹⁶

Flavonoid diketahui kaya akan antioksidan yang banyak memberikan manfaat bagi kesehatan tubuh manusia, seperti anti kanker, diabetes, bakteri, virus, penuaan, dan paling penting sebagai neuroprotektif, zat ini bisa ditemukan pada buah, buahan, biji-bijian, dan tumbuhan.¹⁷ Salah satu subkelompok penting dari flavonoid yang terdiri dari apigenin, luteolin, isosinensetin, tangeretin, chrysin, galangin, dan nobiletin, yaitu flavons dan dapat ditemukan pada tumbuhan, seperti buah jeruk yang menjadi salah satu fokus pembahasan literatur ini, seledri, paprika, minyak zaitun, oregano, dan rosemary dan masih banyak tanaman lainnya.¹⁸

Selain flavonoid, di sini saya juga akan membahas peranan dari probiotik sebagai nutrisi yang ikut serta berpengaruh dalam proses sintesis BDNF dan pada bagian pembahasan akan dijelaskan bagaimana hubungannya dengan patogenesis penyakit depresi pada manusia. Suatu penelitian menunjukkan bahwa adanya hubungan antara mikrobiota pada sistem pencernaan dengan fungsi kerja otak dan saraf.¹⁹

Probiotik merupakan bakteri hidup yang menguntungkan bagi tubuh manusia, khususnya pada kesehatan sistem pencernaan. Mikroorganisme yang dapat menjadi probiotik di usus sebagian besar merupakan bakteri gram positif, seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* selain itu *Escherichia coli* yang merupakan bakteri gram negatif juga dapat menjadi probiotik.²⁰ *Lactobacillus* sebagai penghasil asam laktat berfungsi sebagai fermentasi produk olahan daging, susu, dan tanaman dan paling banyak ditemukan di usus kecil manusia, sedangkan *Bifidobacterium* menempati usus besar sebagai habitatnya.²⁰ Hubungan antara microbiota usus dengan sistem saraf pusat (SSP) telah dibuktikan oleh beberapa penelitian, di mana hubungan ini bersifat dua arah melalui berbagai jalur. Probiotik memiliki fungsi dalam meningkatkan kinerja kognitif, termasuk memori pada individu sehat dan pasien depresi dimana pada pasien depresi ditemukan adanya penurunan bakteri penghasil butirir anti-inflamasi dan peningkatan bakteri proinflamasi.²¹

Kandungan nutrisi lain berupa *extra-virgin olive oil* (EVOO), umumnya pada masyarakat Indonesia sering dikenal dengan minyak zaitun yang memiliki fungsi sebagai neuroprotektif serta memiliki potensi antioksidan yang tinggi. EVOO memiliki kandungan fenol yang telah terbukti oleh peneliti untuk mencegah dan melindungi terjadinya degenerasi saraf. Fenol disusun oleh beberapa senyawa, seperti *oleacein*, *oleocanthal*, isomer aglikon *oleuropein*, *ligstroside aglycon*, *tyrosol*, dan *hydroxytyrosol* yang berfungsi untuk memodulasi jalur persinyalan kelangsungan hidup neuron.²² Asam oleat atau *oleic acid* merupakan asam lemak tak jenuh utama dengan kandungan paling besar dari total asam lemak dalam minyak zaitun.^{22,23} Senyawa fenol pada EVOO diklasifikasikan berdasarkan struktur kimianya ke dalam kelas-kelas utama, seperti *phenolic acids*, *flavonoids*, *lignans*, *phenolic alcohol*,

hydroxy-isocromans, dan *secoiridoids*. Dalam proses sintesis senyawa fenolik pada buah zaitun terjadi melalui *shikimate pathway*, metabolisme fenilpropanoid, dan jalur asam mevalonat. Senyawa fenolik dalam EVOO memiliki antioksidan dan anti-inflamasi yang bersinergis serta berkaitan dengan bioaktivitas EVOO untuk mencegah terciptanya penyakit kronis akibat aktivasi *oxidative stress pathways* dan inflamasi, seperti penyakit neurodegenerative.²²

Beberapa nutrisi lainnya yang memiliki peranan penting dalam memperbaiki gejala depresi diikuti dengan peningkatan sintesis BDNF, yaitu vitamin D atau magnesium. Studi telah menunjukkan bahwa vitamin D sangat penting untuk pertumbuhan dan meningkatkan fungsi kerja otak, dan kurangnya asupan vitamin D menyebabkan peningkatan terjadinya gangguan neurologis, seperti depresi. Selain itu, vitamin D juga berpartisipasi dalam tahap biosintesis awal serotonin yang merupakan suatu neurotransmitter yang berkontribusi pada patogenesis depresi dan juga berperan dalam mekanisme kerja obat antidepresan.^{24,25}

