

Literature Review: Pengaruh Estrogen Terhadap Depresi Pasca Persalinan

Decky Gunawan¹, Keyshia Valentine Camillo², Julia Windi Gunadi¹, Ardo Sanjaya³

¹Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung

²Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung

³Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung

Email : decky.gunawan@maranatha.ac.id

Abstrak

Depresi pasca persalinan merupakan kondisi mental yang ditunjukkan oleh perasaan yang konstan merasa rendah diri pada ibu yang baru melahirkan, dengan disertai perasaan sedih, penurunan harga diri, dan rasa putus asa. Estrogen memiliki efek indirek terhadap suasana hati melalui pengaruhnya pada fungsi endokrin, proses peradangan selama masa nifas, serta memodulasi aktivitas molekuler otak seperti *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dan *cyclic AMP response element binding protein* (CREB). Perubahan hormonal yang signifikan pada ibu yang baru melahirkan memicu para peneliti untuk mengetahui pengaruh estrogen pada depresi pasca persalinan dan peluangnya dalam pengobatan. Tujuan dari telaah literatur ini adalah mengetahui pengaruh estrogen terhadap depresi pasca persalinan. Metode penelitian adalah telaah delapan artikel yang diperoleh dari PubMed dan BMJ journal dengan kata kunci “*estrogen*” dan “*postpartum depression*” dan dipilih berdasarkan kriteria inklusi seperti tahun terbit (2014-2024) dan isi artikel. Hasil telaah pada delapan artikel penelitian yang diperoleh menunjukkan lima penelitian menunjukkan tidak ada pengaruh pemberian estrogen terhadap depresi pasca persalinan, sedangkan tiga penelitian menunjukkan ada pengaruh. Depresi pasca persalinan bukan hanya karena faktor hormon estrogen, namun masih banyak faktor lain yang menjadi etiologinya. Kesimpulan telaah ini, sampai saat ini tidak ada bukti langsung pengaruh terapi estrogen untuk depresi pasca persalinan, namun masih memiliki potensi untuk dilakukan penelitian lebih lanjut sebagai terapi ajuvan.

Katakunci — Estrogen, Depresi pasca persalinan, terapi

Abstract

Postpartum depression (PPD) is a mental condition characterized by a constant feeling of inferiority in new mothers, accompanied by feelings of sadness, decreased self-esteem, and hopelessness. Estrogen has an indirect effect on mood through its influence on endocrine function, inflammatory processes during parturition, and modulation on brain molecular activity like brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and cyclic AMP response element binding protein (CREB). The significant hormonal changes in new mothers prompted researchers to look for estrogen's influence on postpartum depression and its opportunities in treatment. The aim of this literature review is to determine the effect of estrogen on postpartum depression. The research method was a review of eight articles obtained from PubMed and BMJ journal with the keywords "estrogen" and "postpartum depression" and selected based on inclusion criteria including year of publication (2014-2024). The results of a review of the eight research articles obtained showed that five studies showed that there was no effect of estrogen administration on postpartum depression, while three studies showed that there was an effect. Postpartum depression is not only caused by the hormone estrogen, but there are many other factors that are the etiology. The conclusion of this current study, there is no direct evidence of the effect of estrogen therapy for postpartum depression, but it still has the potential for further research of estrogen as an adjuvant therapy.

Keywords — Estrogen, Postpartum depression, therapy

I. PENDAHULUAN

Depresi pasca persalinan (*Postpartum Depression/PPD*) telah meningkatkan risiko bunuh diri yang mempengaruhi sekitar 8-15% dari ibu selama 4 minggu pertama setelah melahirkan.^{5,12} Kondisi ini merupakan sebuah kondisi medis yang serius dan menjadikannya sebagai penyebab kematian kedua terbanyak bagi perempuan pada periode setelah melahirkan. Depresi pasca persalinan ditandai dengan perasaan terus-menerus rendah diri pada ibu baru melahirkan, disertai dengan kesedihan, harga diri yang menurun, dan keputusan. Kondisi ini berbeda dengan *baby blues*, yang ditandai dengan periode gangguan emosional yang singkat yang ditandai dengan menangis, mudah tersinggung, masalah tidur, dan kecemasan.⁹

