

Peran *Brain-Derived Neurotrophic Factor* pada Fungsi Kognitif Orang dengan Skizofrenia

Mutiara Anissa¹, Resti Rahmadika Akbar², Rifkind Malik³

¹ Bagian Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

² Bagian Pendidikan Kedokteran, Etika dan Forensik Medikolegal, Fakultas Kedokteran, Universitas

³ Bagian Bikomika dan Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

E-mail : mutiaraanissa@fk.unbrah.ac.id

Abstrak

Skizofrenia adalah gangguan mental kronis yang memengaruhi fungsi kognitif, emosi, dan perilaku. *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) berperan penting dalam neurogenesis, plastisitas neuron, dan fungsi otak. Penurunan kadar BDNF pada pasien skizofrenia telah dikaitkan dengan gejala klinis, terutama gejala negatif dan gangguan kognitif seperti defisit memori, perhatian, dan fungsi eksekutif. Studi menunjukkan bahwa penurunan BDNF berkontribusi terhadap perubahan struktural di otak, khususnya di hipokampus dan korteks prefrontal. Tinjauan ini mengevaluasi literatur yang menunjukkan hubungan antara BDNF rendah dan gejala skizofrenia, serta potensi BDNF sebagai biomarker untuk diagnosis dan terapi. Meskipun peran BDNF sudah mulai dipahami, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengungkap interaksi molekuler yang mendasari dan mengembangkan intervensi terapeutik yang lebih efektif.

Katakunci : Skizofrenia, BDNF, gangguan kognitif, neuroplastisitas, biomarker

Abstract

Schizophrenia is a chronic mental disorder that affects cognitive, emotional, and behavioral functioning. *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) plays a crucial role in neurogenesis, neuronal plasticity, and brain function. Reduced BDNF levels in schizophrenia patients have been linked to clinical symptoms, particularly negative symptoms and cognitive impairments such as deficits in memory, attention, and executive function. Studies show that decreased BDNF contributes to structural changes in the brain, particularly in the hippocampus and prefrontal cortex. This review evaluates literature that highlights the relationship between low BDNF levels and schizophrenia symptoms, as well as the potential of BDNF as a biomarker for diagnosis and treatment. While the role of BDNF is increasingly understood, further research is needed to uncover underlying molecular interactions and develop more effective therapeutic interventions.

Keywords: Schizophrenia, BDNF, cognitive impairment, neuroplasticity, biomarker

I. PENDAHULUAN

Skizofrenia adalah gangguan mental yang serius dan kronis. Penyebabnya berasal dari berbagai faktor, termasuk interaksi gen yang rentan, faktor lingkungan, dan elemen psikososial. Gejala yang muncul pada skizofrenia meliputi waham, halusinasi, pembicaraan yang kacau, perilaku katatonik, serta gejala negatif yang ditandai dengan berkurangnya ekspresi emosi dan keinginan.¹

Meskipun prevalensi skizofrenia relatif terbatas di seluruh dunia (sekitar 1% dari populasi), penyakit ini merupakan salah satu kontributor terbesar terhadap beban penyakit global, menempati peringkat 10 penyakit teratas. Skizofrenia dikaitkan dengan gaya hidup yang buruk (misalnya, obesitas, merokok) dan tingkat bunuh diri yang tinggi, yang menyebabkan perkiraan penurunan harapan hidup hingga 10–25 tahun. Selain itu, Sz merupakan penyebab utama kecacatan, menempati peringkat ketiga setelah kebutaan dan paraplegia, yang mengakibatkan kerugian ekonomi dan manusia yang signifikan.²

Skizofrenia berdampak pada sekitar 24 juta orang, atau 1 dari setiap 300 orang di seluruh dunia. Di antara mereka, sekitar 1 dari 222 adalah orang dewasa. Umumnya, gejala pertama muncul di akhir masa remaja dan awal dua puluhan, dengan onset yang lebih awal pada laki-laki dibandingkan perempuan.³

