HJK HOLISTIK JURNAL KESEHATAN
ISSN 1978-3337 (Print)
ISSN 2620-7478 (Online)
DOI: 10.33024

Nomor: 79/E/KPT/2023

INFORMASI ARTIKEL
Received: June, 24, 2026
Revised: August, 27, 2026
Available online: August, 31, 2026
at: https://e-jurnal.iphorr.com/index.php/hjk

Peran *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dalam patogenesis depresi dan potensi target terapi: Sebuah telaah literatur

Theofilus Aswadi*, Zen Hafy, Ziske Maritska

Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Korespondensi penulis: Theofilus Aswadi. *Email: theofilus@uigm.ac.id

Abstract

Background: Depression is a mental disorder associated with a substantial global burden in terms of both morbidity and mortality, with its prevalence continuing to rise over recent decades. The limited efficacy of conventional antidepressant therapies suggests that neurotransmitter-based approaches have not fully elucidated the pathogenesis of depression. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serves as a critical mediator in the regulation of neuroplasticity and neural circuit integrity.
Purpose: To examine the role of BDNF in the pathogenesis of depression and its potential as a therapeutic target.
Method: This literature review was conducted through a systematic search of the PubMed and Google Scholar databases between March and May 2026, restricted to publications within the past ten years. Search terms encompassed the role of BDNF in the pathogenesis of depression and its relationship to antidepressant treatment response. Articles meeting the inclusion criteria were analyzed using a narrative approach.
Results: Depression is a multifactorial disorder involving complex interactions among neurotransmitter dysfunction, hypothalamic–pituitary–adrenal axis activation, neuroinflammatory processes, and impaired neuroplasticity. BDNF serves as a convergence point for these diverse mechanisms through its regulation of neurogenesis, synaptic plasticity, and neuronal survival, primarily via TrkB signaling pathways. Reduced BDNF expression contributes to neuronal atrophy and brain circuit dysfunction in depression, whereas elevated BDNF levels are associated with favorable antidepressant treatment responses. Both pharmacological and non-pharmacological interventions have been demonstrated to upregulate BDNF expression, reflecting the restoration of neuroplastic function. Furthermore, BDNF holds promise as a biomarker and therapeutic target, although its clinical utility remains constrained by biological variability and methodological challenges.
Conclusion: BDNF represents a key mediator in the pathogenesis of depression and a promising target for mechanism-based therapeutic strategies. Approaches centered on modulating neuroplasticity through the BDNF system may enhance the effectiveness of depression management in the future, though further research is warranted to support clinical implementation.

Keywords: Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF); Depression; Pathogenesis; Therapy.

PENDAHULUAN

Depresi merupakan salah satu gangguan mental dengan kontribusi terbesar terhadap beban penyakit global, baik dalam hal morbiditas maupun mortalitas. *Global Burden of Disease* pada tahun 2021, menunjukkan bahwa terdapat 332 juta kasus depresi di seluruh dunia, salah satu penyumbang terbesar *disability-adjusted life years* (DALYs). Prevalensi kasus depresi mengalami peningkatan seiring pertumbuhan populasi dan perubahan faktor risiko biopsikososial, seperti kenaikan biaya hidup dan pandemi Covid-19. Peningkatan jumlah kasus depresi tersebut memosisikan gangguan kesehatan mental ini sebagai tantangan kesehatan masyarakat dengan dampak yang tidak hanya terbatas pada

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3678

kualitas hidup perseorangan, namun juga pada produktivitas secara ekonomi dan kemampuan sistem kesehatan (Lee et al., 2025).

Sebagai penyakit kronis dengan dampak luas dan beban penyakit yang makin meningkat, pasien idealnya memerlukan terapi yang efektif dan mampu memberikan perbaikan segera dengan efek samping seminimal mungkin. Meskipun ketersediaan tatalaksana farmakologis sudah jauh lebih maju, efektivitas antidepresan masih terbatas dengan sekitar sepertiga total pasien dikategorikan sebagai *treatment-resistant depression* (TRD) saat pasien tersebut dianggap tidak mencapai remisi yang adekuat (McIntyre et al., 2023).Ketidaksempurnaan respons tersebut dapat disebabkan oleh keterbatasan pendekatan klasik berbasis neurotransmitter dalam menjelaskan patogenesis dan patofisiologi depresi. Salah satu mekanisme lain yang berkaitan dengan depresi adalah neuroplastisitas dan integritas jaringan neural yang dimediasi oleh *protein brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) (Cavaleri et al., 2023).