Meskipun kasus ringan sering kali merespons intervensi psikososial seperti *cognitive behavioral therapy* (CBT) dan *interpersonal therapy* (IPT), pengobatan farmakologis dipertimbangkan untuk PPD yang parah atau sulit diobati. Antidepresan trisiklik (TCAs) dan inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRIs) telah diteliti, dengan SSRIs sebagai agen pilihan pertama karena profil keamanannya, efektivitas yang sebanding dengan TCAs, dan efikasi terbukti dalam uji klinis.⁶

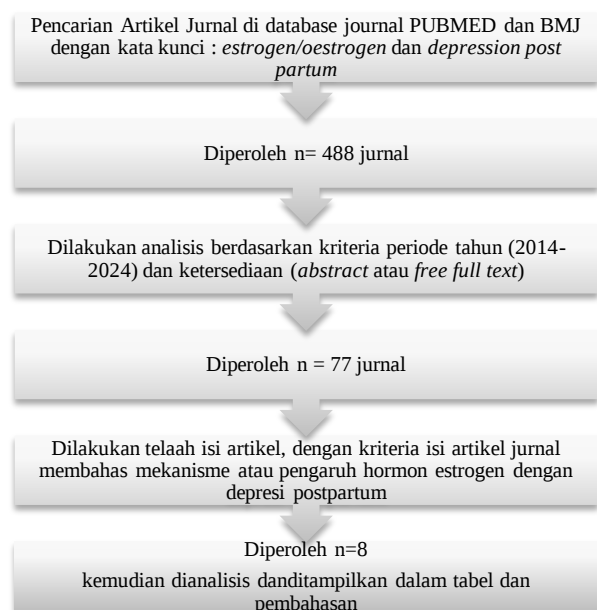
Kerentanan psikiatrik terhadap fluktuasi hormon selama kehamilan dan setelah melahirkan diduga dipengaruhi oleh berbagai faktor biologis dan psikososial. Estradiol dan progesteron mempengaruhi otak langsung dengan mengatur aktivitas amigdala dan konektivitas prefrontal-limbik, serta mengubah aktivitas molekuler penting seperti *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dan *cyclic AMP response element binding protein* (CREB). BDNF dan CREB yang berperan dalam fungsi otak. Selain itu, kedua hormon ini juga memiliki dampak tidak langsung terhadap suasana hati melalui pengaruhnya pada fungsi tiroid, sinyal

laktogenik (oksitosinergik), aktivitas hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), dan proses peradangan selama masa nifas.⁸

Pada patogenesis PPD, pengaruh estrogen terhadap fungsi aksis HPA dan sebaliknya-lah yang menjadi fokus perhatian. Sebagai contoh, sinyal estrogen diketahui memengaruhi fungsi aksis HPA. Disregulasi hormon reproduksi dapat mengganggu tingkat hormon stres, salah satu biomarker potensial depresi pasca persalinan, sehingga kemungkinan estrogen berkontribusi terhadap depresi pasca persalinan. Demikian pula gangguan fungsi aksis HPA mempengaruhi tingkat hormon reproduksi, sehingga berkaitan terhadap depresi pasca persalinan.¹¹

Telah banyak penelitian yang meneliti tentang efek estrogen terhadap depresi pasca persalinan namun hasil penelitian tersebut masih terbatas dan tidak konsisten. Oleh karena itu, telaah literatur ini dibuat untuk menganalisis hasil-hasil penelitian yang telah dipublikasikan tentang efek estrogen terhadap depresi pasca persalinan.