Peran nutrisi lainnya yang penting dalam menjaga fungsi otak dan ditemukan dengan konsentrasi tertinggi di otak, yaitu vitamin C. Vitamin C atau asam askorbat terbukti bertindak sebagai neuromodulator sinyal glutamatergik, dopaminergik, adrenergik, kolinergik, dan GABAergik. Vitamin C melindungi neuron dari stres oksidatif, menginduksi diferensiasi dan pematangan neuron, dan mengatur sintesis atau pelepasan neuron faktor modulasi termasuk serotonin, katekolamin, dan glutamat. Selain itu, vitamin C juga telah terbukti mempengaruhi tahapan aksi neurotransmitter. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa vitamin C merupakan nutrisi penting untuk menjaga kesehatan mental yang normal.²⁶⁻²⁸

II. BAHAN DAN METODE

Pencarian artikel ini dilakukan melalui *PubMed* dan *Google Scholar* dengan mencari kata kunci seperti “BDNF” dan “*nutrition*” dan “*probiotic*” dan “*depression*” dan “*vitamin*”. Kriteria inklusi artikel yang diambil adalah rentang waktu tidak lebih dari 10 tahun terakhir, berbahasa Inggris, *full text* dapat diakses. Adapun hal-hal yang dilakukan dalam pembuatan *narrative review* ini, pertama dimulai dengan mencari artikel

berdasarkan kata kunci dan kriteria inklusi, kemudian mengevaluasi judul dan abstrak untuk mendapatkan artikel yang sesuai dengan *narrative review* ini. Dari artikel yang telah dipilih akan dimasukkan data-data berupa judul artikel, nama penulis, tahun publikasi, dan hasil dari percobaan yang telah dilakukan oleh peneliti tersebut untuk mempermudah pembuatan *narrative review* ini. Kemudian dilakukan pembahasan pada artikel-artikel yang telah dipilih tersebut.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

TABEL 1. HASIL PENELITIAN PENGARUH NUTRISI TERHADAP BDNF DAN DEPRESI

Penulis	Jenis Nutrisi	Subjek Penelitian	Hasil Temuan Relevan
(Park et al., 2020) ²⁹	Kandungan flavonoid dalam jus jeruk murni	40 subjek (16 pria dan 24 wanita usia 20-30 tahun)	Kadar BDNF otak pada kelompok FR lebih tinggi dibandingkan kelompok FL tapi tidak signifikan. Rata-rata skor <i>Center for Epidemiological Studies Depression Scale</i> (CES-D) pada kelompok FR dan FL menurun hingga < 20 poin yang menunjukkan adanya perbaikan gejala terhadap depresi.
(Else et al., 2023) ³⁰	Suplementasi probiotik	Pasien rawat inap dengan episode depresi	Sedikit peningkatan non signifikan pada BDNF setelah pemberian probiotik dengan perubahan skor depresi rata-rata dari awal hingga penilaian pasca-intervensi selama 4 minggu.
(Foshati et al., 2022) ³¹	EVOO (Extra Virgin Olive Oil) atau Minyak zaitun	Pasien depresi usia 18-65 tahun	Pada penelitian ini menunjukkan bahwa EVOO memiliki efek yang menguntungkan pada pasien depresi berat dengan peningkatan skor BDNF dan penurunan skor BDI-II setelah intervensi selama 52 hari.
(Abiri et al., 2022) ²⁵	Suplemen vitamin D dan magnesium	102 wanita obesitas, 20-45 tahun dengan gejala depresi ringan - sedang	Hasil setelah 8 minggu intervensi didapatkan peningkatan pada serum BDNF (ng/mL) dan hasil ini berkorelasi baik dengan penurunan skor BDI-II.
(Sim et al., 2022) ²⁸	Suplemen vitamin C	Pria dan wanita berusia 20-39 tahun yang tidak mengonsumsi vit.C .	Tidak ditemukan perubahan BDNF pada kelompok suplementasi vitamin C. Hal ini menunjukkan bahwa kinerja kognitif yang sangat baik dari kelompok vitamin C mungkin disebabkan oleh peningkatan vitalitas mental daripada peningkatan domain kognitif lainnya.

