

PENGARUH KUALITAS TIDUR TERHADAP PERUBAHAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* PADA PASIEN BIPOLAR DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS SEBELAS MARET

Anisa Nindiasari¹, Aris Sudiyanto², Wijaya Kusuma^{3*}

¹PPDS Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

^{2,3}Staf Pengajar Prodi Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

[*Email Korespondensi: littlenindya@gmail.com]

Abstract: *The Effect of Sleep Quality on Changes in Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Patients with Bipolar Disorder at Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret.* Changes in sleep quality, duration, and structure are frequently observed in patients with Bipolar Disorder (BD). Sleep disturbances can increase vulnerability to stress and potentially reduce Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) production. Monitoring BDNF levels may assist in developing targeted therapeutic strategies to address cognitive decline and functional impairment in BD. This study aimed to determine the effect of sleep quality on changes in BDNF levels among patients with Bipolar Disorder at RS UNS Surakarta. This study employed an observational analytic comparative design, comparing a case group and a control group. A total of 60 patients were recruited, from whom the extreme quartiles were selected: the top 25% with the highest BDNF levels as the control group (n = 15) and the bottom 25% with the lowest BDNF levels as the case group (n = 15). Sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), while BDNF levels were measured through blood sampling. Data were analyzed using the independent t-test, Mann-Whitney test, Pearson correlation test, and simple linear regression analysis. The results showed a correlation coefficient (rho) of -0,905 with a p-value = 0.000 (p < 0.05), indicating a very strong and significant relationship between sleep quality and BDNF levels in BD patients. The regression analysis produced a coefficient of -5,52, suggesting that poorer sleep quality was associated with a decrease in BDNF levels by approximately 5,52 ng/mL. In conclusion, there is a significant effect of sleep quality on changes in BDNF levels among patients with Bipolar Disorder.

Keywords: *Sleep quality, BDNF, Bipolar*

Abstrak: Pengaruh Kualitas Tidur terhadap Perubahan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* pada Pasien Bipolar di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret. Perubahan kualitas, durasi, dan struktur tidur sering diamati pada pasien dengan *Bipolar Disorder* (BD). Gangguan tidur dapat meningkatkan kerentanan terhadap stres yang berpotensi menurunkan produksi *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Pemantauan kadar BDNF sebagai biomarker dapat membantu perancangan intervensi terapeutik yang lebih spesifik dan individual untuk mengatasi penurunan kognitif dan gangguan fungsional yang terkait dengan BD. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kualitas tidur terhadap perubahan kadar BDNF pada pasien dengan Bipolar Disorder di RS UNS Surakarta. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik komparatif yang membandingkan antara kelompok kasus dan kelompok kontrol. Sebanyak 60 sampel didapatkan dan diambil sebagai subjek penelitian yaitu kelompok dengan 25% kadar BDNF tertinggi sebagai kelompok kontrol (n=15) dan kelompok dengan kadar BDNF terendah sebagai kelompok kasus (n=15). Kualitas tidur diukur menggunakan *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), sedangkan kadar BDNF diukur melalui prosedur pengambilan darah. Analisis data dilakukan menggunakan *independent t-test* dan *Mann-Whitney test*, uji

korelasi Pearson, serta analisis regresi linier sederhana. Hasil penelitian menunjukkan nilai koefisien korelasi (ρ) sebesar $-0,905$ dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), yang menunjukkan adanya hubungan sangat kuat dan signifikan antara kualitas tidur dengan kadar BDNF pada pasien BD. Analisis regresi linier sederhana menghasilkan nilai koefisien regresi sebesar $-5,52$, yang menunjukkan bahwa pasien BD dengan kualitas tidur buruk berpotensi mengalami penurunan kadar BDNF sebesar sekitar $5,52$ ng/mL. Kesimpulannya, terdapat pengaruh yang signifikan antara kualitas tidur terhadap perubahan kadar BDNF pada pasien dengan Bipolar Disorder.

Kata Kunci: Kualitas tidur, BDNF, Bipolar.

PENDAHULUAN

Di dalam *International Classification of Diseases-10* (ICD-10), Gangguan Bipolar atau *Bipolar Disorder* (BD) didefinisikan sebagai suatu kondisi medis yang ditandai dengan dua atau lebih episode gangguan signifikan pada *mood* dan tingkat aktivitas, yang terdiri dari beberapa kondisi suasana hati yang meningkat, peningkatan energi dan aktivitas (hipomania atau mania), dan episode depresi terjadi *mood* yang menurun disertai penurunan energi dan aktivitas (Hasan dan Junardi, 2020). BD sendiri memengaruhi sekitar 2% dari populasi umum, dengan gejala awal yang khas sebelum usia 30 tahun. Pasien umumnya mendapatkan perhatian klinis hanya beberapa tahun setelah timbulnya penyakit, dengan penundaan 6-10 tahun untuk mendapatkan diagnosis yang benar (Benedetti *et al.*, 2020).