Sebagai mediator yang menghubungkan stres lingkungan dengan perubahan struktural dan fungsional otak, BDNF berperan dalam regulasi neurogenesis, plastisitas sinaps, dan keberlangsungan hidup neuron. Disfungsi jaras terkait BDNF, terutama di area otak yang relevan dengan regulasi emosi seperti hipokampus dan korteks prefrontal, ditemukan terkait dengan perubahan neuroplastisitas yang mendasari gejala depresi (Zaletel et al., 2017; Xu et al., 2020).

Beberapa penelitian terdahulu menemukan penurunan ekspresi BDNF jaringan dan kadar BDNF serum pada pasien dan model hewan depresi (Navarro et al., 2025). Sementara itu, penelitian pada pasien depresi yang mendapatkan tatalaksana farmakologis dan nonfarmakologis konvensional menemukan bahwa terapi tersebut berkorelasi dengan peningkatan ekspresi BDNF (Solerdelcoll et al., 2024; Ryan et al., 2018). Telaah literatur ini bertujuan untuk mengumpulkan sumber referensi, sehingga dapat memberikan gambaran berbasis bukti ilmiah yang lebih jelas dan termutakhir mengenai peran BDNF dalam patogenesis depresi serta potensinya sebagai target terapi.

METODE

Telaah literatur dilakukan dengan penca
Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

rian di basis data untuk mengidentifikasi literatur ilmiah mengenai peran BDNF dalam patogenesis depresi, peran BDNF dalam terapi antidepresan, serta perkembangan terapi depresi dengan target jaras BDNF. Pencarian dilakukan pada Maret s.d. Mei 2026.

Pada basis data Pubmed, pencarian dilakukan menggunakan kata kunci ((BDNF OR “role of BDNF”) AND Depression) OR ((BDNF OR “role of BDNF”) AND Antidepressant) di basis data Pubmed. Selain itu pencarian juga dilakukan pada GoogleScholar menggunakan kata kunci peran BDNF pada patogenesis depresi serta peran BDNF pada terapi depresi. Pencarian dibatasi untuk literatur selama sepuluh tahun terakhir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Depresi dan Patogenesis Depresi

Depresi atau *major depressive disorder* (MDD) merupakan gangguan mood yang ditandai oleh perasaan sedih persisten, anhedonia, serta gangguan fungsi kognitif dan somatik yang berlangsung minimal dua minggu dan berdampak signifikan terhadap fungsi sosial maupun okupasional. Secara klinis, depresi bersifat heterogen dalam arti memiliki gejala, perjalanan penyakit, serta respons terhadap terapi yang bervariasi antarpasien. Variasi ini mencerminkan kompleksitas mekanisme timbulnya depresi, yang mungkin tidak dapat dijelaskan oleh satu model biologis tunggal. Oleh sebab itu, terdapat beberapa hipotesis mengenai patogenesis depresi, yaitu hipotesis monoamin, neuroendokrin, neuroinflamasi, dan neurotropik atau neuroplastisitas (Cui et al., 2024).

Salah satu model paling awal dalam menjelaskan patogenesis depresi adalah hipotesis monoamin atau serotonin. Model ini menyatakan bahwa depresi disebabkan oleh defisiensi neurotransmiter monoamin, terutama serotonin, norepinefrin, dan dopamin, pada sinaps di sistem saraf pusat. Bukti pendukung hipotesis ini berasal dari efektivitas klinis antidepresan yang meningkatkan ketersediaan neurotransmiter tersebut, seperti *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI) dan *tricyclic antidepressants* (TCA) (Moncrieff et al., 2023).

Hipotesis monoamin, meskipun demikian, memiliki beberapa keterbatasan yang cukup signifikan dalam menjelaskan patofisiologi depresi.

Theofilus Aswadi*, Zen Hafy, Ziske Maritska

Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Korespondensi penulis: Theofilus Aswadi. *Email: theofilus@uigm.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3678

Keterbatasan pertama adalah temuan bahwa peningkatan kadar monoamin terjadi secara cepat setelah pemberian obat sementara perbaikan gejala klinis membutuhkan waktu berminggu-minggu. Selain itu, tidak semua pasien menunjukkan respons terhadap terapi berbasis monoamin (Moncrieff et al., 2023).