Salah satu faktor neurotropin yang penting sebagai regulator berlangsungnya neuroplastisitas, neurogenesis, dan neuroprotektif, yaitu BDNF. Faktor neurotropin ini mempunyai peranan dalam patogenesis gangguan depresi mayor dan

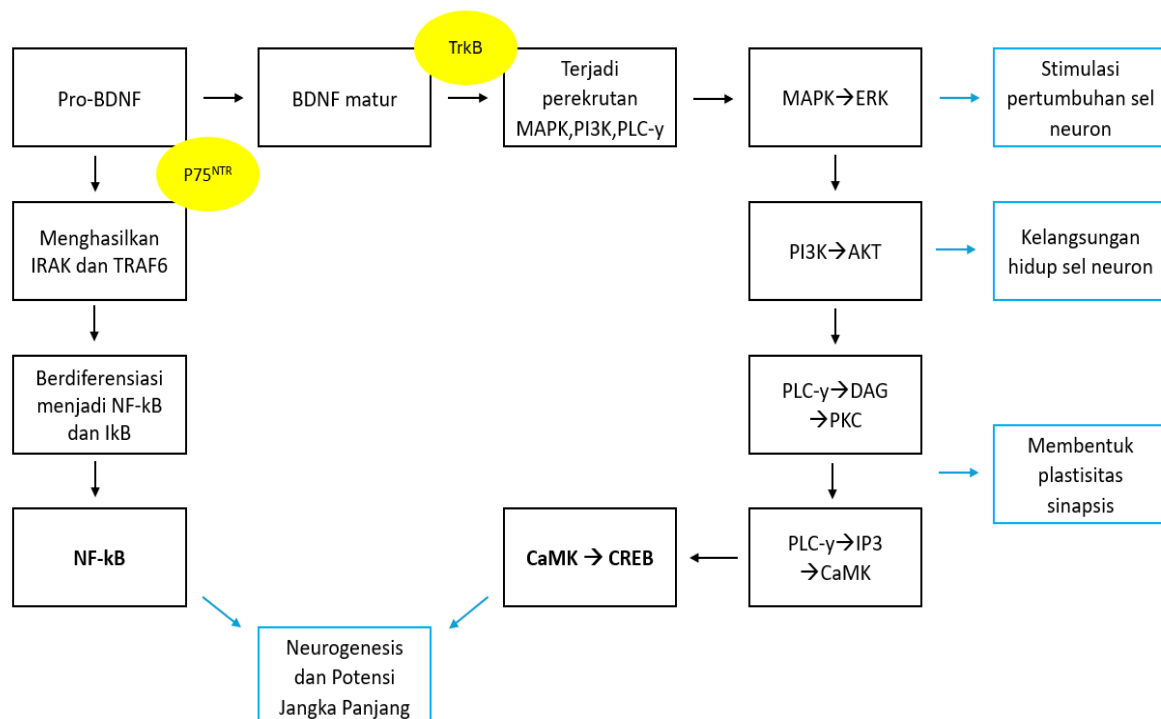
keberhasilan dari terapi antidepresan.BDNF pertama kali disintesis dalam bentuk protein prekursor selanjutnya diproses menjadi bentuk yang matur di bagian hipokampus otak. Dalam proses sintesis BDNF akan terjadi aktivasi dari reseptor-reseptornya.

BDNF matur akan berikatan pada *tropomyosin receptor kinase B* (TrkB). Pensinyalan reseptor TrkB berjalan dengan cara dimerisasi dan autofosforilasi pada residu tirosin tertentu. Setelah terjadi ikatan antara BDNF matur dengan reseptor TrkB yang aktif, kemudian terjadi perekrutan protein adaptor, seperti *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) dan *phospholipase C-γ* (PLC-γ). Hasil dari perekrutan substrat-substrat tersebut akan menstimulasi pertumbuhan sel-sel neuron, mendukung kelangsungan hidup sel neuron dan saraf, dan membentuk plastisitas sinapsis. Kemudian, pada bagian precursor-BDNF akan terjadi ikatan dengan reseptor P75^{NTR} yang telah teraktivasi dan pada akhirnya akan memicu proses neurogenesis dan meningkatkan potensi jangka panjang dari sistem saraf di hipokampus dan beberapa daerah otak lainnya.³²

Ditemukan bukti langsung yang menunjukkan bahwa modulasi dalam ekspresi BDNF terlibat dalam fenomena

perilaku yang berhubungan dengan depresi, terlebih lagi hal ini didukung dengan adanya studi dan penelitian yang menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar plasma BDNF, reseptor TrkB, dan gangguan aktivitas pensinyalan BDNF-TrkB pada pasien depresi.^{33,34} Belakangan ini, ditemukan terjadi kelainan pada suatu jenis gen BDNF manusia dimana *valine* berubah menjadi *methionine* dalam domain pro-protein BDNF yang mengakibatkan menurunnya *activity-dependent secretion* BDNF dan dikaitkan dengan meningkatnya kerentanan terhadap gangguan neuropsikiatri, termasuk depresi, bipolar, dan kecemasan.^{35,36}

Disregulasi dari kompleks BDNF-TrkB serta kelainan pada ekspresi dan persinyalan *neurotrophic factor* menciptakan basis kerentanan menuju keadaan patologis yang lebih lanjut akibatnya terjadi peningkatan risiko depresi.³⁶⁻³⁸ Proses sintesis BDNF bisa dari Gambar 1.