BD merupakan gangguan *mood* kronis, parah, dan berulang yang juga dapat memengaruhi kinerja kognitif dan ritme sirkadian bagi yang mengidapnya. Gangguan tidur sering dikaitkan dengan beberapa episode Bipolar, misalnya pada kondisi mania atau hipomania ditandai dengan penurunan kebutuhan tidur, sedangkan depresi ditandai dengan hipersomnia atau insomnia, serta episode campuran yang menunjukkan kedua ciri tersebut (APA, 2013). Gangguan tidur sering kali mendahului timbulnya BD dan dianggap sebagai gejala prodromal pada pasien yang berisiko (Pancheri *et al.*, 2019), yang dapat memengaruhi perjalanan penyakit, kualitas hidup, fungsi, berat gejala, dan hasil pengobatan secara keseluruhan, serta penurunan harapan hidup 8-12 tahun (Bradley *et al.*, 2017; Santiago, *et al.*, 2020; Petersen *et al.*,

2021).

Beberapa bukti telah menunjukkan bahwa patogenesis BD adalah gangguan perkembangan saraf dan gangguan neuroplastisitas dengan perubahan neuroprogresif yang diamati selama gangguan Bipolar. Pada beberapa penelitian, kadar *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) telah dieksplorasi pada banyak pasien BD dan sangat disarankan sebagai *biomarker* potensial yang terkait dengan perannya dalam perkembangan saraf dan aktivitas penyakit Bipolar. Dua meta-analisis terbaru termasuk masing-masing 53 penelitian dan 52 penelitian, menemukan bahwa pasien dengan BD cenderung memiliki kadar BDNF yang lebih rendah selama baik episode depresi maupun manik. Sebaliknya apabila dalam keadaan eutimik, kadar BDNF kembali normal (Petersen *et al.*, 2021).

BDNF merupakan neurotropin yang banyak terdapat di sistem saraf pusat dan memainkan peran sentral dalam memicu pertumbuhan, diferensiasi dan kelangsungan hidup neuron (Schmitt *et al.*, 2016; Petersen, *et al.*, 2021; Junior *et al.*, 2021). Lebih jauh lagi, BDNF juga memengaruhi plastisitas neuron otak yang terlibat dalam model memori dan pembelajaran seluler. Oleh karena itu, kadar BDNF yang lebih rendah dapat mengakibatkan berkurangnya aktivitas saraf, hilangnya plastisitas normal, dan kerusakan pada neuron di otak (Petersen, *et al.*, 2021). Kadar BDNF yang lebih rendah secara signifikan berkorelasi dengan gejala klinis Bipolar yang lebih berat (Lee *et al.*, 2021). Di samping itu, pengobatan farmakologis untuk gangguan Bipolar kemudian dikaitkan dengan peningkatan ekspresi BDNF, dimana hal ini menunjukkan

bahwa protein ini juga terkait dengan stabilisasi *mood* (Kennedy *et al.*, 2021).

Hubungan antara kualitas tidur dan tingkat BDNF sangat kompleks (Junior *et al.*, 2021). Perubahan kualitas, durasi, dan struktur tidur sering diamati pada pasien dengan gangguan *mood*. Dengan kata lain, perubahan kualitas tidur dapat memengaruhi kesehatan mental, karena gangguan tidur biasanya diikuti dengan peningkatan kerentanan terhadap stres yang dapat menurunkan produksi BDNF. Begitu juga sebaliknya, tingkat stres yang tinggi dapat mengganggu kualitas tidur seseorang (Monteiro *et al.*, 2017). Meskipun hubungan dua arah antara kualitas tidur, stres, dan BDNF telah banyak dilaporkan, bukti empiris yang secara spesifik mengevaluasi peran kualitas tidur sebagai determinan biologis terhadap kadar BDNF pada populasi klinis tertentu masih terbatas, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memperjelas mekanisme dan konteks hubungan tersebut.

Penemuan BDNF sebagai biomarker potensial dalam praktik psikiatri klinis telah membuka wawasan baru dalam pengembangan tatalaksana yang lebih individual dan berbasis biologis pada BD, khususnya terkait penurunan fungsi kognitif dan gangguan fungsional (Mora *et al.*, 2019). Pemantauan kadar BDNF memberikan informasi tambahan mengenai kondisi neuroplastisitas yang berperan penting dalam perjalanan penyakit dan respons terhadap terapi, sehingga relevan untuk digunakan sebagai indikator biologis pendukung dalam konteks klinis BD. Sejalan dengan hal tersebut, kualitas tidur dipandang sebagai salah satu target terapeutik yang dapat dimodifikasi dalam tatalaksana BD, mengingat perannya dalam regulasi stres dan fungsi neurobiologis.