Sebuah studi di Spanyol menunjukkan bahwa prevalensi skizofrenia mencapai 0,6% dari total populasi, dengan angka keseluruhan 6,2 per 1.000 orang. Prevalensi tertinggi terlihat pada pria dalam kelompok usia 35-54 tahun, sedangkan pada wanita, prevalensi tertinggi ada di kelompok usia lebih tua, yaitu 45-54 tahun.⁴ Di tingkat global, prevalensi skizofrenia yang distandarisasi menurut usia diperkirakan mencapai 0,28% pada tahun 2016. Kasus skizofrenia paling banyak ditemukan di Asia

Timur dan Asia Tenggara, dengan masing-masing jumlah kasus 7,2 juta dan 4 juta pada tahun 2016.⁵

Kognisi adalah tindakan atau proses mental untuk memperoleh pengetahuan dan pemahaman melalui pikiran, pengalaman, dan indra. Kognisi mencakup berbagai aspek fungsi dan proses intelektual tingkat tinggi seperti perhatian, ingatan, pengetahuan, pengambilan keputusan, perencanaan, penalaran, penilaian, pemahaman persepsi, bahasa, dan fungsi visuospasial. Proses kognitif menggunakan pengetahuan yang ada dan menghasilkan pengetahuan baru.⁶

Defisit kognitif adalah istilah inklusif yang digunakan untuk menggambarkan gangguan pada berbagai domain kognisi. Defisit kognitif tidak terbatas pada penyakit atau kondisi tertentu, tetapi dapat menjadi salah satu manifestasi dari kondisi yang mendasarinya. Istilah ini juga digunakan secara bergantian dengan "gangguan kognitif". Defisit kognitif dapat berupa kondisi jangka pendek atau kondisi yang progresif dan permanen.⁶

Secara khusus, disfungsi kognitif telah dikaitkan dengan hasil fungsional yang buruk, dan terjadi pada sebagian besar pasien, sehingga mengganggu kemampuan mereka untuk membangun interaksi sosial, merencanakan, beradaptasi, atau memecahkan masalah. Disfungsi kognitif pada Orang Dengan Skizofrenia (ODS) telah dipelajari dan didokumentasikan secara ekstensif dan biasanya mencakup gangguan dalam memori, perhatian, fungsi eksekutif, pembelajaran, dan pada tingkat yang lebih rendah kognisi sosial.² Beberapa penelitian memperkirakan bahwa 70–80% individu dengan skizofrenia kronis menunjukkan gangguan kognitif. Dalam sampel pasien rawat inap Uganda dengan psikosis episode pertama, 62% menunjukkan gangguan kognitif, yang didefinisikan sebagai skor rata-rata >2 SD di bawah HC dalam satu

domain, atau >1 SD di bawah HC dalam dua domain atau lebih.⁷

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. DEFINISI

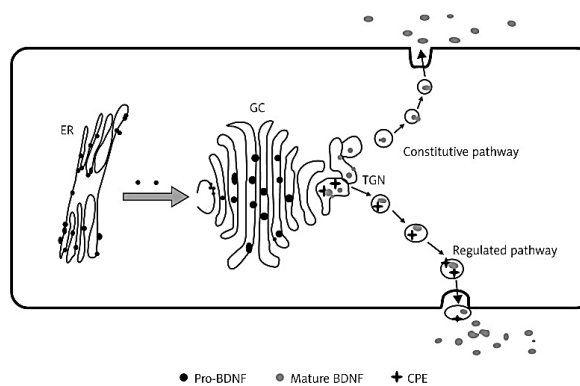
Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) adalah salah satu anggota keluarga neurotrofin yang memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan pemeliharaan neuron di otak. BDNF secara luas didistribusikan di berbagai bagian otak, termasuk hippocampus, korteks prefrontal, dan amigdala, yang semuanya terkait dengan berbagai aspek fungsi kognitif, seperti pembelajaran, memori, dan pemrosesan emosional.⁸ Selain itu, BDNF juga berperan dalam plastisitas sinaptik, yaitu kemampuan otak untuk memperkuat atau melemahkan sinapsis sesuai dengan pengalaman, yang sangat penting dalam pembentukan memori jangka panjang.⁹