GAMBAR 1. SINTESIS *BRAIN-DERIVED NEUTROTPHIC FACTOR* (BDNF)

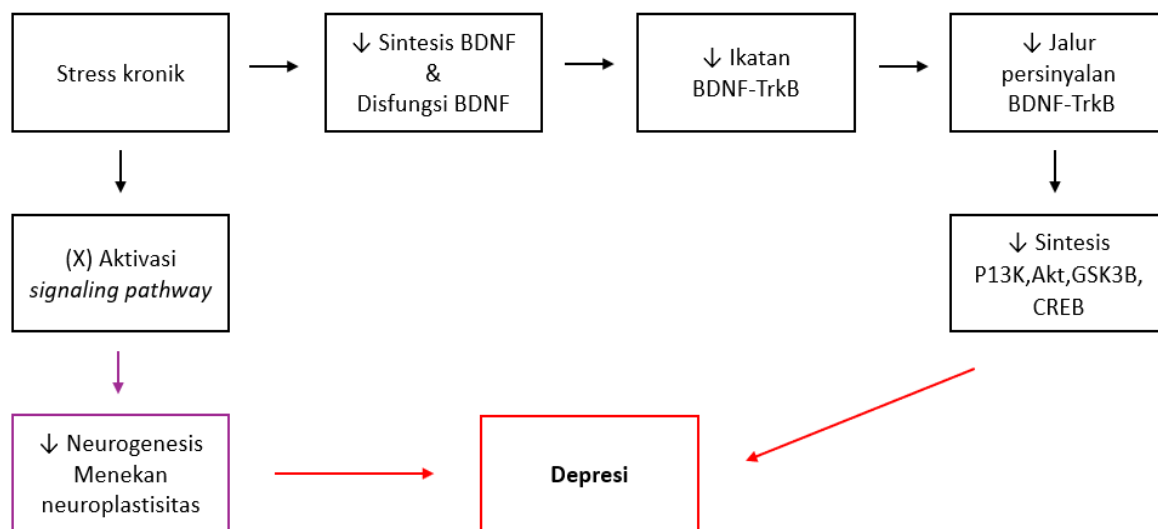
Ditemukan bukti langsung yang menunjukkan bahwa modulasi dalam ekspresi BDNF terlibat dalam fenomena perilaku yang berhubungan dengan depresi,

terlebih lagi hal ini didukung dengan adanya studi dan penelitian yang menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar plasma BDNF, reseptor TrkB, dan gangguan aktivitas pensinyalan BDNF-TrkB pada pasien depresi.^{33,34} Belakangan ini, ditemukan terjadi kelainan pada suatu jenis gen BDNF manusia dimana *valine* berubah menjadi *methionine* dalam domain pro-protein BDNF yang mengakibatkan menurunnya *activity-dependent secretion* BDNF dan dikaitkan dengan meningkatnya kerentanan terhadap gangguan neuropsikiatri, termasuk depresi, bipolar, dan kecemasan.^{35,36}

Disregulasi dari kompleks BDNF-TrkB serta kelainan pada ekspresi dan persinyalan *neurotrophic factor* menciptakan basis kerentanan menuju keadaan patologis yang

lebih lanjut akibatnya terjadi peningkatan risiko depresi.³⁶⁻³⁸

Patogenesis mengenai hubungan antara penurunan sintesis BDNF dan kejadian depresi berawal dari stres berulang yang semakin lama menjadi kronik jika tidak segera diobati, kemudian menyebabkan penurunan ekspresi dan sintesis BDNF di hipokampus. Selanjutnya, terjadi penurunan ikatan BDNF dengan reseptor TrkB yang aktif, sehingga jalur persinyalan intraseluler BDNF-TrkB gagal untuk teraktivasi. Hal ini mengakibatkan terjadinya penekanan neuroplastisitas, penurunan neurogenesis yang memengaruhi kelangsungan hidup atau kemampuan *survival* sel neuron, pertumbuhan dendritik, kematangan neuron, dan pembentukan sinapsis.³⁷ Patogenesis depresi dapat dilihat di Gambar 2.