Meskipun hubungan antara kualitas tidur dan kadar BDNF telah dilaporkan dalam berbagai penelitian internasional, hingga saat ini masih sangat terbatas studi yang mengevaluasi hubungan tersebut pada populasi BD di Indonesia. Selain itu, belum ditemukan penelitian yang secara khusus mengkaji pengaruh kualitas tidur terhadap kadar

BDNF pada pasien BD di RS Universitas Sebelas Maret (RS UNS) Surakarta, sehingga karakteristik lokal, konteks layanan kesehatan, serta faktor budaya belum terakomodasi dalam bukti ilmiah yang ada. Penelitian sebelumnya juga cenderung berfokus pada perbandingan kadar BDNF antar fase *mood* atau respons farmakoterapi, sementara pendekatan yang menempatkan kualitas tidur sebagai faktor determinan biologis terhadap kadar BDNF masih relatif jarang dilakukan, khususnya pada setting klinis rumah sakit pendidikan. Berdasarkan kesenjangan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kualitas tidur terhadap kadar BDNF pada pasien BD di RS Universitas Sebelas Maret Surakarta, sebagai upaya memperkuat dasar ilmiah penggunaan BDNF dan kualitas tidur dalam tatalaksana klinis BD yang lebih komprehensif dan kontekstual.

METODE

Penelitian ini bersifat observasional analitik komparatif dengan pendekatan retrospektif, dimana kelompok kasus dan kelompok kontrol dikelompokkan berdasarkan kadar BDNF. Subjek penelitian berasal dari populasi pasien BD yang menjalani perawatan rawat jalan di Poli Psikiatri RS Universitas Sebelas Maret (RS UNS) Surakarta pada periode bulan Januari 2024. Seluruh subjek berasal dari satu populasi klinis yang sama dan tidak diberikan intervensi apa pun oleh peneliti.

Sampel penelitian diperoleh menggunakan metode *purposive sampling*. Seluruh pasien BD yang datang berobat jalan pada periode penelitian, kemudian dilakukan restriksi sampel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi meliputi: (1) pasien dengan diagnosis *bipolar disorder* yang telah didiagnosis oleh Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa, (2) usia 18-59 tahun, (3) menjalani perawatan rawat jalan secara rutin, (4) setuju dan bersedia mengikuti penelitian dengan memberikan *informed consent*, dan (5)

mampu mengerti dan dapat berbahasa Indonesia. Kriteria eksklusi meliputi: (1) memiliki riwayat medis serius yang memengaruhi fungsi otak atau kognitif seperti Alzheimer, penyakit Parkinson, penyakit autoimun, imunodefisiensi, tumor otak, dan lain-lain, dan (2) pasien dalam penyalahgunaan zat.

Dari seluruh pasien BD yang memenuhi kriteria, diperoleh 60 subjek penelitian. Subjek kemudian dikelompokkan berdasarkan distribusi kadar BDNF menjadi dua kelompok perbandingan, yaitu kelompok dengan kadar BDNF tinggi (kuartil atas 25%) dan kelompok dengan kadar BDNF rendah (kuartil bawah 25%). Pemilihan kuartil ekstrem dilakukan untuk meningkatkan kontras biologis antarkelompok, sehingga perbedaan kualitas tidur yang berkaitan dengan kadar BDNF dapat terdeteksi secara lebih jelas.

Kualitas tidur diukur menggunakan *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*, sedangkan kadar *BDNF* diperoleh melalui pemeriksaan darah dengan prosedur standar laboratorium. Untuk mengendalikan potensi variabel perancu, data terkait jenis kelamin, durasi sakit, fase/episode *mood* saat pemeriksaan, serta jenis terapi farmakologis yang digunakan dicatat dan dipertimbangkan dalam analisis statistik. Subjek dengan kondisi

komorbid atau terapi yang berpotensi menjadi *confounder* utama telah dieliminasi melalui kriteria eksklusi.

Analisis data diawali dengan uji normalitas. Apabila data terdistribusi normal, analisis komparatif dilakukan menggunakan uji *t* independen, sedangkan bila data tidak terdistribusi normal digunakan uji *Mann-Whitney*. Hubungan antara kualitas tidur dan kadar *BDNF* dianalisis menggunakan uji korelasi Pearson untuk menilai keeratan hubungan, serta uji regresi linier sederhana untuk mengevaluasi besarnya pengaruh kualitas tidur terhadap variasi kadar *BDNF*. Hasil analisis dinyatakan bermakna secara statistik apabila nilai $p < 0,05$ dengan *confidence interval (CI)* 95% ($\alpha = 0,05$).

Penelitian ini telah lolos kaji etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi dengan nomor 1.230/ VII/ HREC/2023. Berdasarkan tabel 1, didapatkan usia rata-rata kelompok kontrol adalah $26,80 \pm 5,57$ dan kelompok kasus sebesar $24,47 \pm 5,74$ dengan nilai $p=0.268$. Baik pada kelompok kontrol dan kasus didapatkan mayoritas responden berjenis kelamin perempuan (66,7% dan 80,0%), belum menikah (80,0%), berpendidikan SMA (53,3% dan 46,7%), dan lama pengobatan ($20,93 \pm 7,45$ dan $26,53 \pm 10,93$).