Hipotesis neuroendokrin membahas peran disfungsi aksis hipofisis-pituitari-adrenal (HPA) dalam patogenesis depresi. Stres kronis menyebabkan aktivasi berkepanjangan aksis HPA, yang menghasilkan peningkatan kadar kortisol. Paparan kortisol yang tinggi secara kronis dapat mengganggu fungsi hipokampus, menekan neurogenesis, serta menghambat ekspresi BDNF (He et al., 2026). Secara biologis, terdapat hubungan timbal balik antara stres, kortisol, dan neuroplastisitas. Aktivasi aksis HPA yang berkepanjangan tidak hanya memperburuk gejala depresi, tetapi juga mengubah respons otak terhadap stres selanjutnya, menciptakan siklus patologis yang memperkuat gangguan mood (Keller et al., 2016).

Perkembangan penelitian terkini menunjukkan bahwa depresi juga melibatkan aktivasi sistem imun. Hipotesis neuroinflamasi menyatakan bahwa peningkatan sitokin proinflamasi (seperti IL-6, TNF-α, dan CRP) berkontribusi terhadap perubahan neurobiologis yang terkait dengan depresi (Madeeh et al., 2013). Sitokin ini dapat memengaruhi metabolisme neurotransmiter, mengganggu fungsi sinaptik, dan menurunkan ekspresi faktor neurotropik termasuk BDNF (Carniel & da Rocha, 2020). Selain itu, inflamasi kronis dapat mengubah fungsi mikroglia dan meningkatkan stres oksidatif, yang pada akhirnya memperburuk kerusakan neuronal (Sălcudean et al., 2025). Interaksi antara inflamasi dan neuroplastisitas menegaskan bahwa depresi merupakan gangguan sistemik yang melibatkan tidak hanya otak, tetapi juga sistem imun.

Hipotesis neurotropik atau neuroplastisitas muncul sebagai model integratif yang menghubungkan berbagai mekanisme sebelumnya (Trifu et al., 2020). Dalam model ini, penurunan BDNF dianggap sebagai titik konvergensi dari berbagai faktor risiko, termasuk stres, inflamasi, dan gangguan neurotransmitter (Fan et al., 2025). Protein BDNF berfungsi sebagai mediator utama dalam mempertahankan integritas struktur dan fungsi neuron melalui aktivasi reseptor *tropomyosin receptor kinase* B (TrkB) dan jalur sinyal intraseluler yang mengatur keberlangsungan hidup sel dan plastisitas sinaptik (Zhang et al., 2016).

Gangguan pada sistem BDNF–TrkB telah dikaitkan dengan penurunan neurogenesis, disfungsi sinaptik, dan perubahan jaringan neuronal yang khas pada depresi (Caviedes et al., 2017). Selain itu, peningkatan BDNF yang diamati setelah terapi antidepresan menunjukkan bahwa pemulihan fungsi neurotropik merupakan komponen penting dalam mekanisme terapeutik (Cubillos et al., 2022; Mondal &Fatima, 2018).

Mekanisme Molekuler BDNF dalam Patogenesis Depresi

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan salah satu anggota keluarga neurotrofin yang berperan penting dalam perkembangan, plastisitas sinaptik, dan kelangsungan hidup neuron. Secara genetik, BDNF dikodekan oleh gen BDNF yang terletak pada kromosom 11p14.1 pada manusia. Gen ini memiliki struktur kompleks yang terdiri atas banyak promoter alternatif dan setidaknya 9 ekson 5'-non-koding yang disambungkan ke satu ekson 3' pengkode protein. Keragaman promoter ini memungkinkan regulasi ekspresi yang sangat spesifik terhadap jenis sel, waktu perkembangan, dan aktivitas neuronal (Cattaneo et al., 2016).

Protein BDNF disintesis awalnya sebagai pre-pro-BDNF, yang kemudian diproses menjadi pro-BDNF (±32 kDa) dan selanjutnya dipotong menjadi BDNF matang (mature BDNF) (±14 kDa). Pro-BDNF tidak sekadar prekursor, tetapi memiliki fungsi biologis tersendiri yang seringkali berlawanan dengan BDNF matang. Pro-BDNF memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor p75 neurotrophin receptor (p75^NTR^) dan sortilin, yang mengaktivasi jalur pro-apoptotik serta memfasilitasi long-term depression (LTD). Sebaliknya, BDNF matang berikatan terutama dengan reseptor tropomyosin receptor kinase B (TrkB), yang memicu efek neuroprotektif dan plastisitas sinaptik melalui long-term potentiation (LTP) (Kojima et al., 2019; Woo et al., 2005).

