

**LITERATURE REVIEW:
KORELASI KADAR MALONDIALDEHID PLASMA DENGAN
DEPRESI PADA LANJUT USIA**

Yasril Ananta Zakariya¹, Fakhrurrazy², Fujiati³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat
Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Biokimia & Biomolekuler Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: yasrilananta90@gmail.com

Abstract: *Depression in elderly is different from depression in general, it's a little difficult to recognize because it shows different symptoms in younger people. Many factors can cause depression, which one is occurs by oxidative stress that marked by increasing levels of malondialdehyde (MDA). Writing this literature review aims to analyze the correlation between malondialdehyde levels and depression. Writing is done by analyzing related literature that is obtained from medical journal databases, PubMed-MEDLINE and Google Scholar using English language and published in 2000-2020. A total of 8 articles were included in this literature review. Based on the literature review, it was found that there was an corelation between MDA levels and depression, further research was needed to determine the direct relationship between MDA levels and depression in elderly.*

Keywords: *oxidative stress, late life, malondialdehyde, depressive disorder, elderly.*

Abstrak: **Depresi pada lanjut usia (lansia) berbeda dengan depresi pada umumnya, sedikit sulit untuk dikenali karena menunjukkan keluhan yang berbeda dengan orang yang lebih muda.** Banyak faktor yang dapat menyebabkan depresi salah satunya terjadi stres oksidatif yang ditandai dengan meningkatnya kadar malondialdehid (MDA). Penulisan *literature review* ini bertujuan untuk menganalisis korelasi kadar MDA dengan depresi pada lansia. Penulisan dilakukan dengan menganalisis literatur terkait yang didapatkan dari pencarian pada *database* jurnal kedokteran, yaitu PubMed-MEDLINE dan *Google Scholar* menggunakan bahasa inggris dan dipublikasikan pada tahun 2000-2020. Sebanyak 8 artikel disertakan pada *literature review* ini. Berdasarkan *literature review* didapatkan korelasi antara kadar MDA dengan depresi pada lansia, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan kadar MDA dengan depresi pada lansia secara langsung.

Kata kunci: stres oksidatif, malondialdehid, depresi, lanjut usia.

PENDAHULUAN

Berdasarkan undang-undang Republik Indonesia Nomor 13 tahun 1998 tentang Kesejahteraan Lanjut Usia. Lanjut Usia (Lansia) adalah seseorang yang usianya telah mencapai 60 tahun keatas. Masalah kesehatan lansia yang sering terjadi berbeda dari orang dewasa muda, disebut sindroma geriatri yaitu gejala-gejala kesehatan yang sering dikeluhkan oleh para lanjut usia atau keluarganya. Seiring bertambahnya usia pada seseorang maka penuaan tidak dapat dihindarkan dan terjadi perubahan fisik seperti perubahan komposisi tubuh, otot, tulang, sendi, sistem kardiovaskular, respirasi, kognisi, dan risiko terkena penyakit dengan itu dapat mengalami kehilangan motivasi pekerjaan, kehilangan teman, dan reisolasi dari lingkungan. Hal tersebut dapat memicu terjadinya gangguan mental seperti depresi.^{1,2}

Menurut *World Health Organization* (WHO) depresi merupakan gangguan mental umum dengan gejala seperti *mood* yang tertekan, kehilangan kesenangan maupun minat, perasaan bersalah atau harga diri rendah, mengalami gangguan makan atau tidur, merasa kurang energi dan konsentrasi yang rendah. Masalah ini dapat bersifat akut maupun kronik dan dapat menyebabkan gangguan pada kemampuan individu untuk beraktivitas sehari-hari.³ Pada tahun 2015 sekitar 8% dari total populasi lansia perempuan di dunia mengalami depresi dan pada laki-laki mencapai 5,5%.⁴ Di Indonesia lansia berusia 55-64 tahun yang mengalami depresi sebesar 15,9% dan untuk lansia berusia 65-74 tahun sebesar 23,2% dan lansia usia diatas 75 tahun sebesar 33,7%.⁵ Hasil penelitian Kartika, *et al* (2012) di beberapa panti sosial menunjukkan 50,6% lansia mengalami depresi.⁶