GAMBAR 2. PATOGENESIS DEPRESI

Terdapat beberapa metode untuk memperbaiki gejala depresi atau sebagai antidepresan, salah satunya dengan memaksimalkan pemberian nutrisi yang berpengaruh terhadap sintesis BDNF, khususnya dengan pemberian asupan jus jeruk kaya flavonoid, konsumsi probiotik, dan diet Mediterania menggunakan minyak zaitun atau EVOO. Saya akan membahas masing-masing dari tiap metode yang telah

diteliti dan menghubungkan hasil dari penelitian tersebut dengan patogenesis depresi.

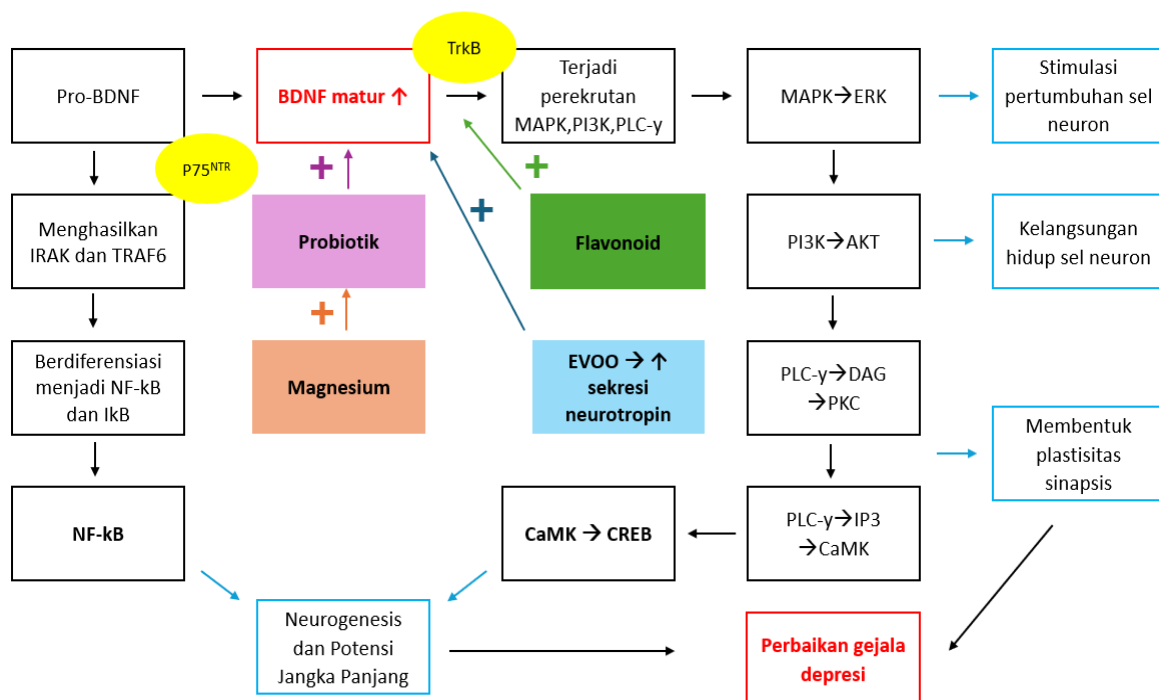
Penelitian yang telah dilakukan oleh Miey Park et al menggunakan metode acak dan *single-blind* pada 40 partisipan dengan gangguan depresi yang telah diukur menggunakan skor CES-D scale (>21) terdiri dari 16 pria dan 24 wanita berusia 20-30

tahun. Dalam penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok FR yang mengkonsumsi jus jeruk segar kaya flavonoid (sebanyak 190 mL) dan kelompok FL yang mengkonsumsi minuman rasa jeruk (sebanyak 190 mL) dua kali sehari (30-60 menit sebelum sarapan dan makan malam) dilakukan intervensi selama 8 minggu. Pada penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan sintesis BDNF dari otak dengan

menggunakan darah sebagai sampelnya. Peningkatan yang lebih besar didapatkan pada kelompok FR dibandingkan kelompok FL akan tetapi perbedaan hasilnya tidak signifikan ($p>0,05$). Selain itu, pada rata-rata skor *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (CES-D) pada kelompok FR dan FL menurun menjadi <20 skor.²⁹ Kedua hasil ini menunjukkan adanya

korelasi yang baik antara konsumsi flavonoid dengan sintesis BDNF dan penurunan skor CES-D pada pasien depresi.