HASIL

A. Karakteristik Responden Penelitian

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik Subjek	Kelompok		<i>p-value</i>
	Kontrol	Kasus	
Usia (Mean±SD)	26,80±5.57	24,47±5.74	0,268
Jenis Kelamin			0.341
Laki-laki	5 (33.3%)	3 (20.0%)	
Perempuan	10 (66.7%)	12 (80.0%)	
Status Perkawinan			0,549
Belum menikah	12 (80.0%)	12 (80.0%)	
Sudah menikah	2 (13.3%)	3 (20.0%)	
Janda/duda	1 (6.7%)	0 (0.0%)	
Agama			0,099
Islam	11 (73.3%)	15 (100%)	
Kristen	3 (20.0%)	0 (0,0%)	
Katolik	1 (6.7%)	0 (0,0%)	
Pendidikan			0.931

SMP	1 (6.7%)	1 (6.7%)	
SMA	8 (53.3%)	7 (46.7%)	
Sarjana	6 (40.0%)	7 (46.7%)	
Pekerjaan			0,136
Tidak bekerja	4 (26,7%)	8 (53.3%)	
Bekerja	11 (73.3%)	7 (46.7%)	
Penghasilan			0,341
Tidak berpenghasilan	4 (26,7%)	7 (46,7%)	
1-5 juta	10 (66.7%)	6 (40.0%)	
5-10 juta	1 (6.7%)	2 (13.3%)	
Status Tinggal			0,464
Sendiri	8 (53.3%)	6 (40.0%)	
Keluarga	7 (46.7%)	9 (60.0%)	
Lama Pengobatan	20.93±7,45	26,53±10,93	0,112
Terapi			0,343
APG II + AD	1 (6.7%)	2 (13.3%)	
APG II + MS	6 (40.0%)	3 (20.0%)	
APG II + AD + AS	4 (26,7%)	3 (20.0%)	
APG II + MS + AD	1 (6.7%)	0 (0.0%)	
MS	1 (6.7%)	0 (0.0%)	
MS + AS	2 (13,3%)	5 (33.3%)	
MS + AD	0 (0.0%)	2 (13.3%)	
Instrumen			
YMRS	12.87 ±9.79	13.60 ±11.08	0.771
BDI-II	24.20 ±15.79	23.40 ±10.01	0.755
PSQI	16.33 ±1.63	15 ±1.69	0.041*
Episode			0.256
Depresif	8 (53.3%)	11 (73.3%)	
Mania	4 (26.7%)	7 (46.7%)	

Tabel 2. Uji Normalitas Data Variabel Penelitian

Variabel	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	p-value
BDNF	0,974	30	0.668
Kualitas Tidur (PSQI)	0,911	30	0.016

Berdasarkan uji normalitas di atas menunjukkan bahwa nilai p-value pada variabel BDNF sebesar 0,668 yaitu $p > 0.05$ yang berarti data berdistribusi normal sehingga menggunakan uji T

independen. Sedangkan pada variabel PSQI didapatkan nilai $p = 0,016$ ($p < 0.05$) yang berarti data tidak berdistribusi normal sehingga menggunakan uji non parametrik yaitu uji Mann-Whitney.

Tabel 3. Tabel Uji Komparatif

Variabel	Kelompok		p-value
	Kontrol	Kasus	
PSQI	15,00±1,69	16,33±1,63	0,042*
BDNF	40,13±10,80	30,76±10,19	0,021**

Keterangan: *Signifikan *Mann-Whitney Test*

**Signifikan *Independent T-Test*

Pada tabel 3 di atas didapatkan nilai *mean* PSQI pada kelompok kontrol sebesar 15,00±1,69 dan nilai *mean* PSQI kelompok kasus sebesar 16,33±1,63 dengan p-value 0.042 ($p < 0.05$) yang berarti ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok kasus pada kualitas tidur pada pasien dengan diagnosa Bipolar.

Sedangkan nilai *mean* BDNF pada kelompok kontrol yaitu sebesar 40,13±10,80 ng/mL dan pada kelompok kasus yaitu sebesar 30,76±10,19 ng/mL dengan nilai $p = 0.021$ ($p < 0.05$) yang berarti ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok kasus.

Tabel 4. Hubungan Antara Kualitas Tidur (PSQI) dengan Kadar BDNF

Hubungan Antar Variabel	Koefisien Korelasi (rho)	Nilai P	Kekuatan Hubungan
Kualitas Tidur dengan Kadar BDNF	-0,905	0,000*	Sangat Kuat

Keterangan: *Signifikan.