Secara molekuler, BDNF bekerja terutama melalui interaksi dengan reseptor TrkB, yang merupakan reseptor tirosin kinase dengan afinitas tinggi. Ikatan BDNF pada TrkB memicu autofosforilasi reseptor dan aktivasi berbagai jalur transduksi sinyal intraseluler, terutama phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt, mitogen-activated protein kinase (MAPK)/ERK, dan phospholipase C-γ (PLC-γ). Jalur-jalur ini berperan dalam mengatur kelangsungan hidup neuron,

Theofilus Aswadi*, Zen Hafy, Ziske Maritska

Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Korespondensi penulis: Theofilus Aswadi. *Email: theofilus@uigm.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3678

pertumbuhan dendrit, serta penguatan konektivitas sinaptik. Dengan demikian, sistem BDNF–TrkB berfungsi sebagai regulator utama homeostasis neuron (Fan et al., 2025; Numakawa & Kajihara, 2026).

Pada kondisi depresi, terjadi downregulasi sistem BDNF–TrkB, yang berdampak pada gangguan aktivasi jalur intraseluler tersebut. Penurunan aktivitas PI3K/Akt mengakibatkan berkurangnya sinyal pro-survival, sehingga meningkatkan kerentanan neuron terhadap apoptosis (Yoshii & Constantine-Paton, 2010). Sementara itu, gangguan jalur MAPK/ERK menyebabkan penurunan transkripsi gen yang terlibat dalam plastisitas sinaptik dan pembentukan memori (Numakawa & Kajihara, 2026). Konsekuensi dari perubahan ini adalah berkurangnya densitas sinaptik serta atrofi neuron, khususnya di hipokampus dan korteks prefrontal, dua area yang memiliki peran sentral dalam regulasi emosi (Zaletel et al., 2017; Xu et al., 2020).

Protein BDNF juga berperan penting dalam proses neurogenesis dewasa, terutama di girus dentata hipokampus. Neurogenesis ini merupakan salah satu mekanisme adaptif terhadap stres dan pengalaman lingkungan. Penurunan kadar BDNF terbukti menghambat proliferasi dan diferensiasi sel progenitor neuron, sehingga mengurangi kapasitas otak untuk melakukan regenerasi dan adaptasi. Gangguan ini berkontribusi terhadap defisit kognitif dan emosional yang khas pada depresi (Cavaleri et al., 2023; Colucci-D'Amato., 2020).

Mekanisme molekuler BDNF dalam depresi juga erat kaitannya dengan respons terhadap stres melalui modulasi aksis HPA. Stres kronis meningkatkan kadar glukokortikoid, yang secara langsung menekan ekspresi BDNF di hipokampus. Penurunan BDNF ini tidak hanya mengganggu neuroplastisitas, tetapi juga memperburuk disfungsi aksis HPA melalui mekanisme feedback loop, sehingga memperpanjang respons stres dan memperdalam gejala depresi. Dengan demikian, BDNF berperan sebagai mediator penting yang menghubungkan stres lingkungan dengan perubahan struktural otak (He et al., 2026; Keller et al., 2016; Flores-Ramos et al., 2024).

Selain jalur TrkB, BDNF juga dapat berinteraksi dengan reseptor p75 neurotrophin receptor (p75NTR), yang memiliki efek yang berlawanan dengan TrkB dalam kondisi tertentu. Aktivasi p75NTR, terutama dalam kondisi defisiensi BDNF matang (mature BDNF), dapat memicu apoptosis dan degenerasi neuron. Ketidakseimbangan antara aktivasi TrkB dan p75NTR ini menjadi salah satu aspek penting dalam patogenesis depresi, karena menentukan arah respons sel saraf terhadap sinyal neurotropik (Lozano-Ureña & Frade, 2023; Mitrovic et al., 2025).

Lebih lanjut, regulasi ekspresi BDNF juga melibatkan mekanisme epigenetik, seperti metilasi DNA dan modifikasi histon. Paparan stres kronis dapat menginduksi perubahan epigenetik yang menekan transkripsi gen BDNF, sehingga mempertahankan kondisi defisit neurotropik dalam jangka panjang. Mekanisme ini membantu menjelaskan mengapa depresi sering bersifat relaps dan kronik, bahkan setelah faktor stres awal telah menghilang (Pathak et al., 2022).

Respon BDNF terhadap Terapi Antidepresan

Dalam kerangka hipotesis neurotropik, efektivitas terapi antidepresan tidak semata-mata ditentukan oleh peningkatan neurotransmiter monoamin, tetapi lebih jauh terkait dengan kemampuan terapi tersebut dalam memulihkan fungsi neuroplastisitas melalui modulasi sistem BDNF–TrkB. Perubahan kadar dan aktivitas BDNF oleh karena itu dapat dipandang sebagai mediator biologis yang menjembatani antara intervensi terapeutik dan perbaikan klinis (Mondal & Fatima, 2018; Castrén & Monteggia, 2021).