Dari beberapa penelitian lainnya, ditemukan bahwa flavonoid yang telah diuji memberikan efek antidepresan dengan mencegah penurunan kadar BDNF dan meningkatkan ekspresi BDNF. Studi praklinis menemukan bahwa flavonoid ini meningkatkan kadar BDNF di hipokampus dan bagian otak lainnya, memodulasi jaringan saraf, menjaga neuroplastisitas, dan memodulasi neurogenesis, neuromaturasi, dan pembentukan sinapsis pada uji coba yang dilakukan ke hewan pengerat serta flavonoid juga memiliki peran penting dalam memodulasi efek antidepresan melalui jalur persinyalan BDNF/TrkB.¹⁷



GAMBAR 3. PERAN NUTRISI TERHADAP SINTESIS BDNF DAN DEPRESI

Selanjutnya, penelitian pengaruh probiotik terhadap peningkatan kadar BDNF pada pasien depresi yang telah dilakukan oleh Else Schneider et al dengan metode analisis sekunder dari *Randomized Controlled Trial*. Penelitian ini dilakukan pada peserta dengan diagnosis utama *Major Depressive Disorder* dan memiliki skor *Hamilton Rating Scale for*

Depression (HAM-D) >7 yang berusia 18 tahun atau lebih. Didapatkan hasil kelompok yang diberikan probiotik dengan perubahan rata-rata skor BDNF pada baseline dan setelah intervensi senilai $-0.28 \pm 12.01 \pm SD$ kadar BDNF yang mengindikasikan adanya sedikit peningkatan kadar BDNF. Suplementasi probiotik secara langsung

berdampak pada mekanisme saraf yang mendasari gangguan kognitif pada depresi dengan menyeimbangkan fungsi hippocampus dan mempengaruhi peningkatan BDNF.^{21,30}

Selanjutnya, didapatkan penelitian yang menggunakan minyak zaitun atau EVOO oleh Sahar Foshat et al pada pasien depresi dengan metode *parallel double-blind randomized controlled trial* dimana ukuran sampel dihitung menggunakan *study pilot* dan dideteksi adanya perbedaan sebesar 5,4 dengan deviasi standar 8,1 dalam skor *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) pada 12 pasien depresi. Para peserta diinstruksikan untuk mengonsumsi minyak yang telah ditentukan sebanyak 25 mL/hari selama 52 hari. Hasil yang didapatkan, adalah tidak ditemukan peningkatan BDNF yang signifikan setelah intervensi akan tetapi mekanisme selain modifikasi BDNF mungkin terlibat pada penurunan gejala depresi.³¹

Selanjutnya, penelitian oleh Behnaz Abiri et al yang dilakukan dengan metode *randomized, double-blind, dan placebo controlled clinical trial*. Penelitian ini dilakukan pada 102 partisipan berusia 20-45 tahun dengan obesitas (rata-rata BMI 30-40 kg/m²) diberikan suplementasi vitamin D (50.000 IU/minggu) ditambah magnesium (250 mg/hari) selama 8 minggu dan kriteria inklusi yang merupakan wanita dengan skor BDI-II senilai 10-29 dan didapatkan hasil setelah intervensi dengan perubahan skor BDNF sebesar 0.25 ± 0.24 dan penurunan pada skor BDI-II senilai -1.84 ± 1.24 .²⁵

Magnesium memiliki efek sebagai antidepresan dalam beberapa jalur. Sebagai antagonis kalsium, ion magnesium memblokir saluran reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) dengan cara yang bergantung pada voltase, memungkinkan ion kalsium untuk tidak melewatinya. Selain itu, ion magnesium meningkatkan ekspresi subunit GluN2B milik reseptor NMDA

kompleks. Konsentrasi kalsium dan glutamat yang tinggi bersama dengan magnesium yang rendah di hipokampus dapat mengubah fungsi sinapsis otak manusia, yang dapat menyebabkan gangguan suasana hati seperti depresi. Selain itu, magnesium memiliki efek sebagai antidepresan karena peranannya dalam serotoninerjik, noradrenergik, dan neurotransmisi dopaminergik serta peningkatan ekspresi BDNF.^{39,40} Dalam patogenesis depresi, magnesium berfungsi menstimulasi sintesis BDNF sehingga terjadi peningkatan neurogenesis.

Penelitian terhadap pemberian vitamin C oleh Minju Sim et al dilakukan pada peserta dari Universitas Nasional Seoul. Penelitian ini dilakukan selama 4 minggu pada sebanyak 50 peserta yang dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok tersebut terdiri dari, kelompok suplementasi vitamin C (500 mg vitamin C dua kali sehari selama 4 minggu) ($n = 25$) dan kelompok suplementasi plasebo ($n = 25$). Para peneliti memberi peserta minuman vitamin C dan plasebo selama 4 minggu. Setiap minuman dikemas dalam kantong 100 mL, dan partisipan diinstruksikan untuk mengonsumsi kedua kantong tersebut setiap hari dengan interval 4 jam untuk memaksimalkan penyerapan vitamin C oleh usus. Hasil yang didapatkan, yaitu konsentrasi vitamin C serum tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan skor stres, depresi, dan afek positif dan negatif (semua $p > 0,05$) akan tetapi setelah 4 minggu intervensi, kelompok vitamin C menunjukkan peningkatan signifikan dalam konsentrasi vitamin C serum. Peningkatan konsentrasi serum vitamin C ini berperan dalam meningkatkan vitalitas mental, terutama motivasi kerja dan fokus perhatian, berkontribusi pada kinerja yang lebih baik pada tugas-tugas kognitif yang membutuhkan fokus yang berkepanjangan.²⁸