Berdasarkan uji korelasi pada tabel 10 di atas didapatkan koefisien korelasi (rho) sebesar -0,905 dengan nilai $p = 0.000$ ($p < 0.05$) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kualitas tidur (PSQI) dengan kadar BDNF pada pasien dengan diagnosa *Bipolar*

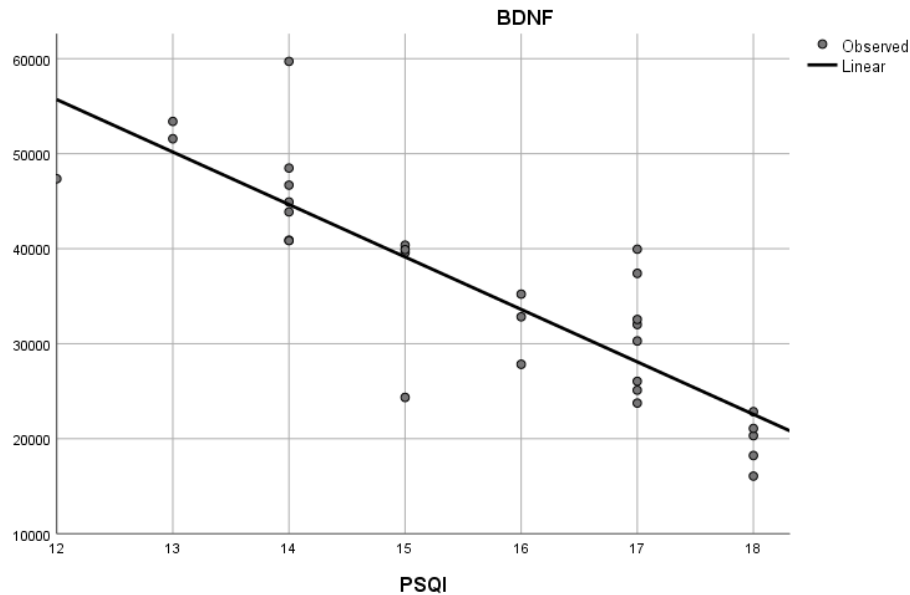
Disorder dengan kekuatan hubungan yang sangat kuat. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan linier dimana semakin tinggi skor PSQI (semakin buruk kualitas tidur) maka kadar BDNF pada pasien dengan BD akan semakin menurun.

Tabel 5. Uji Analisis Regresi

Variabel	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients Beta	t	P	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	121966,95	9805,64		12.44	.000	101881.02	142052.91
PSQI	-5,52	622,07	-.859	-8.88	.000	-6796.82	-4248.30

Hasil uji analisis regresi linier sederhana menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan antara kualitas tidur terhadap perubahan BDNF pada pasien dengan diagnosa *Bipolar Disorder* ($p=0.000/ p<0.05$). Nilai koefisien regresi yang negatif/ minus yaitu

sebesar -5,52 menunjukkan bahwa pasien BD yang mempunyai kualitas tidur buruk maka kadar BDNF berpotensi mengalami penurunan sebesar 5,52 ng/mL. Ilustrasi penurunan kadar BDNF yang dipengaruhi oleh kualitas tidur dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Analisis Regresi Linear Sederhana

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa kualitas tidur memiliki hubungan yang sangat kuat dengan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) pada pasien *bipolar disorder* (BD). Secara khusus, skor *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) yang lebih tinggi (yang mencerminkan kualitas tidur yang lebih buruk) berkorelasi signifikan dengan kadar BDNF yang lebih rendah ($\rho = -0,905; p < 0,001$). Selain itu, analisis regresi menunjukkan bahwa pasien BD dengan kualitas tidur buruk (skor PSQI > 5) berpotensi mengalami penurunan kadar BDNF sebesar 5,52 ng/mL. Temuan ini menegaskan bahwa kualitas tidur merupakan faktor biologis yang relevan dalam variasi kadar BDNF pada pasien BD. Hal ini sejalan dengan studi oleh Giacobbo *et al.* (2019) yang menjelaskan peran BDNF kini mendapat lebih banyak perhatian dalam penelitian gangguan *mood* dibandingkan

neurotrophin lainnya karena peran penting BDNF dalam mengatur pelepasan serotonin, glutamat, dan GABA.

Kekuatan korelasi yang sangat tinggi dalam penelitian ini relatif lebih besar dibandingkan sebagian besar penelitian sebelumnya. Namun, arah dan makna hubungan tersebut sejalan dengan laporan Junior *et al.* (2021) dan Lee *et al.* (2021) yang menunjukkan bahwa gangguan tidur berkaitan erat dengan penurunan kadar BDNF pada gangguan *mood*. Korelasi yang sangat kuat pada penelitian ini kemungkinan dipengaruhi oleh penggunaan kelompok ekstrem (kuartil atas dan bawah kadar BDNF), yang meningkatkan kontras biologis antar kelompok, serta homogenitas populasi klinis yang berasal dari satu pusat layanan kesehatan.