II. METODE



GAMBAR 1. PROSEDUR TELAHAH ARTIKEL

Telaah literatur ini dilakukan dengan cara menelaah artikel-artikel yang didapatkan pada PubMed dan BMJ journal dengan kata kunci 'estrogen' dan 'post-partum depression' dalam kurun waktu 2014-2024. Langkah pertama dalam telaah literatur ini dimulai dengan mencari artikel berdasarkan kata kunci dan kriteria inklusi tahun dan ketersediaan abstrak atau *full article*, kemudian mengevaluasi judul dan abstrak untuk memilih artikel yang sesuai dengan tujuan yaitu yang membahas mekanisme atau pengaruh estrogen terhadap PPD. Setelah artikel-artikel terpilih, data dari masing-masing artikel dimasukkan ke dalam sebuah matriks yang terdiri dari nama penulis, tahun

publikasi, desain studi, metode penelitian, dan hasil/temuan relevan untuk mempermudah pembahasan dan penarikan kesimpulan telaah literatur ini. Selanjutnya, dilakukan pembahasan dan analisis terhadap artikel-artikel yang telah dipilih tersebut.

III. HASIL

Pada tahap awal pencarian diperoleh 488 artikel, kemudian dilakukan analisis berdasarkan kriteria yang ditentukan, sehingga diperoleh hasil akhir 8 artikel. Hasil analisis dan telaah delapan artikel dapat dilihat pada tabel 1 di bawah ini.

TABEL 1. HASIL TELAAH ARTIKEL

Penulis (Tahun)	Desain Studi	Metode Penelitian	Hasil/Temuan Relevan
Kettunen <i>et al</i> , 2022 (Kettunen et al., 2022)	Studi uji coba acak, terkontrol plasebo, tersamar ganda	30 orang perempuan yang terdiri atas dua kelompok: kelompok perlakuan (16 orang) dan kelompok plasebo (14 orang). Perlakuan dengan pemberian Estradiol hemihidrat (1-3 mg/hari) selama 12 minggu	13 orang subjek pada kelompok perlakuan dan 10 orang subjek pada kelompok plasebo pulih dari depresi selama masa pengobatan yang diukur dengan <i>Edinburgh Postnatal Depression Scale</i> (EPDS) (<10). Pemberian estradiol tidak terbukti lebih efektif dibandingkan plasebo.
Chen <i>et al</i> , 2022 (Chen et al., 2022)	Studi eksperimental terkontrol dengan hewan coba	24 ekor tikus Sprague Dawley diinduksi depresi dengan pemberian infus letrozole, diberikan estrogen di hipokampus	Pemberian estrogen (17 β -estradiol, E2) menurunkan <i>depression-like behavior</i> pada subjek percobaan
Borgsted <i>et al</i> , 2022 (Borgsted et al., 2022)	Studi observasional analitik dengan desain kohort prospektif	82 perempuan hamil yang menjalani operasi seksio sesarea, dilakukan pemeriksaan konsentrasi estradiol serum dan pengisian <i>Edinburgh Postnatal Depression Scale</i> (EPDS)	Gejala distres mental pada periode persalinan berkorelasi negatif dengan peningkatan kadar estradiol
Sha <i>et al</i> , 2021 (Sha et al., 2021)	Studi observasional analitik, dengan pendekatan retrospektif	163 orang perempuan pada masa nifas yang terdiagnosis PPD menggunakan wawancara SCID dan gejala depresi diukur menggunakan <i>Edinburgh Perinatal Depression Rating Scale</i> (EPDS). Dilakukan pula pengukuran kadar estrogen,	Estrogen dan progesteron yang lebih tinggi pada masa pasca melahirkan dikaitkan dengan gejala depresi yang lebih parah selama kehamilan. Pada masa nifas, estrogen berkorelasi positif dengan sitokin proinflamasi IL-6 dan berkorelasi negatif dengan