Depresi pada lansia berbeda dengan depresi pada umumnya, sedikit sulit untuk dikenali karena menunjukkan keluhan yang berbeda dengan orang yang lebih muda. Untuk beberapa lansia dengan depresi gejala utamanya bukan kesedihan yang biasanya menjadi gejala utama pada

depresi, mereka mungkin memiliki gejala lain yang kurang jelas atau mungkin tidak terlihat karena mereka tidak ingin membicarakan tentang keluhannya sehingga sangat sulit untuk mengenali bahwa mereka mengalami depresi. Kadang pada beberapa lansia yang mengalami depresi mengalami masalah tidur, merasa lelah, apatis, atau terlihat sensitif. Pada lansia mereka juga memiliki masalah kesehatan yang lain seperti stroke, kanker, penyakit jantung yang dapat menyebabkan gejala depresi.⁷

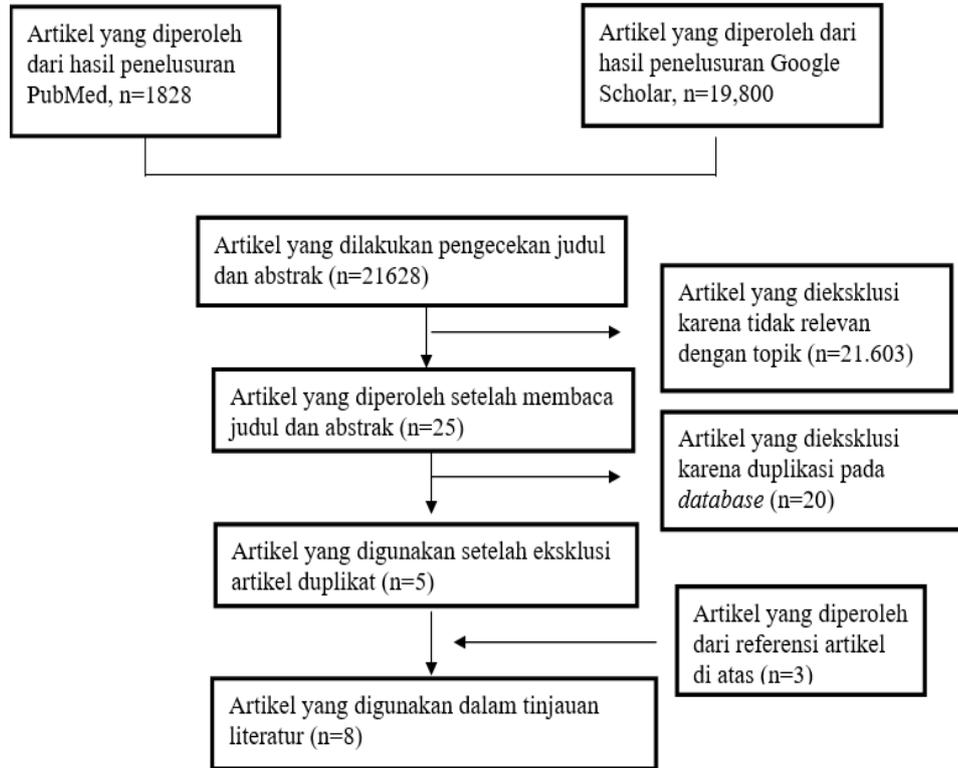
Beberapa faktor penyebab depresi seperti faktor genetik, lingkungan, psikologis maupun biokimia. Saat ini penyebab depresi banyak diteliti dan dijadikan dasar pengobatan adalah abnormalitas monoamin yang merupakan neurotransmiter otak, seperti serotonin, norepinefrin, dan dopamin. Secara umum ketiga neurotransmiter tersebut berperan dalam nafus makan, tidur, pengaturan emosi, dan reaksi terhadap stres.⁸ Pada penelitian Black, *et al* tahun 2015 disebutkan bahwa stres oksidatif akan meningkat dan pertahanan antioksidan akan menurun pada orang yang mengalami depresi. Pada seseorang yang mengalami depresi berat akan terjadi stres oksidatif daripada orang yang tidak mengalami depresi.⁹

Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara oksidan (radikal bebas) dan antioksidan. Radikal bebas umumnya menyebabkan kerusakan oksidatif adalah *reactive oxygen species* (ROS).^{10,11} Senyawa ROS dibentuk melalui metabolisme aerobik. Senyawa ini dapat menimbulkan kerusakan yang luas melalui reaksi katalitik. Senyawa ini bertanggungjawab terhadap kerusakan di tingkat seluler dengan cara mengoksidasi protein, lipid, DNA (*Deoxyribonucleic acid*), dan biomolekul lainnya. Ada berbagai macam senyawa yang bisa dijadikan sebagai penanda stres oksidatif seperti malondialdehid (MDA), karbonilasi protein. 4-hidroksi-2-nonenal (4HNE), dan 8-hidroksi-deoksiguanosin (8OHdG).¹²

METODE

Metode yang digunakan berupa *Narrative review*. Adapun pencarian literatur ini menggunakan database elektronik seperti *PubMed-MEDLINE* dan *Google Scholar* Pencarian menggunakan Bahasa Inggris yang dipublikasi diatas 2000. Kata kunci yang digunakan untuk mendapatkan informasi yang akurat antara.

elderly, late life, oxidative stress, depressive disorder, malondialdehyde. Data yang didapatkan kemudian dilakukan analisis dengan membuat narasi. Analisis data dilakukan secara kualitatif untuk melihat korelasi stres oksidatif dengan depresi pada lanjut usia.



Gambar 1. Diagram alur penelusuran literatur

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelusuran literatur diperoleh sebanyak 25 artikel yang kemudian dilakukan pemilihan berdasarkan tahun terbit, judul dan abstrak serta yang relevan dengan kriteria dan diperoleh 8 artikel/jurnal. *Literature review* ini akan menelaah mengenai korelasi kadar MDA dengan depresi pada lansia.

Penuaan adalah degenerasi secara proses fisiologis dan progresif efisiensi biokimia setelah fase reproduksi. Kontribusi radikal bebas terhadap penuaan terjadi sejak awal kehidupan dan makin meningkat seiring pertambahan usia. Pada

kondisi normal antara oksidan, antioksidan dan biomolekul terjadi keseimbangan. Radikal bebas yang berlebih akan menyebabkan terbatasnya kemampuan antioksidan, memicu oksidasi dan memicu kerusakan fungsional seluler. Oksigen radikal bebas bertanggung jawab terhadap kerusakan tingkat sel dan jaringan karena reaktivitasnya yang tinggi sejalan dengan bertambahnya usia, akumulasi radikal bebas oksigen pada sel dan modifikasi oksidatif molekul biologi seperti lipid, protein, dan asam nukleat berperan pada kematian sel dan penuaan. Pada kondisi normal, *reactive oxygen species* (ROS)

berperan sebagai *redox messenger* dalam jarak interseluler. Stres oksidatif terjadi ketika produksi ROS secara alami tidak dapat diimbangi oleh antioksidan jaringan. *Reactive oxygen species* yang berlebihan dapat mengakibatkan kematian sel melalui jalur apoptosis intrinsik melalui mitokondria sehingga memicu kerusakan DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) mitokondria, disfungsi dan peningkatan apoptosis sel. Peningkatan apoptosis berkaitan dengan perubahan sel dan pemendekan terhadap telomer-ujung DNA membatasi jumlah mitosis sel. Peningkatan jumlah telomer yang hilang akibat ketidakseimbangan produksi ROS menjadi faktor dalam proses penuaan. Kerusakan struktural yang disebabkan kehilangan fungsional berkaitan dengan usia disebabkan oleh akumulasi kerusakan oksidatif terhadap makromolekul (lipid, DNA, dan protein) oleh *reactive oxygen and nitrogen species* (RONS). Kadar RONS tinggi menyebabkan penuaan seluler, mekanisme fisiologis yang menghentikan proliferasi sel sebagai respon untuk kerusakan yang terjadi selama replikasi.^{13,14}