Secara farmakologis, berbagai kelas antidepresan, termasuk selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), dan tricyclic antidepressants (TCA), secara konsisten dilaporkan meningkatkan ekspresi BDNF setelah pemberian jangka kronik. Peningkatan ini memerlukan waktu yang lama dan relatif sejalan dengan onset efek klinis obat, sehingga memperkuat hipotesis bahwa perubahan neuroplastisitas merupakan mekanisme hilir dari modulasi monoamin. Meta-analisis menunjukkan bahwa peningkatan kadar BDNF perifer berkorelasi dengan respons terapi, khususnya pada pasien yang mencapai remisi, sedangkan perubahan tersebut tidak ditemukan pada kelompok non-responder (Cavaleri et al., 2023; Cubillos., 2022).

Pada tingkat molekuler, antidepresan memodulasi ekspresi BDNF melalui aktivasi jalur transkripsi yang melibatkan cAMP response element-binding protein (CREB). Peningkatan aktivitas CREB mendorong transkripsi gen BDNF, yang kemudian meningkatkan sinyal melalui reseptor TrkB dan mengaktifkan jalur

Theofilus Aswadi*, Zen Hafy, Ziske Maritska

Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Korespondensi penulis: Theofilus Aswadi. *Email: theofilus@uigm.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3678

downstream, seperti PI3K/Akt dan MAPK/ERK. Aktivasi jalur ini berkontribusi pada peningkatan neurogenesis, pertumbuhan dendrit, serta penguatan konektivitas sinaptik, yang secara kolektif berperan dalam pemulihan fungsi jaringan saraf yang terganggu pada depresi (Matin & Dadkhah, 2024; Tang et al., 2024).

Intervensi nonfarmakologis juga menunjukkan keterkaitan dengan modulasi BDNF, meskipun dengan karakteristik respons yang berbeda. Terapi elektrokonvulsif (ECT), misalnya, merupakan salah satu intervensi dengan efek paling kuat dalam meningkatkan ekspresi BDNF, yang sejalan dengan efektivitas klinisnya pada depresi berat dan resisten terapi (Vanicek et al., 2019). Sementara itu, aktivitas fisik diketahui dapat meningkatkan kadar BDNF, terutama secara akut, melalui mekanisme yang melibatkan peningkatan aliran darah serebral dan aktivasi jalur metabolik neuron (da Cunha et al., 2023; Zarza-Rebollo., 2024; Phillips, 2017).

Potensi BDNF sebagai Biomarker dan Target Terapi

Perkembangan pemahaman mengenai peran *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dalam patogenesis depresi telah mendorong eksplorasi lebih lanjut terhadap potensinya sebagai biomarker klinis sekaligus target terapeutik. Dalam konteks gangguan yang heterogen seperti depresi, kebutuhan akan indikator biologis yang objektif menjadi semakin penting, baik untuk meningkatkan akurasi diagnosis, memprediksi respons terapi, maupun mengarahkan pendekatan personalized medicine. Meskipun demikian, translasi temuan molekuler BDNF ke aplikasi klinis memerlukan evaluasi kritis terhadap konsistensi bukti dan keterbatasan metodologis yang ada (Cattaneo et al., 2016; Erjavec et al., 2020).

Individu dengan depresi memiliki kadar BDNF perifer yang lebih rendah dibandingkan populasi sehat, serta mengalami peningkatan setelah terapi antidepresan. Temuan ini menunjukkan adanya hubungan yang sistematis antara status penyakit dan dinamika kadar BDNF. Terdapat juga indikasi bahwa perubahan kadar BDNF berkorelasi dengan respons klinis, di mana peningkatan kadar lebih sering ditemukan pada pasien yang menunjukkan perbaikan gejala (Schroter et al., 2020; Perkovic et al., 2023).

Terlepas dari korelasi yang kuat antara kadar BDNF dan respons klinis, validitas BDNF sebagai biomarker diagnostik masih terbatas. Variabilitas kadar BDNF perifer yang cukup tinggi antar individu, serta pengaruh faktor eksternal seperti usia, aktivitas fisik, status metabolik, dan komorbiditas, menjadi kendala utama dalam interpretasi klinis. Selain itu, hubungan antara kadar BDNF perifer dan kadar di sistem saraf pusat tidak selalu linear, sehingga menimbulkan pertanyaan mengenai keterwakilan pengukuran darah perifer terhadap proses neurobiologis sentral (Cattaneo et al., 2016; Erjavec et al., 2020).