IV. KESIMPULAN

Dari beberapa metode yang telah diteliti, nutrisi memiliki pengaruh penting dalam perbaikan gejala depresi dengan cara meningkatkan sintesis kadar BDNF. Pertama, pada metode pemberian nutrisi berupa asupan jus jeruk yang mengandung flavonoid didapatkan peningkatan BDNF disertai dengan penurunan skor (CES-D) yang menunjukkan adanya korelasi yang positif antara meningkatnya sintesis BDNF, perbaikan gejala depresi, dengan konsumsi jus jeruk kaya flavonoid. Selanjutnya, dalam pemberian probiotik pada pasien depresi didapatkan peningkatan kadar serum BDNF saat dilakukan tes darah, selain itu probiotik berdampak secara langsung pada mekanisme kerja saraf pasien depresi. Selanjutnya, pada pasien depresi yang mengonsumsi minyak zaitun atau EVOO yang menjalani diet Mediterania menunjukkan peningkatan pada sintesis BDNF dan penurunan gejala depresi. Pada pemberian suplementasi vitamin D (50.000 IU/minggu) ditambah magnesium (250 mg/hari) selama 8 minggu pada wanita obesitas dengan gejala depresi ringan hingga sedang memiliki pengaruh yang menguntungkan pada suasana hati dan kadar serum BDNF. Penelitian pengaruh nutrisi terhadap perbaikan depresi dan peningkatan sintesis BDNF yang terakhir, yaitu suplementasi vitamin C didapatkan manfaat yang baik terhadap peningkatan vitalitas mental dan peningkatan fokus kognitif tetapi tidak berpengaruh secara langsung terhadap peningkatan sintesis BDNF. Dapat disimpulkan bahwa beberapa nutrisi yang telah diteliti ini berperan dalam peningkatan sintesis BDNF yang memiliki fungsi penting dalam patogenesis depresi sehingga dapat mengurangi angka pasien depresi dan memperbaiki gejala depresi bila diberikan dengan prosedur dan dosis yang benar.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2017.
- [2]. Richardson L, Adams S. Cognitive Deficits in Patients With Depression. *J Nurse Pract* 2018; **14**: 437-443.e3.
- [3]. Burmeister M. Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. *Biol Psychiatry* 1999; **45**: 522-532.
- [4]. Rugnetta M. No Title. *Encycl. Br.* 2024.
- [5]. Hennigan A, O'Callaghan RM, Kelly ÁM. Neurotrophins and their receptors: Roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection. *Biochem Soc Trans* 2007; **35**: 424-427.
- [6]. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical Implications. *Arch Med Sci* 2015; **11**: 1164-1178.
- [7]. Bothwell M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu Rev Neurosci* 1995; **18**: 223-253.
- [8]. Rodrigues TB, Ballesteros P. Journal of Neuroscience Research 85:3244-3253 (2007). *J Neurosci Res* 2007; **3253**: 3244-3253.
- [9]. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 2004; **22**: 123-131.
- [10]. Podyma B, Parekh K, Güler AD, Deppmann CD. Metabolic homeostasis via BDNF and its receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2021; **32**: 488-499.
- [11]. Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG *et al.* Biosynthesis and Post-translational Processing of the Precursor to Brain-derived Neurotrophic Factor. *J Biol Chem* 2001; **276**: 12660-12666.
- [12]. Barker PA. p75 NTR: A study in contrasts. 1998; : 346-356.
- [13]. Esvald EE, Tuvikene J, Kiir CS, Avarlaid A, Tamberg L, Sirp A *et al.* Revisiting the expression of BDNF and its receptors in mammalian development. *Front Mol Neurosci* 2023; **16**. doi:10.3389/fnmol.2023.1182499.
- [14]. Nishiumi S. Dietary flavonoids as cancer-preventive and therapeutic biofactors. 2003; **84**: A7-A9.
- [15]. Šamec D, Karalija E, Šola I, Vujčić Bok V, Salopek-Sondi B. The role of polyphenols in abiotic stress response: The influence of molecular structure. *Plants* 2021; **10**: 1-24.
- [16]. Nabavi SM, Šamec D, Tomczyk M, Milella L, Russo D, Habtemariam S *et al.* Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering. *Biotechnol Adv* 2020; **38**. doi:10.1016/j.biotechadv.2018.11.005.
- [17]. Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct* 2019; **10**: 514-528.
- [18]. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: An overview. *J Nutr Sci* 2016; **5**. doi:10.1017/jns.2016.41.
- [19]. Li W, Dowd SE, Scurlock B, Acosta-Martinez V, Lyte M. Memory and learning behavior in mice is temporally associated with diet-induced