Depresi merupakan gangguan stres yang berkelanjutan, proses terjadinya dapat dihubungkan dengan peningkatan hormon seperti kortisol dan berkurangnya serotonin dan neurotransmitter lainnya di otak termasuk dopamine. Sistem ini bekerja secara normal dengan mengatur proses biologis seperti energi, nafsu makan, tidur, dorongan seks, emosi yang normal maupun suasana hati. Namun jika respon tersebut gagal setelah situasi sulit berlalu maka dapat menyebabkan depresi pada orang yang rentan.¹⁵

Awal pelepasan hormon stres dimulai dari sekresi *corticotrophin releasing factor* (CRF), saat CRF dilepaskan dari hipotalamus ke aliran darah hingga mencapai kelenjar pituitari kemudian CRF merangsang pelepasan *adenocorticotrophin hormone* (ACTH) oleh pituitari yang akan kemudian merangsang kelenjar adrenal untuk

melepaskan berbagai hormon yang salah satunya adalah kortisol, peningkatan kortisol dapat mempercepat metabolisme glukosa dan produksi ROS. Efek biologis dari stres tadi mengarah pada peningkatan ACTH dan pelepasan glukokortikoid yang mengubah sensitivitas reseptor *noradrenergic* melalui regulasi sistem adenilat siklase β -adrenoreseptor yang digabung dalam otak. Pada seseorang yang stres kronis dapat menghasilkan hipersensitivitas aksis *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) yang terkait dalam peningkatan konsentrasi CRF dalam cairan serebrospinal kemudian terjadinya ekspresi gen CRF dihipotalamus dan *downregulation* reseptor CRF-R1 di korteks frontalis yang menyebabkan hipersensitivitas aksis HPA sehingga dapat terjadi depresi (gambar 3.1).^{16,17,26}

Selain itu pada kondisi stres dapat menyebabkan ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan pada tingkat sel yang menyebabkan stres oksidatif sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel.¹⁸ *Reactive oxygen species* diproduksi oleh organisme hidup sebagai hasil metabolisme seluler normal dengan rentang konsentrasi rendah hingga sedang sebagai fungsi fisiologis. Akan tetapi jika ROS atau radikal bebas yang dihasilkan berlebihan maka dapat menyebabkan keseimbangan antara pembentukan dan pembersihan hilang maka akan menyebabkan stres oksidatif.¹⁸

Salah satu penanda terjadinya stres oksidatif pada tubuh adalah peningkatan kadar MDA yang merupakan hasil akhir dari peroksidasi lipid. Pada penelitian Bapjai, *et al* (2014) dijelaskan pasien yang didiagnosis *major depression disorder* (MDD) berdasarkan diagnosis *the diagnostic and statistical of mental disorders* (DSM-IV) kadar MDA nya jauh lebih tinggi dari pada relawan yang sehat. Didapatkan juga tingkat SOD (*superoxide dismutase*) dan asam askorbat pada pasien depresi berat jauh lebih rendah, tetapi pada nitrit tidak didapatkan hasil yang signifikan dalam perbedaannya. Stres psikologi

berkepanjangan merupakan penyebab utama depresi yang kemudian membuat kadar MDA meningkat, stres oksidatif dan gejala depresi meningkat. Malondialdehid biasa digunakan sebagai penanda stres

oksidatif dan dalam penelitian Bapjai, *et al* (2014) ditemukan peningkatan yang signifikan kadar MDA pada pasien depresi berat.¹⁹

Tabel 1 Literatur terkait korelasi kadar malondialdehid plasma dengan depresi pada lansia