Potensi BDNF sebagai target terapi didasarkan pada posisinya sebagai regulator utama neuroplastisitas. Berbeda dengan pendekatan terapeutik konvensional yang berfokus pada modulasi neurotransmiter, pendekatan berbasis BDNF bertujuan untuk secara langsung memperbaiki substrat biologis yang mendasari gangguan jaringan neuronal (Fan et al., 2025; Mondal & Fatima, 2018). Bukti eksperimental menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas jalur BDNF–TrkB dapat memperbaiki neurogenesis, meningkatkan konektivitas sinaptik, serta mengembalikan fungsi sirkuit limbik yang terganggu pada depresi (Zhang et al., 2016; Colucci-D'Amato., 2020).

Pendekatan terapeutik yang menargetkan BDNF dapat diklasifikasikan menjadi beberapa strategi. Pendekatan pertama terkait dengan peningkatan ekspresi endogen BDNF melalui intervensi farmakologis, seperti antidepresan konvensional, yang bekerja secara tidak langsung melalui aktivasi jalur transkripsi neuron (Cavaleri et al., 2023). Kemudian dapat dilakukan juga pengembangan agonis reseptor TrkB yang secara langsung menstimulasi jalur sinyal neurotropik (Zhang et al., 2016). Selain itu juga terdapat pendekatan berbasis epigenetik yang bertujuan untuk memodulasi regulasi gen BDNF, seperti yang didemonstrasikan oleh obat golongan rapid-acting antidepressants (RAAD) (Inserra et al., 2024). Kemudian yang terakhir terapi gen yang mencoba meningkatkan ekspresi BDNF secara langsung di sistem saraf pusat, meskipun pendekatan ini masih berada pada tahap eksperimental (Han et al., 2025).

Terdapat tantangan penting dalam pengembangan terapi berbasis BDNF. Salah satu kendala utama adalah sifat pleiotropik BDNF yang memengaruhi berbagai sistem neuron, sehingga meningkatkan risiko efek samping apabila dimodulasi secara tidak spesifik. Selain itu, penetrasi molekul terapeutik ke dalam sistem saraf pusat, khususnya

Theofilus Aswadi*, Zen Hafy, Ziske Maritska

Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Korespondensi penulis: Theofilus Aswadi. *Email: theofilus@uigm.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3678

melintasi sawar darah otak, menjadi hambatan teknis yang signifikan. Kompleksitas jalur sinyal BDNF juga menuntut pendekatan yang presisi agar dapat menghasilkan efek terapeutik tanpa mengganggu keseimbangan fisiologis (Xu et al., 2020; Zhang et al., 2016; Colucci-D'Amato., 2020)

SIMPULAN

Depresi merupakan gangguan kompleks dengan patogenesis multifaktorial yang melibatkan interaksi antara disfungsi neurotransmiter, stres kronis, inflamasi, dan gangguan neuroplastisitas. *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) berperan sebagai mediator kunci yang mengintegrasikan berbagai jalur tersebut. Penurunan aktivitas BDNF berkontribusi terhadap perubahan struktural dan fungsional otak, sementara peningkatannya berkaitan dengan respons terapeutik melalui pemulihan plastisitas neuron. Meskipun memiliki potensi sebagai biomarker dan target terapi, pemanfaatan klinis BDNF masih memerlukan validasi lebih lanjut akibat variabilitas biologis dan keterbatasan metodologis. Pendekatan berbasis BDNF menawarkan perspektif yang menjanjikan dalam pengembangan strategi diagnosis dan terapi depresi yang lebih presisi dan berbasis mekanisme.

DAFTAR PUSTAKA

Carniel, B. P., & da Rocha, N. S. (2021). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *108*, 110151.

Castrén, E., & Monteggia, L. M. (2021). Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action. *Biological Psychiatry, 90*(2), 128–136.

Cattaneo, A., Cattane, N., Begni, V., Pariante, C. M., & Riva, M. A. (2016). The human BDNF gene: Peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Translational Psychiatry, 6*, e958.

Cavaleri, D., Moretti, F., Bartoccetti, A., Mauro, S., Crocamo, C., Carra, G., & Bartoli, F. (2023). The role of BDNF in major depressive disorder, related clinical features, and antidepressant treatment: Insight from meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *149*, 105159.