- alterations in gut bacteria. *Physiol Behav* 2009; **96**: 557–567.
- [20]. Marco ML, Pavan S, Kleerebezem M. Towards understanding molecular modes of probiotic action. *Curr Opin Biotechnol* 2006; **17**: 204–210.
- [21]. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol* 2017; **595**: 489–503.
- [22]. Barbalace MC, Zallocco L, Beghelli D, Ronci M, Scortichini S, Digiacomo M *et al.* Antioxidant and neuroprotective activity of extra virgin olive oil extracts obtained from quercetano cultivar trees grown in different areas of the tuscan region (Italy). *Antioxidants* 2021; **10**: 1–24.
- [23]. Parkinson L, Cicerale S. The health benefiting mechanisms of virgin olive oil phenolic compounds. *Molecules* 2016; **21**: 1–12.
- [24]. Amini S, Amani R, Jafarirad S, Cheraghian B, Sayyah M, Hemmati AA. The effect of vitamin D and calcium supplementation on inflammatory biomarkers, estradiol levels and severity of symptoms in women with postpartum depression: a randomized double-blind clinical trial. *Nutr Neurosci* 2022; **25**: 22–32.
- [25]. Abiri B, Sarbakhsh P, Vafa M. Randomized study of the effects of vitamin D and/or magnesium supplementation on mood, serum levels of BDNF, inflammation, and SIRT1 in obese women with mild to moderate depressive symptoms. *Nutr Neurosci* 2022; **25**: 2123–2135.
- [26]. Harrison FE, May JM. Free Radical Biology & Medicine Vitamin C function in the brain : vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med* 2009; **46**: 719–730.
- [27]. Zylinska L, Lisek M, Guo F, Boczek T. Vitamin C Modes of Action in Calcium-Involved Signaling in the Brain. 2023.
- [28]. Sim M, Hong S, Jung S, Soo J, Young K, Goo T *et al.* Vitamin C supplementation promotes mental vitality in healthy young adults : results from a cross - sectional analysis and a randomized , double - blind , placebo - controlled trial. *Eur J Nutr* 2022; **61**: 447–459.
- [29]. Park M, Choi J, Lee HJ. Flavonoid-rich orange juice intake and altered gut microbiome in young adults with depressive symptom: A randomized controlled study. *Nutrients* 2020; **12**: 1–16.
- [30]. Schneider E, Doll JPK, Schweinfurth N, Kettelhack C, Schaub AC, Yamanbaeva G *et al.* Effect of short-term, high-dose probiotic supplementation on cognition, related brain functions and BDNF in patients with depression: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Psychiatry Neurosci* 2023; **48**: E23–E33.
- [31]. Foshati S, Ghanizadeh A, Akhlaghi M. Extra-Virgin Olive Oil Improves Depression Symptoms Without Affecting Salivary Cortisol and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients With Major Depression: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Acad Nutr Diet* 2022; **122**: 284-297.e1.
- [32]. Hempstead BL. Deciphering proneurotrophin actions. *Handb Exp Pharmacol* 2014; **220**: 17–32.
- [33]. Cunha ABM, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA *et al.* Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006; **398**: 215–219.
- [34]. Chauhan VS, Khan SA, Kulhari K. Correlation of brain-derived neurotrophic factor with severity of depression and treatment response. *Med J Armed Forces India* 2023; **79**: 451–457.
- [35]. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL *et al.* Variant Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Met66) Alters the Intracellular Trafficking and Activity-Dependent Secretion of Wild-Type BDNF in Neurosecretory Cells and Cortical Neurons. *J Neurosci* 2004; **24**: 4401–4411.
- [36]. Porter GA, O'Connor JC. Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: Pathogenic partners in crime? *World J Psychiatry* 2022; **12**: 77–97.
- [37]. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J *et al.* The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front. Cell. Neurosci.* 2020; **14**. doi:10.3389/fncel.2020.00082.
- [38]. Yu H, Chen ZY. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin* 2011; **32**: 3–11.
- [39]. Murck H. Ketamine , magnesium and major depression e From pharmacology to pathophysiology and back. *J Psychiatr Res* 2013; **47**: 955–965.
- [40]. Poleszak E. Modulation of antidepressant-like activity of magnesium by serotonergic system. 2007; : 1129–1134.