Penelitian oleh Kapczinski *et al.* (2009) juga menunjukkan BDNF perifer dapat digunakan sebagai biomarker

staging gangguan dalam psikiatri (terutama BD) yang mampu menangkap proses neuroprogresi pada BD. Terdapat hipotesis bahwa sistem saraf pusat mengalami reorganisasi secara patologis selama perjalanan penyakit mental yang parah, mengakibatkan perubahan yang bertahan bahkan selama episode eutimik, dan gagasan ini merupakan gagasan inti pendukung konseptualisasi dari model *staging* pada BD. Penurunan kadar BDNF serum dapat membedakan tahap akhir BD dengan tahap awal BD (yaitu masing-masing lebih dari 10 tahun dan kurang dari 3 tahun setelah timbulnya penyakit) dengan sensitivitas 100%, spesifisitas 89%, dan akurasi keseluruhan 0,95 (Kapczinski *et al.*, 2009). Lebih jauh lagi, BDNF bahkan bertindak sebagai imunomodulator di perifer. Tampaknya ada komunikasi dua arah antara sistem imun dan regulator neuroplastisitas. Penelitian praklinis baru-baru ini telah mengidentifikasi BDNF yang berasal dari mikroglia sebagai kontributor utama fosforilasi neuronal *tropomyosin-receptor-kinase-B* (TrkB) dan perubahan yang terjadi pada sinaps. Pelepasan BDNF matur (mBDNF) akan berikatan dengan reseptor TrkB yang selanjutnya dapat memediasi neuroplastisitas dan ketahanan neuron (Giacobbo *et al.*, 2019). Perubahan tingkat BDNF, ketidak-seimbangan antara pro-BDNF dan m-BDNF, dan defisit sinyal BDNF berhubungan dengan patogenesis berbagai gangguan neurologis dan kejiwaan, termasuk gangguan depresi, skizofrenia, dan gangguan bipolar. Penelitian yang meneliti jaringan otak postmortem dari individu yang didiagnosis dengan gangguan bipolar (BD) mengungkapkan penurunan kadar BDNF di hipokampus dan korteks prefrontal, area yang terkait dengan pemrosesan memori (Shkundin *et al.*, 2023). Penurunan ekspresi BDNF tidak hanya memainkan peran penting dalam neuroplastisitas, proses perkembangan, dan rekonstruksi tetapi juga berkaitan dengan patofisiologi BD (Chiou dan Huang, 2019).

Menurut *American Psychiatric Association* (2013), BD merupakan gangguan *mood* kronis, parah, dan

berulang yang juga dapat memengaruhi kinerja kognitif dan ritme sirkadian. Gangguan tidur sering kali mendahului timbulnya BD dan dianggap sebagai gejala prodromal pada pasien yang berisiko (Pancheri *et al.*, 2019), yang dapat memengaruhi perjalanan penyakit, kualitas hidup, fungsi, berat gejala, dan hasil pengobatan secara keseluruhan, serta penurunan harapan hidup 8-12 tahun (Bradley *et al.*, 2017; Santiago, *et al.*, 2020; Petersen *et al.*, 2021). Hal ini sejalan dengan uji pada hasil instrumen PSQI pada penelitian ini dimana didapatkan hasil rerata pada kelompok kasus 16.33 ± 1.63 dan rerata skor PSQI pada kelompok kontrol yaitu 15 ± 1.69 . Kemudian dilakukan uji perbedaan dengan hasil signifikan secara statistik untuk skor PSQI $p=0.036$ ($p<0.05$).

Secara biologis, hubungan antara kualitas tidur dan BDNF dapat dipahami melalui jalur tidur–stres–neuroinflamasi–neuroplastisitas. Gangguan tidur kronis pada BD diketahui meningkatkan aktivasi sistem respons stres, termasuk *hypothalamic–pituitary–adrenal axis*, yang berkontribusi terhadap peningkatan mediator inflamasi. Kondisi stres dan neuroinflamasi ini selanjutnya dapat menurunkan ekspresi dan pelepasan BDNF, yang berperan penting dalam pemeliharaan neuroplastisitas, ketahanan neuron, serta regulasi neurotransmiter seperti serotonin, glutamat, dan GABA (Giacobbo *et al.*, 2019). Dengan demikian, kualitas tidur yang buruk dapat memperburuk disfungsi neurobiologis pada BD melalui penurunan BDNF, sementara perbaikan tidur berpotensi mendukung pemulihan neuroplastisitas.

Gangguan tidur sering dikaitkan dengan beberapa episode Bipolar, misalnya pada kondisi mania atau hipomania ditandai dengan penurunan kebutuhan tidur, sedangkan depresi ditandai dengan hipersomnia atau insomnia, serta episode campuran yang menunjukkan kedua ciri tersebut (*American Psychiatric Association*, 2013). Kadar BDNF telah dieksplorasi pada banyak pasien BD dan sangat disarankan sebagai *biomarker* potensial

yang terkait dengan perannya dalam perkembangan saraf dan aktivitas penyakit BD. Pada beberapa penelitian diketahui bahwa BDNF merupakan neurotropin yang banyak terdapat di sistem saraf pusat dan memainkan peran sentral dalam memicu pertumbuhan, diferensiasi dan kelangsungan hidup neuron (Schmitt *et al.*, 2016; Petersen, *et al.*, 2021; Junior *et al.*, 2021). Kadar BDNF yang lebih rendah dan penurunan ekspresi gen BDNF di nukleus suprachiasmatic secara signifikan berkorelasi dengan gejala gangguan tidur pada Bipolar (Lee *et al.*, 2021). Di samping itu, pengobatan farmakologis untuk gangguan Bipolar kemudian dikaitkan dengan peningkatan ekspresi BDNF, dimana hal ini menunjukkan bahwa protein ini juga terkait dengan stabilisasi *mood* (Kennedy *et al.*, 2021).