Caviedes, A., Lafourcade, C., Soto, C., & Wyneken, U. (2017). BDNF/NF-κB signaling in the neurobiology of depression. *Current Pharmaceutical Design, 23*(21), 3154–3163.

Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(20), 7777.

Cubillos, S., Engmann, O., & Brancato, A. (2022). BDNF as a mediator of antidepressant response: Recent advances and lifestyle interactions. *International Journal of Molecular Sciences, 23*(22), 14445.

Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., & Li, B. (2024). Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal transduction and targeted therapy*, *9*(1), 30.

da Cunha, L. L., Feter, N., Alt, R., & Rombaldi, A. J. (2023). Effects of exercise training on inflammatory, neurotrophic and immunological markers and neurotransmitters in people with depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 326*, 73–82.

Erjavec, G. N., Sagud, M., Perkovic, M. N., Svob Strac, D., Konjevod, M., Tudor, L., Uzun, S., & Pivac, N. (2020). Depression: Biological markers and treatment. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry.*

Fan, Y., Luan, X., Wang, X., Li, H., Zhao, H., Li, S., Li, X., & Qiu, Z. (2025). Exploring the association between BDNF related signaling pathways and depression: A literature review. *Brain Research Bulletin, 220*, 111143.

Flores-Ramos, M., Vega-Rosas, A., Palomera-Garfias, N., Saracco-Alvarez, R., & Ramírez-Rodríguez, G. B. (2024). Are BDNF and stress levels related to antidepressant response? *International Journal of Molecular Sciences, 25*(19), 10373.

Theofilus Aswadi*, Zen Hafy, Ziske Maritska

Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Korespondensi penulis: Theofilus Aswadi. *Email: theofilus@uigm.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3678

Han, H., Yao, J., Wu, J., Mao, S., Pan, H., Qv, L., & Li, M. D. (2025). Implications of neurogenesis in depression through BDNF: rodent models, regulatory pathways, gut microbiota, and potential therapy. *Molecular psychiatry*, *30*(9), 4409-4421.

He, M., Shi, Z., Zhan, R., Zhuang, Z., Li, X., & Xue, W. (2026). Network dysregulation in depression: A synthesis of HPA Axis, BDNF signaling, and neurotransmitter interactions across multidimensional systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 174215.

Inserra, A., Campanale, A., Rezai, T., Romualdi, P., & Bhatt, D. (2024). Epigenetic mechanisms of rapid-acting antidepressants. *Translational Psychiatry, 14*, 359.

Keller, J., Gomez, R., Williams, G., Lembke, A., Lazzeroni, L., Murphy, G. M., & Schatzberg, A. F. (2017). HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Molecular psychiatry*, *22*(4), 527-536.

Kojima, M., Matsui, K., & Mizui, T. (2019). BDNF pro-peptide: Physiological mechanisms and implications for depression. *Cell and Tissue Research.*

Lee, E., Jeong, J., Hong, S., Lee, S., Kong, J., Lee, H., & Yon, D. K. (2025). Global burden of depressive disorders, 1990–2021, during the covid-19 pandemic and projections to 2050: A global burden of disease study 2021. *Psychiatry Investigation*, *22*(11), 1277.

Lozano-Ureña, A., & Frade, J. M. (2023). Differential contribution of TrkB and p75NTR to BDNF-dependent self-renewal, proliferation, and differentiation of adult neural stem cells. *Frontiers in Molecular Neuroscience, 16*, 1271820.

Madeeh, H. A., Awais, A. M., Mazhar, N., Umair, M., & Butt, Z. (2013). The fiery landscape of depression: A review of the inflammatory hypothesis. *Pakistan Journal of Medical Sciences, 29*(3), 877–884.

Matin, S., & Dadkhah, M. (2024). BDNF/CREB signaling pathway contribution in depression pathogenesis: A survey on the non-pharmacological therapeutic opportunities for gut microbiota dysbiosis. *Brain research bulletin*, *207*, 110882.

McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Baune, B. T., Berk, M., Demyttenaere, K., Goldberg, J. F., ... & Maj, M. (2023). Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World psychiatry*, *22*(3), 394-412.

Mitrovic, M., Selakovic, D., Jovicic, N., Ljujic, B., & Rosic, G. (2025). BDNF/proBDNF interplay in the mediation of neuronal apoptotic mechanisms in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences, 26*(10), 4926.

Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2023). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular psychiatry*, *28*(8), 3243-3256.