No	Peneliti/ Tahun	Judul Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Kesimpulan
1	Bapjai, A. <i>et al.</i> 2014. ¹⁹	<i>Oxidative Stress and Major Depression</i>	60 pasien yang telah didiagnosa depresi dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi Dibandingkan dengan 40 orang yang sehat berumur 18-60 tahun	<i>Randomized controlled trial</i>	Pada subjek yang mengalami depresi kadar MDA plasma nya lebih tinggi daripada kelompok control. SOD dan <i>ascorbic acid</i> juga lebih tinggi daripada populasi kontrol
2	Galecki, P, <i>et al.</i> 2009. ²³	<i>Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment.</i>	50 pasien yang telah mencapai remisi dari episode pertama MDD setelah tiga bulan pengobatan dengan 20 mg dari fluoxetine. Mereka dipilih dari kelompok 82 pasien yang didiagnosis dengan MDD menurut DSM IV	<i>Pharmalologic al report</i>	menunjukkan gangguan keseimbangan pro-/antioksidan, yang dimanifestasikan sebagai peningkatan aktivitas SOD1 dan CAT (<i>catalase</i>), dan konsentrasi MDA, pada pasien MDD selama episode pertama depresi mereka.
3	Mazereeuw, G, <i>et al.</i> 2015. ²²	<i>A meta- analysis of lipid peroxidation markers in major depression</i>	Artikel ini tidak memiliki subjek penelitian karena merupakan meta analisis	<i>Meta- analysis</i>	Pada artikel ini didapatkan keterlibatan stres oksidatif secara umum dan peroksidasi lipid secara khusus pada MDD.
4	Bilici, M, <i>et al.</i> 2001. ²¹	<i>Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments</i>	62 subjek berpartisipasi, yaitu 30 subjek depresi mayor dan 32 subjek kontrol sehat. Pasien yang mendaftar ke departemen psikiatri Fakultas Kedokteran, Universitas Teknik	<i>Randomized controlled trial</i>	Ditemukan bahwa pada pasien dengan depresi berat kadar MDA nya jauh lebih tinggi daripada subjek kelompok kontrol, dan pada pasien yang mendapat terapi SSRI (<i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>) didapatkan menurunkan kadar MDA dan enzim antioksidan.

No	Peneliti/ Tahun	Judul Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Kesimpulan
5	Islam, M R, et al. 2018. ²⁰	<i>Elevated serum levels of malondialdehyde and cortisol are associated with major depressive disorder: A case-control study.</i>	Karadeniz, Trabzon, Turki, dipilih secara acak. 247 pasien depresi berat dan 248 pasien kontrol	<i>Randomized controlled trial</i>	Pasien MDD mengalami peningkatan kadar MDA dan kortisol serum dibandingkan subjek kontrol. Kadar MDA dan kortisol serum mungkin menjadi calon penanda untuk depresi berat.
6	Black, CNM et al. 2014. ¹⁰	<i>is depression associated with increased oxidative stress? a systematic review and meta-analysis</i>	Artikel ini tidak memiliki subjek penelitian karena merupakan meta analisis	<i>Meta-analysis</i>	Pada penelitian ini ditemukan bahwa stres oksidatif akan meningkat pada depresi.
7	Vieira, et al. (2020) ²⁴	<i>Oxidative DNA damage is increased in older adults with major depressive episode: a preliminary study</i>	92 Subjek terbagi atas 57 orang dengan LLD (<i>Late-life Depression</i>) dan 35 orang tidak depresi (subjek kontrol) dengan kedua grup tersebut subjek berusia 60 tahun ke atas	<i>Randomized controlled trial</i>	Didapatkan kerusakan DNA oksidatif (akibat dari stres oksidatif) secara signifikan berkorelasi dengan keparahan gejala depresi
8	Duffy, et al. (2015) ²⁵	<i>Oxidative stress and depressive symptoms in older adults: A magnetic resonance spectroscopy study</i>	76 Subjek dengan rentang usia 66-80 tahun dan 58 setelah di eksklusi untuk dilakukan H-MRS	<i>Randomized controlled trial</i>	Terdapat keterkaitan antara gejala depresi pada lansia dengan peningkatan glutathione. Peningkatan glutathione merupakan kompensasi peningkatan konsentrasi ROS.