Secara biokimia, BDNF disintesis dalam dua bentuk: pro-BDNF dan BDNF yang matang. Pro-BDNF, bentuk prekursor dari BDNF, dapat berikatan dengan reseptor p75 neurotrofin receptor (p75NTR), yang umumnya memicu jalur pensinyalan yang mempromosikan apoptosis atau kematian sel pada kondisi tertentu.¹⁰ Sebaliknya, BDNF matang berinteraksi dengan reseptor tropomyosin receptor kinase B (TrkB), yang memicu jalur pensinyalan yang mendukung kelangsungan hidup neuron, plastisitas sinaptik, dan pertumbuhan dendrit.¹¹ Mekanisme ini sangat penting dalam mendukung fungsi kognitif, karena memungkinkan otak untuk menyesuaikan dan memperkuat jalur neuron yang terlibat dalam pemrosesan informasi dan memori.

BDNF berperan dalam penguatan sinaptik jangka panjang (long-term potentiation, LTP), suatu proses dimana sinapsis menjadi lebih kuat seiring waktu, sebagai respons terhadap peningkatan aktivitas.¹² LTP sangat penting dalam proses pembelajaran dan

memori, karena sinapsis yang lebih kuat memungkinkan transmisi sinyal yang lebih efisien antar neuron. Dengan demikian, BDNF memiliki dampak langsung pada kemampuan otak untuk beradaptasi dengan pengalaman baru dan mempertahankan informasi, yang merupakan dasar dari fungsi kognitif normal.

BDNF merupakan anggota dari keluarga faktor pertumbuhan neurotrofin bersama dengan *Neuron Growth Factor* (NGF); neurotrofin-3 (NT-3), NT4/5 dan NT-6. BDNF disintesis dalam retikulum endoplasma (ER) sebagai protein prekursor 32–35 kDa (pro BDNF) yang bergerak melalui aparatus Golgi dan jaringan trans-Golgi (TGN). Dengan adanya reseptor penyortiran terkait rakit lipid karboksi peptidase E (CPE), pro-BDNF disortir oleh vesikel dan selanjutnya diangkut ke sekresi yang bergantung pada aktivitas oleh dendrit pascasinaps (Gambar 1). Domain terminal pro-BDNF dibelah oleh enzim konvertase protein tertentu untuk membentuk BDNF dewasa yang aktif secara biologis berukuran 13 kDa (mBDNF)



GAMBAR 1. PRO-BDNF DI RETIKULUM ENDOPLASMA (ER).¹³

B. FUNGSI KOGNITIF

Skizofrenia tidak hanya ditandai oleh gejala psikotik seperti halusinasi dan delusi, tetapi juga oleh defisit kognitif yang sering kali mendahului dan berlangsung bersamaan dengan gejala psikotik.¹⁴ Defisit kognitif pada skizofrenia meliputi berbagai domain, termasuk memori kerja, fungsi eksekutif,

perhatian, dan kecepatan pemrosesan.¹⁵ Kesulitan dalam domain ini memiliki dampak signifikan terhadap kemampuan pasien untuk menjalani kehidupan sehari-hari, termasuk dalam aspek pekerjaan, hubungan sosial, dan perawatan diri.¹⁶ Berikut adalah penjelasan lebih rinci mengenai masing-masing domain fungsi kognitif yang terganggu pada skizofrenia:

MEMORI KERJA

Memori kerja adalah kemampuan untuk menyimpan informasi sementara dan memanipulasinya dalam pikiran untuk menyelesaikan tugas tertentu. Misalnya, memori kerja diperlukan ketika seseorang mengingat nomor telepon sambil mencoba mencatatnya. Pada pasien skizofrenia, terdapat bukti yang kuat bahwa memori kerja sangat terganggu, terutama dalam tugas yang melibatkan ingatan jangka pendek.¹⁷ Penelitian menunjukkan bahwa gangguan ini berkorelasi dengan perubahan neuroanatomi di hippocampus dan korteks prefrontal, dua wilayah otak di mana BDNF memainkan peran penting dalam mendukung fungsi neuron.¹⁸

FUNGSI EKSEKUTIF

Fungsi eksekutif mencakup kemampuan untuk merencanakan, mengambil keputusan, dan mengatur perilaku sesuai dengan tujuan jangka panjang. Pada skizofrenia, kemampuan untuk mengatur dan mengelola tindakan secara efisien sering kali terganggu.¹⁹ Gangguan dalam fungsi eksekutif ini berhubungan erat dengan penurunan aktivitas di korteks prefrontal, wilayah otak yang tergantung pada BDNF untuk mempertahankan plastisitas sinaptik.²⁰ Penurunan kadar BDNF serum pada pasien skizofrenia telah dikaitkan dengan penurunan signifikan dalam tugas-tugas yang mengukur kemampuan eksekutif.²¹

PERHATIAN

Perhatian adalah kemampuan untuk memusatkan pikiran pada satu tugas atau rangsangan tertentu dan mempertahankan

fokus tersebut dalam jangka waktu yang panjang. Pasien skizofrenia sering kali mengalami kesulitan dalam mempertahankan perhatian, yang berdampak pada kemampuan mereka untuk menyelesaikan tugas-tugas sehari-hari dan berfungsi secara efektif dalam situasi sosial.²² Peran BDNF dalam regulasi neurotransmisi, terutama dalam sirkuit dopaminergik yang terlibat dalam kontrol atensi, menunjukkan bahwa defisit BDNF dapat berkontribusi pada gangguan perhatian pada skizofrenia.²³

KECEPATAN PEMROSESAN

Kecepatan pemrosesan adalah kemampuan untuk memahami dan bereaksi terhadap informasi dalam waktu yang cepat. Kecepatan pemrosesan yang rendah pada skizofrenia sering kali menyebabkan keterlambatan dalam mengambil keputusan dan menyelesaikan tugas.²⁴ Defisit dalam kecepatan pemrosesan ini sangat memengaruhi produktivitas dan fungsi sosial pasien, dan sekali lagi, tampaknya berkorelasi dengan perubahan kadar BDNF yang rendah di otak.²⁵

C. HUBUNGAN ANTARA BDNF DAN DEFISIT KOGNITIF PADA SKIZOFRENIA

Faktor neurotropik yang berasal dari otak (BDNF) termasuk dalam keluarga neurotrofin yang memiliki peran penting dalam kelangsungan hidup dan diferensiasi populasi neuron selama perkembangan. Di otak orang dewasa, BDNF juga mempertahankan tingkat ekspresi yang tinggi dan mengatur transmisi sinaptik eksitatori dan inhibitori serta plastisitas yang bergantung pada aktivitas.²⁶

Ekspresi BDNF diatur selama transkripsi dan translasi, dan juga oleh modifikasi pasca-translasi. Kehadiran regulasi multilevel yang kompleks menunjukkan pentingnya dan keberagaman fungsi BDNF. Transkripsi dikontrol oleh beberapa promotor yang menentukan ekspresi yang bergantung pada aktivitas dan spesifik jaringan. Ekspresi

ekson BDNF spesifik dapat diatur oleh mekanisme epigenetik, menunjukkan bahwa pengalaman lingkungan secara dinamis memengaruhi kadar BDNF yang matang.