Mondal, A. C., & Fatima, M. (2018). Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: Role of antidepressants treatment. *International Journal of Neuroscience.*

Navarro, M. L., Breum, A. W., Ozenne, B., Nasser, A., Aripaka, S. S., Armand, S., & Knudsen, G. M. (2025). Whole blood BDNF is lower in patients with depression and unchanged by escitalopram in patients and healthy controls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 111470.

Numakawa, T., & Kajihara, R. (2026). Roles of MAPKs, including those activated by BDNF/TrkB, and their contribution in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences, 27*(2), 984.

Pathak, H., Borchert, A., Garaia, S., Burkert, A., & Freng, H. (2022). BDNF exon IV promoter methylation and antidepressant action: A complex interplay. *Clinical Epigenetics, 14*, 187.

Theofilus Aswadi*, Zen Hafy, Ziske Maritska

Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Korespondensi penulis: Theofilus Aswadi. *Email: theofilus@uigm.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3678

Perkovic, M. N., Gredicak, M., Sagud, M., Nedic Erjavec, G., Uzun, S., & Pivac, N. (2023). The association of brain-derived neurotrophic factor with the diagnosis and treatment response in depression. *Expert Review of Molecular Diagnostics, 23*(4), 283–296.

Phillips, C. (2017). Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: Making the neuroplastic connection. *Neural Plasticity, 2017*, Article 7260130.

Ryan, K. M., Dunne, R., & McLoughlin, D. M. (2018). BDNF plasma levels and genotype in depression and the response to electroconvulsive therapy. *Brain stimulation*, *11*(5), 1123-1131.

Sălcudean, A., Bodo, C. R., Popovici, R. A., Cozma, M. M., Păcurar, M., Crăciun, R. E., & Strete, E. G. (2025). Neuroinflammation—a crucial factor in the pathophysiology of depression—a comprehensive review. *Biomolecules*, *15*(4), 502.

Schröter, K., Brum, M., Brunkhorst-Kanaan, N., Tole, F., Ziegler, C., Domschke, K., Reif, A., & Kittel-Schneider, S. (2020). Longitudinal multi-level biomarker analysis of BDNF in major depression and bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.*

Solerdelcoll, M., Baeza, I., & Sugranyes, G. (2024). Assessing risk for bipolar disorder. Comments on``Young people at risk for developing bipolar disorder: Two-year findings from the multicenter prospective, naturalistic Early-BipoLife study"(Martini et al., 2023). *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *81*, 64-65.

Tang, Y., Su, H., Nie, K., Wang, H., Gao, Y., Chen, S., Lu, F., & Dong, H. (2024). Berberine exerts antidepressant effects in vivo and in vitro through the PI3K/AKT/CREB/BDNF signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 170*, 116012.

Trifu, S. C., Trifu, A. C., Aluaş, E., Tătaru, M. A., & Costea, R. V. (2020). Brain changes in depression. *Romanian Journal of Morphology and Embryology, 61*(2), 361–370.

Vanicek, T., Kranz, G. S., Vyssoki, B., Fugger, G., Komorowski, A., Höflich, A., Saumer, G., Milovic, S., Lanzenberger, R., Eckert, A., Kasper, S., & Frey, R. (2019). Acute and subsequent continuation electroconvulsive therapy elevates serum BDNF levels in patients with major depression. *Brain Stimulation.*

Woo, N. H., Teng, H. K., Siao, C. J., Chiaruttini, C., Pang, P. T., Milner, T. A., Hempstead, B. L., & Lu, B. (2005). Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nature Neuroscience, 8*(8), 1069–1077.

Xu, W., Yao, X., Zhao, F., Zhao, H., Cheng, Z., Yang, W., & Li, B. (2020). Changes in hippocampal plasticity in depression and therapeutic approaches influencing these changes. *Neural Plasticity*, *2020*(1), 8861903.

Yoshii, A., & Constantine-Paton, M. (2010). Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Developmental Neurobiology, 70*(5), 304–322.

Zaletel, I., Filipović, D., & Puškaš, N. (2017). Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Reviews in the Neurosciences*, *28*(6), 675-692.

Zarza-Rebollo, J. A., López-Isac, E., Rivera, M., Gómez-Hernández, L., Pérez-Gutiérrez, A. M., & Molina, E. (2024). The relationship between BDNF and physical activity on depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 134*, 111033.

Zhang, J. C., Yao, W., & Hashimoto, K. (2016). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-TrkB signaling in inflammation-related depression and potential therapeutic targets. *Current Neuropharmacology, 14*(7), 721–731.

Theofilus Aswadi*, Zen Hafy, Ziske Maritska

Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Korespondensi penulis: Theofilus Aswadi. *Email: theofilus@uigm.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3678