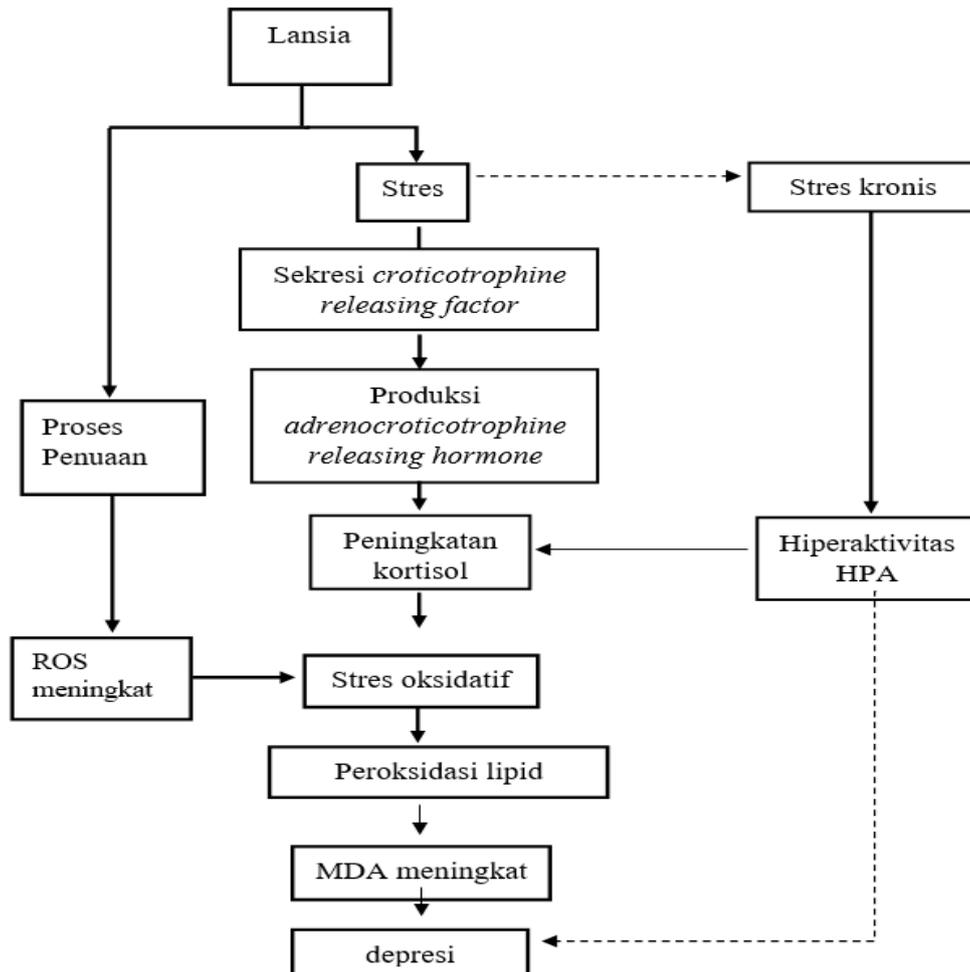
Penelitian Islam et al (2018) yang dilakukan di Bangladesh dengan 247 subjek yang menderita depresi berat dan 248

subjek kontrol, disebutkan kadar MDA serum dan kortisol pada pasien depresi berat lebih tinggi ($p < 0.001$) dari pada

subjek kontrol, hasil penelitian tersebut juga menjelaskan bahwa kadar MDA serum dan kortisol menjadi kandidat sebagai penanda untuk depresi berat.²⁰ Penelitian Bilici, *et al* (2001) dengan subjek 30 orang pasien depresi dan 32 kontrol di dapatkan peningkatan yang signifikan kadar MDA untuk pasien yang mengalami depresi.²¹ Pada studi meta analisis Mazereeuw, *et al* tahun 2015 menunjukkan bahwa pasien depresi berat dengan tingkat keparahan gejala depresi yang lebih besar maka memiliki tingkat peroksidasi lipid yang lebih besar. Studi ini mendukung keterlibatan stres oksidatif secara umum dan peroksidasi lipid dengan penanda nya adalah MDA.²² Berdasarkan hasil penelitian Gelecki, *et al* (2009) dengan subjek penelitian 50 orang pasien depresi berat dan 30 kontrol menjelaskan bahwa kadar MDA sebelum dan sesudah terapi fluoxetine (*antidepressants*). Hasil penelitian menunjukkan fluoxetine secara signifikan menurunkan kadar MDA pada pasien depresi. Tingginya kadar MDA dan rendahnya antioksidan pada tubuh dapat menandakan tingkat stres oksidatif yang tinggi pada depresi dan dapat disimpulkan bahwa stres oksidatif berperan penting dalam perkembangan depresi.²³ Di Indonesia juga terdapat penelitian oleh Marimuthu, *et al* (2001) yang dilakukan di bali dengan subjek 50 pasien dengan gangguan depresi dan 20 subjek kontrol sehat dengan hasil penelitian menjelaskan kadar MDA plasma pasien depresi lebih tinggi secara signifikan ($p < 0.001$) dibandingkan dengan subjek kontrol. Hal ini menunjukan peroksidasi lipid meningkat secara signifikan pada pasien depresi. Pada penelitian tersebut juga dijelaskan bahwa aktifitas antioksidan eritrosit seperti