Mengenai pola ekspresi BDNF di otak, kadar tinggi molekul ini telah terdeteksi di hipokampus, amigdala, serebelum, dan korteks serebral, dengan kadar tertinggi ditemukan di neuron hipokampus. Kadar BDNF yang lebih rendah telah terdeteksi di organ-organ seperti hati, jantung, paru-paru, dan lain-lain. Pengaturan setiap transkrip dikontrol dan/atau dimodulasi oleh faktor-faktor seperti aktivitas neuronal, olahraga, antidepresan, stres, dan hormon seperti estrogen.²⁶

Faktor neurotropik yang berasal dari otak disintesis sebagai prekursor proBDNF, yang dapat disimpan dalam dendrit atau akson, dan mengalami pembelahan intra atau ekstraseluler untuk menghasilkan protein BDNF yang matang. BDNF dilepaskan dalam cara yang bergantung pada aktivitas sebagai campuran BDNF pro dan mature. Menariknya, BDNF dan proBDNF dikaitkan dengan efek yang berlawanan pada fungsi seluler, yang memberikan fungsi protein BDNF tingkat kompleksitas tambahan. Bentuk proBDNF disekresikan dalam kondisi patologis dan non-patologis. ProBDNF secara istimewa mengikat reseptor p75 NTR, yang memfasilitasi LTD dan menginduksi apoptosis. Di sisi lain, BDNF dalam bentuk matangnya mengikat secara spesifik ke reseptor tirosin kinase (TrkB) dan meningkatkan kelangsungan hidup sel, memfasilitasi LTP dan meningkatkan kompleksitas spine. Ketika p75 NTR diekspresikan bersama dengan reseptor TrkB, ia meningkatkan afinitas pengikatan neurotrofin sehingga memfasilitasi diskriminasi ligan. Dengan cara ini, proBDNF dapat dianggap sebagai bagian dari mekanisme pengaturan aktivitas BDNF dalam kondisi non-patologis. Selain itu, bentuk terpotong dari reseptor TrkB dapat bertindak sebagai inhibitor negatif dominan

dari pensinyalan BDNF dengan menginternalisasi dan membersihkan BDNF dari sinaps (Gambar 2).²⁶

Dalam kasus SZ, berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa level sBDNF berkorelasi dengan performa kognitif di berbagai domain. Meskipun kurangnya konsensus mengenai apakah sBDNF basal meningkat atau menurun pada pasien SZ, beberapa penelitian telah mengindikasikan adanya korelasi antara performa memori dan level sBDNF. Menariknya, ada bukti bahwa efek pro-kognitif dari intervensi farmakologis pada SZ dapat dimediasi oleh BDNF. Pengobatan kronis 12 minggu dengan olanzapine menghasilkan peningkatan konsentrasi plasma BDNF. Selain itu, konsentrasi BDNF berkorelasi positif dengan performa kognitif dalam skala memori RBANS. Tidak hanya intervensi farmakologis yang efektif dalam mengurangi gejala mnemonik, protokol pelatihan kognitif yang berbeda juga dirancang untuk meningkatkan domain kognitif tertentu, terutama memori melakukan pelatihan kognitif terkomputerisasi pada pasien SZ dan pasien yang terpapar program ini menunjukkan kadar sBDNF yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.²⁶

BDNF telah diteliti secara luas sehubungan dengan hipotesis perkembangan saraf skizofrenia, mengingat perannya dalam perkembangan dan fisiologi sistem saraf pusat. Memang, ekspresi *BDNF* diatur secara temporal dalam meningkatkan kelangsungan hidup neuron dan plastisitas sinaptik. Sinyal BDNF dapat memengaruhi struktur dan fungsi beberapa sirkuit saraf secara kritis, terlibat dalam modulasi beberapa sistem neurotransmitter, termasuk sistem dopaminergik, serotoninergik dan GABAergik, yang semuanya terkait erat dengan skizofrenia. Dalam hal ini, sinyal BDNF-TrkB yang terganggu selama periode perkembangan kritis dapat mengganggu perkembangan normal sistem ini, yang