Temuan penelitian ini juga konsisten dengan literatur yang menunjukkan bahwa kadar BDNF lebih rendah ditemukan pada episode depresi dan mania dibandingkan fase eutimik, serta berkorelasi dengan tingkat keparahan gejala (Rowland *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2021). Selain itu, peningkatan kadar BDNF setelah terapi farmakologis, *electroconvulsive therapy*, atau *repetitive transcranial magnetic stimulation* mendukung peran BDNF sebagai indikator biologis yang responsif terhadap perubahan kondisi klinis (Fernandes *et al.*, 2015; Shkundin *et al.*, 2023). Sejalan juga dengan penelitian ini, sebuah studi meta-analisis oleh Fernandes dkk (2015) dimana 6 dari 52 studi *cross sectional* dan cohort dari total 6.481 partisipan yang menunjukkan penurunan sedang/ *moderate* kadar BDNF pada pasien BD episode manik, dan penurunan ekstrim pada saat depresi. Dalam penelitian ini juga dikatakan peran BDNF dalam serum dan plasma sebagai biomarker dalam gangguan mental, terutama BD, dimana terdapat hubungan negatif antara kadar BDNF serum dan plasma dengan tingkat keparahan manik dan gejala depresi, artinya semakin tinggi tingkat keparahan gejala manik atau depresi, semakin rendah kadar BDNF. Selain itu kadar BDNF serum pada BD mampu

membedakan subjek manik dan depresi dari subjek eutimik dan kontrol sehat dengan akurasi *moderate* sebesar 0.72 dan 0.76 (Fernandes, *et al.*, 2015).

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, ukuran sampel relatif kecil dan berasal dari satu pusat layanan, sehingga generalisasi hasil belum dapat dilakukan. Kedua, penggunaan kelompok ekstrem (25% kadar BDNF tertinggi dan terendah) dapat meningkatkan kekuatan asosiasi, namun juga berpotensi membatasi representativitas populasi BD secara keseluruhan. Ketiga, jenis dan dosis obat psikiatri yang digunakan subjek tidak dikontrol secara ketat dalam analisis, dimana terapi farmakologis diketahui dapat memengaruhi kadar BDNF. Keempat, desain retrospektif dan observasional analitik komparatif tidak memungkinkan penarikan kesimpulan hubungan kausalitas antara kualitas tidur dan perubahan kadar BDNF.

Terlepas dari keterbatasan tersebut, penelitian ini memiliki implikasi klinis yang penting. Temuan ini menunjukkan bahwa PSQI berpotensi digunakan sebagai alat skrining perilaku yang sederhana dan non-invasif untuk mengidentifikasi pasien BD yang berisiko mengalami penurunan BDNF. Dengan demikian, evaluasi dan intervensi kualitas tidur dapat menjadi bagian integral dari tatalaksana komprehensif BD, baik sebagai pendukung terapi farmakologis maupun sebagai target intervensi psikososial. Penelitian lanjutan dengan desain prospektif dan kontrol variabel perancu yang lebih ketat diperlukan untuk mengonfirmasi peran kualitas tidur sebagai determinan biologis terhadap kadar BDNF dan luaran klinis pada BD.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan antara kualitas tidur dan kadar BDNF pada pasien dengan diagnosis BD. Pasien BD dengan skor PSQI > 5 berpotensi mengalami penurunan kadar BDNF sebesar 5,52 ng/mL, yang mengindikasikan keterkaitan antara gangguan tidur dan

perubahan biomarker neuroplastisitas pada BD.

Temuan ini memiliki implikasi klinis penting, yaitu perlunya perhatian khusus terhadap kualitas tidur sebagai bagian dari tatalaksana komprehensif pasien BD. Penilaian kualitas tidur menggunakan PSQI dapat dipertimbangkan sebagai metode skrining perilaku yang sederhana dan non-invasif untuk mengidentifikasi pasien BD yang berisiko mengalami penurunan kadar BDNF, sehingga intervensi yang tepat dapat dilakukan lebih dini.

Penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan desain longitudinal dengan jumlah sampel yang lebih besar serta pengendalian variabel perancu yang lebih ketat, termasuk jenis dan regimen terapi psikiatri, fase episode *mood*, serta komorbiditas medis. Pendekatan tersebut diperlukan untuk memperkuat inferensi kausalitas dan memperluas pemahaman mengenai peran kualitas tidur terhadap dinamika BDNF dalam perjalanan klinis BD.