superoksida dismutase, katalase, glutathione peroxidase menurun secara signifikan dalam periode *pre-treatment* pada pasien dengan depresi berat dibandingkan dengan subjek kontrol.²⁴

Pada penelitian Vieira, *et al* (2020) dengan total 92 subjek berumur 60 tahun keatas, ada 57 orang sebagai kelompok subjek dengan kondisi LLD (*late-life depression*) dan sebagai perbandingannya 35 orang sebagai kelompok subjek *non-depresi*. Hasilnya menunjukkan kadar 8-Oxo-dG plasma meningkat secara signifikan pada subjek yang mengalami LLD dibanding subjek *non-depresi*. 8-Oxo-dG plasma merupakan penanda kuat kerusakan DNA, kerusakan DNA terjadi akibat stres oksidatif pada tubuh. Kesimpulan dari penelitian ini adalah adanya peran stres oksidatif terhadap perjalanan depresi pada lansia.²⁵ Penelitian Duffy *et al* (2015) mereka mengukur konsentrasi *Glutathione* (GSH) menggunakan *proton magnetic resonance spectroscopy* (H-MRS) pada 58 dari 76 subjek yang telah melalui eksklusi dengan rentang usia 66-80 tahun yang telah diskriming menggunakan *hospital anxiety and depression scale* (HADS). Mereka mendapatkan hasil yang menunjukan bahwa peningkatan GSH berpengaruh seiring parahnya tingkat gejala depresi. *Glutathione* merupakan antioksidan utama di otak dan peningkatan GSH merupakan sebuah kompensasi awal ketika konsentrasi ROS meningkat.²⁹ Berdasarkan tinjauan dari penelitian diatas dapat dikatakan bahwa dengan terjadinya peningkatan MDA sebagai penanda dari stres oksidatif memiliki keterkaitan dengan terjadinya depresi pada lanjut usia.



Gambar 2. Mekanisme hubungan stres oksidatif dengan depresi

PENUTUP

Berdasarkan *literature review* didapatkan stres yang berkepanjangan dapat memicu depresi yang ditandai dengan peningkatan MDA. Hal ini dibuktikan dengan meningkatnya kadar MDA pada subjek penelitian yang mengalami depresi. Hal ini menunjukkan bahwa kadar MDA dapat menjadi kandidat penanda depresi.

Namun, hingga saat ini belum ada penelitian yang menjelaskan korelasi kadar MDA dengan depresi pada lansia secara langsung. Selain itu subjek yang diteliti banyak yang masih belum mencakup kepada lansia. Karena kedua alasan ini diperlukannya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme lengkap depresi pada lansia dengan stres oksidatif. *Literature review* ini dapat dijadikan sebagai tinjauan untuk penelitian lebih

lanjut mengenai korelasi kadar MDA dengan depresi pada lanjut usia

DAFTAR PUSTAKA

1. Ambardini, R.L. aktivitas fisik pada lanjut usia. Fakultas Ilmu Keolahragaan. Universitas Negeri Yogyakarta. Yogyakarta. 2009
2. Ambardini, R.L. aktivitas fisik pada lanjut usia. Fakultas Ilmu Keolahragaan. Universitas Negeri Yogyakarta. Yogyakarta. 2009.
3. World Health Organization. Depression [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
4. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates. 2017.