menyebabkan disregulasi fisiologis dan kerentanan terhadap skizofrenia.²⁷

Hubungan antara kadar BDNF yang rendah dan defisit kognitif pada pasien skizofrenia telah didokumentasikan dalam berbagai studi.²⁸ Penurunan kadar BDNF serum telah ditemukan pada banyak pasien skizofrenia dibandingkan dengan individu sehat, dan penurunan ini berkorelasi dengan tingkat keparahan gangguan kognitif.²⁹ Sebagai contoh, studi oleh Zhang et al. (2019) melaporkan bahwa pasien skizofrenia yang memiliki kadar BDNF serum yang lebih rendah menunjukkan defisit yang lebih besar dalam domain memori kerja dan fungsi eksekutif dibandingkan dengan pasien dengan kadar BDNF yang lebih tinggi.¹⁷

Selain itu, penelitian longitudinal juga menunjukkan bahwa kadar BDNF dapat berfluktuasi selama perjalanan penyakit. Penelitian oleh Lee et al. (2020) menemukan bahwa peningkatan kadar BDNF serum setelah intervensi terapeutik seperti latihan fisik atau pengobatan antipsikotik diikuti oleh perbaikan signifikan dalam domain kognitif.¹⁶ Hal ini menunjukkan bahwa BDNF tidak hanya terlibat dalam patogenesis defisit kognitif pada skizofrenia, tetapi juga merupakan target potensial untuk intervensi terapeutik.

III. KESIMPULAN

Dari tinjauan literatur ini, dapat disimpulkan bahwa BDNF memainkan peran sentral dalam mendukung fungsi kognitif melalui mekanisme neuroplastisitas, neurogenesis, dan penguatan sinaptik jangka panjang. Penurunan kadar BDNF serum pada pasien skizofrenia secara konsisten dikaitkan dengan defisit kognitif, terutama dalam domain memori kerja, fungsi eksekutif, dan kecepatan pemrosesan. Mengingat pentingnya BDNF dalam patofisiologi defisit kognitif, meningkatkan kadar BDNF melalui intervensi farmakologis dan non-farmakologis dapat menjadi strategi yang

efektif untuk memperbaiki fungsi kognitif pada pasien skizofrenia.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme yang lebih dalam mengenai hubungan antara BDNF dan gangguan kognitif, serta untuk mengembangkan intervensi yang dapat secara konsisten meningkatkan kadar BDNF dan fungsi kognitif pada pasien skizofrenia.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Damanik R, Effendy E, Surya Husada M. The relation of gene polymorphism interferon gamma+874 a/t and schizophrenia occurred in batak ethnicity. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(A):70–5.
- [2]. Mascio A, Stewart R, Botelle R, Williams M, Mirza L, Patel R, et al. Cognitive Impairments in Schizophrenia: A Study in a Large Clinical Sample Using Natural Language Processing. *Front Digit Heal* [Internet]. 2021 Jul 15;3. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fdgt.2021.711941/full>
- [3]. WHO. Schizophrenia [Internet]. WHO. 2022 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- [4]. Orrico-Sánchez A, López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Sanfélix-Gimeno G, Diéz-Domingo J. Epidemiology of schizophrenia and its management over 8-years period using real-world data in Spain. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):1–9.
- [5]. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull* [Internet]. 2018 Oct 17;44(6):1195–203. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/44/6/1195/4995547>
- [6]. Dhakal A, Bobrin BD. Cognitive Deficits [Internet]. *StatPearls*. 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11461709>
- [7]. Stainton A, Chisholm K, Griffiths SL, Kambeitz-Ilankovic L, Wenzel J, Bonivento C, et al. Prevalence of cognitive impairments and strengths in the early course of psychosis and depression. *Psychol Med* [Internet]. 2023 Oct;53(13):5945–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37409883>
- [8]. Smith M. Cognitive dysfunction in