DAFTAR PUSTAKA

- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edn. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Benedetti, F., Aggio, V., Pratesi, M.L., Greco, G. and Furlan, R. (2020) 'Neuroinflammation in bipolar depression', *Frontiers in Psychiatry*, 11, p. 71. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00071>
- Bradley, A.J., Webb-Mitchell, R., Hazu, A., Slater, N., Middleton, B. and Gallagher, P. *et al.* (2017) 'Sleep and circadian rhythm disturbance in bipolar disorder', *Psychological Medicine*, 47(9), pp. 1678–1689. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000186>
- Fernandes, B.S., Molendijk, M.L., Köhler, C.A., Soares, J.C., Leite, C.M.G.S. and Machado-Vieira, R. *et al.* (2015) 'Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies', *Bipolar Disorders*, 17(6), pp. 591–603. <https://doi.org/10.1111/bdi.12345>
- Giacobbo, B.L., Doorduyn, J., Klein, H.C., Dierckx, R.A.J.O., Bromberg, E. and de Vries, E.F.J. (2019) 'Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation', *Molecular Neurobiology*, 56(5), pp. 3295–3312. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>
- Junior, J.F.S., Eckeli, A.L., Ribeiro, C.C.C., Batista, R.F.L., Moura da Silva, A.A. and Alves, A.A.M. (2021) 'Influence of excessive daily sleeping and sleep quality on BDNF and NGF serum levels in adolescents', *Sleep*, 44(11), zsab155. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.06.024>
- Jones, G.H., Vecera, C.M., Pinjari, O.F. and Machado-Vieira, R. (2021) 'Inflammatory signaling mechanisms in bipolar disorder', *Journal of Biomedical Science*, 28(1), p. 45. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00742-6>
- Kapczinski, F., Frey, B.N., Kauer-Sant'Anna, M. and Grassi-Oliveira, R. (2009) 'Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in bipolar disorder: staging and neuroprogression', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(7), pp. 984–991. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.05.003>
- Kennedy, K.G., Shahatit, Z., Dimick, M.K., Fiksenbaum, L., Freeman, N. and Zai, C.C. *et al.* (2021) 'Neurostructural correlates of BDNF rs6265 genotype in youth bipolar disorder', *Bipolar Disorders*, 23(8), pp. 833–843. <https://doi.org/10.1111/bdi.13116>
- Lee, B.H., Kim, Y.K., Park, S.H. and Lee, H.J. (2021) 'Decreased plasma BDNF levels are associated with sleep disturbance in bipolar

- disorder', *Journal of Affective Disorders*, 282, pp. 119–125.
- Monteiro, B.C., Monteiro, S., Candida, M., Adler, N., Paes, F. and Nardi, A.E. *et al.* (2017) 'Relationship between brain-derived neurotrophic factor and sleep on depression: a critical review', *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 13, pp. 213–219. <https://doi.org/10.2174/1745017901713010213>
- Pancheri, C., Verdolini, N., Pacchiarotti, I., Samalin, L., Delle Chiaie, R. and Biondi, M. *et al.* (2019) 'Sleep alterations anticipating the onset of bipolar disorder: a systematic review', *European Psychiatry*, 58, pp. 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.02.003>
- Petersen, N.A., Nielsen, M.O., Coello, K., Stanislaus, S., Melbye, S. and Kessing, L.V. *et al.* (2021) 'Brain-derived neurotrophic factor levels in newly diagnosed patients with bipolar disorder', *BJPsych Open*, 7(e55), pp. 1–8. <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.9>
- Porter, G.A. and O'Connor, J.C. (2022) 'Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: pathogenic partners in crime?', *World Journal of Psychiatry*, 12(1), pp. 77–97. <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i1.77>
- Roloff, T., Haussleiter, I., Meister, K. and Juckel, G. (2022) 'Sleep disturbances in the context of neurohormonal dysregulation in patients with bipolar disorder', *International Journal of Bipolar Disorders*, 10, p. 6. <https://doi.org/10.1186/s40345-022-00254-8>
- Rowland, T.A. and Marwaha, S. (2018) 'Epidemiology and risk factors for bipolar disorder', *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(9), pp. 251–269. <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
- Schmitt, K., Holsboer-Trachsler, E. and Eckert, A. (2016) 'BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation', *Annals of Medicine*, 48(1–2), pp. 42–51. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1131327>
- Scaini, G., Valvassori, S.S., Diaz, A.P., Lima, C.N., Benevenuto, D. and Quevedo, J. (2020) 'Neurobiology of bipolar disorders: a review', *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(5), pp. 536–551. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732>
- Shkundin, D., Lisitsyna, A., Salmina, A. and Proshin, A. (2023) 'BDNF signaling and neuroplasticity in bipolar disorder', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), p. 2154.