5. Kementrian Kesehatan Indonesia. (2013). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Tahun 2013: Gangguan Mental Emosional. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. 2013.
6. Sari, K. Gambaran tingkat depresi pada lanjut usia(lansia) di panti sosial tresna werdha budi mulia 01 dan 03 Jakarta Timur. Universitas Indonesia, Jakarta. 2012.
7. Depression and Older Adults [Internet]. National Institute on Aging. 2020 [cited 8 may 2020]. Available from://www.nia.nih.gov/health/depression-on-and-older-adults.
8. Irawan, H. gangguan depresi pada lansia. Kalimantan Selatan, Indoensia. 2013.
9. Black, C.N, Bot, M., Scheffer, P.G., Cuijpers, P., Penninx, B.W.J.H. is depression associated with increasedoxidative stress? a systematic review andmeta-analysis. Netherland. 2014.
10. Sirait, R.C., Tjahjono, K., Setyawati, A.N. Pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap kadar MDA serum tikus Sprague Dawley setelah diberikan paparan asap rokok. Universitas Diponegoro; 2016.
11. Zalukhu, M.L., Phyma, A.R., Pinzon, R.T. Proses menua , stres oksidatif , dan peran antioksidan. CDK. 2016;43(10):733–6
12. Aengwanich, W., Sakundech, K., Chompoosan, C., Tuchpramuk, P., Boonsorn, T. Physiological changes, pain stress, oxidative stress, and total antioxidant capacity before, during, and after castration in male dogs. *Journal of Veterinary Behavior*. 2019;32:76-79
13. Lisdiana. Regulasi kortisol pada kondisi stres dan addiction. Universitas Negeri Semarang, Indonesia. 2012.
14. Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran. L., Della-Morte, D. et al. oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;Volume 13:757-772.
15. Stress and Depression [Internet]. WebMD. 2020 [cited 20 June 2020]. Available from: <https://www.webmd.com/depression/features/stress-depression#1>
16. Lisdiana. Regulasi kortisol pada kondisi stres dan addiction. Universitas Negeri Semarang, Indonesia. 2012.
17. Lam, R. W. oxford psychiatry library depression series third edition. University of Oxford. United Kingdom. 2018.
18. Zalukhu, M.L., Phyma, A.R., Pinzon, R.T. Proses menua , stres oksidatif , dan peran antioksidan. CDK. 2016;43(10):733–6.
19. Bapjai, A., Kumar, A., Yerma, A., Srivastava, S.R. oxidative stress and major depression. India. 2014
20. Islam M, Islam M, Ahmed I, Moktadir A, Nahar Z, Islam M et al. Elevated serum levels of malondialdehyde and cortisol are associated with major depressive disorder: A case-control study. *SAGE Open Medicine*. 2018;6:205031211877395.
21. Bilici M, Efe H, Köroğlu M, Uydu H, Bekaroğlu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders*. 2001;64(1):43-51.
22. Lanctot K, Mazereeuw G, Herrmann N, Andreazza A, Khan M. A meta-analysis of lipid peroxidation markers in major depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;;2479.
23. Gałecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Florkowski A, Gałecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacological Reports*. 2009;61(3):436-447.

24. Vieira, E., Mendes-Silva, A., Ferreira, J., Bertola, L., Barroso, L., Vieira, M., Teixeira, A. and Diniz, B., 2021. Oxidative DNA damage is increased in older adults with a major depressive episode: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders*, 279, pp.106-110.
25. Duffy S, Lagopoulos J, Cockayne N, Hermens D, Hickie I, Naismith S. Oxidative stress and depressive symptoms in older adults: A magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of Affective Disorders*. 2015;180:29-35.
26. Şimsek Ş, Yüksel T, Kaplan İ, Uysal C, Aktaş H. The Levels of Cortisol and Oxidative Stress and DNA Damage in Child and Adolescent Victims of Sexual Abuse with or without Post-Traumatic Stress Disorder. *Psychiatry Investigation*. 2016;13(6):616