- schizophrenia: The overlooked factor. *J Neuropsych Clin Neurosci*. 2016;28(3):244–52.
- [9]. Kahn R. Neurobiology of cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2017;43(5):927–32.
- [10]. Green M. Brain-Derived Neurotrophic Factor and schizophrenia: Genetics, neurobiology, and cognitive deficits. *Prog Neurobiol*. 2018;168:37–49.
- [11]. Buckley P. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;199:58–64.
- [12]. Binder D. Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors*. 2018;33(5):249–63.
- [13]. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci [Internet]*. 2015;6:1164–78. Available from: <http://www.termidia.pl/doi/10.5114/aoms.2015.56342>
- [14]. Weickert CS. BDNF levels in schizophrenia: A longitudinal and cross-sectional study. *Schizophr Res*. 2015;162(1–3):24–9.
- [15]. Philip H.C. Neurotrophins and their role in schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2018;328:30–40.
- [16]. Lee R. Exercise-induced increase in BDNF levels in schizophrenia patients: A clinical trial. *J Psychiatr Res*. 2020;123:120–6.
- [17]. Zhang X. Cognitive dysfunction in schizophrenia and its relationship with BDNF: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:312–24.
- [18]. Brown JW. The role of BDNF in cognition: Evidence from schizophrenia studies. *Neurosci Lett*. 2020;714:134–56.
- [19]. Kim D. Antipsychotics and their effects on BDNF in the treatment of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(5):441–51.
- [20]. Green M. The relationship between neurotrophins and cognitive function in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2019;10(57).
- [21]. Nguyen A. Non-pharmacological approaches to increase BDNF levels in schizophrenia patients. *Psychopharmacol Bull*. 2020;50(3):28–33.
- [22]. Lim S. BDNF-mediated synaptic plasticity and its relationship to cognitive impairments in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(2):56–67.
- [23]. Koshiyama D. Low serum BDNF levels predict cognitive impairments in schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2018;259:432–8.
- [24]. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci [Internet]*. 2019 Sep 30;21(3):227–37. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey>
- [25]. Müller SM, Schiebener J, Brand M, Liebherr M. Decision-making, cognitive functions, impulsivity, and media multitasking expectancies in high versus low media multitaskers. *Cogn Process [Internet]*. 2021 Nov 28;22(4):593–607. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10339-021-01029-2>
- [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 [Internet]*. 2019 Aug 7;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2019.00363/full>
- [27]. Di Carlo P, Punzi G, Ursini G. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia. *Psychiatr Genet [Internet]*. 2019 Oct;29(5):200–10. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/YPG.0000000000000237>
- [28]. Yang Y, Liu Y, Wang G, Hei G, Wang X, Li R, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive impairments in first-episode and chronic schizophrenia. *Psychiatry Res [Internet]*. 2019 Mar;273(August 2018):528–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178118315555>
- [29]. Man L, Lv X, Du XD, Yin G, Zhu X, Zhang Y, et al. Cognitive impairments and low BDNF serum levels in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Psychiatry Res [Internet]*. 2018 May;263:1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.034>
- [30]. Resti Rahmadika Akbar, R. R. A., Dian Ayu Hamama Pitra, D. A. H. P., Mutiara Annisa, M. A., & Debie Anggraini, D. A. (2020). HUBUNGAN TINGKAT KEMANDIRIAN DAN GANGGUAN KOGNITIF PADA LANSIA (Dokumen). *Jurnal Human Care*, 5(3).
- [31]. Dita Hasni, D. H., Bayu Eka Surya, E. S. B., Mutiara Annisa, M. A., & Debie Anggraini, D. A. (2023). Overview of prolactin levels in patients with schizophrenia during antipsychotic therapy at HB. Saanin Mental Hospital Padang, Indonesia. *Bali Medical Journal*, 12(1).
- [32]. Khairunnisa, H., Nanda, F., & Anggraini, D. (2024). LITERATURE REVIEW: DAMPAK PENGGUNAAN MEDIA SOSIAL TERHADAP KESEHATAN MENTAL REMAJA. *Nusantara Hasana Journal*, 4(1), 90–102.