		progesterone, sitokin pro- dan anti-inflamasi dan metabolit <i>kynurenine</i> pasca persalinan	kynurenine dan asam pikolinat. Sebaliknya, progesteron berkorelasi negatif dengan IL- 1 β dan beberapa metabolit pada jalur <i>kynurenine</i> , termasuk asam kuinolinat.
Li <i>et al</i> , 2020 (H. J. Li et al., 2020)	Studi uji coba acak, terkontrol plasebo, tersamar ganda	12 orang perempuan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang diberi <i>patch</i> kulit 17 β -estradiol selama 6 minggu (100 mcg/hari) dan kelompok yang diberi <i>patch</i> plasebo. Respon pengobatan diperiksa dengan <i>Beck</i> <i>Depression Inventory</i> (BDI), <i>Edinburgh Postnatal</i> <i>Depression Scale</i> (EPDS), dan <i>Hamilton Depression</i> <i>Scale</i> (HAM-D)	Tidak ada perbedaan hasil primer yang signifikan antara kelompok plasebo dan kelompok perlakuan. Namun subjek dari kelompok perlakuan memiliki skala BDI, HAM-D, dan EPDS yang lebih rendah daripada ibu dari kelompok plasebo.
Wu <i>et al.</i> , 2020 (Wu et al., 2020)	Studi eksperimental terkontrol dengan hewan coba	32 ekor tikus betina Sprague Dawley berumur 18 minggu diberi perlakuan ovariectomi bilateral, lalu selama 12 minggu diberi suplementasi <i>dehydroepiandrosterone</i> (DHEA), diukur ekspresi gen BDNF, metabolisme lemak, toleransi glukosa, dan diamati <i>depression-like</i> <i>behavior</i>	Pemberian DHEA memperbaiki <i>depression-like</i> <i>behavior</i> pada subjek percobaan
D. Li <i>et al</i> , 2019 D. Li et al., 2019)	Studi eksperimental terkontrol dengan hewan coba	58 perempuan parturien yang memenuhi kriteria depresi pasca persalinan menurut DSM-IV sebagai kelompok observasi, dan 112 ekor mencit betina C57BL/6 yang di-ovarektomi, diberikan estradiol, progesteron, metimazol, dan kombinasinya lalu diukur kadar hormon tiroid, estrogen, dan progesteron serum	Pemberian kombinasi estradiol, progesteron, dan metimazol meningkatkan peningkatan kadar estrogen dan progesteron, dan penurunan kadar hormon tiroid
Zhang <i>et al</i> , 2016 (Zhang et al., 2016)	Studi eksperimental terkontrol dengan hewan coba	Tikus betina dengan berat 32-35 g (15-16 minggu) di-ovarektomi kemudian diberi estrogen dan progesteron selama 16 hari, kemudian diberikan estrogen dosis tinggi pada 12 hari berikutnya. Dilakukan penilaian perilaku depresi pada hari ke 2-5 setelah penghentian estrogen	Tikus dewasa yang di-ovarektomi (tikus OVX) yang diobati dengan simulasi kehamilan (tikus HSP) diikuti dengan penghentian estradiol benzoat (EB) berikutnya (tikus EW) menunjukkan perilaku seperti depresi dan kecemasan, sedangkan tikus HSP, tikus OVX, atau tikus OVX yang diobati dengan EB (tikus OVX/EB) tidak.

IV. DISKUSI

Depresi pasca persalinan (PPD) adalah kondisi medis serius yang memengaruhi sekitar 8-15% ibu selama 4 minggu pertama setelah melahirkan.^{5,12} Selama kehamilan, kadar estrogen dan progesteron mengalami lonjakan signifikan, meningkat hingga 100 kali lipat untuk estrogen dan 10 kali lipat untuk progesteron, dibandingkan dengan kadar dalam siklus menstruasi. Setelah plasenta dikeluarkan selama persalinan, kadar estrogen dan progesteron menurun dengan cepat dan kadarnya akan terus rendah (hipogonadal) untuk jangka waktu yang cukup lama setelah persalinan.^{11,12} Oleh karena itu banyak peneliti yang mencoba meneliti tentang pengaruh hormon-hormon tersebut terhadap depresi pasca persalinan.

Penelitian yang dilakukan oleh Kettunen *et al.* dengan desain studi uji coba acak, terkontrol plasebo, tersamar ganda pada 30 orang ibu (14 orang ibu dalam kelompok plasebo dan 16 orang ibu dalam kelompok perlakuan) yang diberikan estradiol hemihidrat (1–3 mg/hari) sublingual selama 12 minggu. Variabel depresi mayor didiagnosis menggunakan *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID-I), dan tingkat keparahan depresi dievaluasi menggunakan *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS). Keberhasilan terapi yang dinilai dari angka EPDS <10 menunjukkan bahwa tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa estradiol lebih efektif dibandingkan placebo, dimana 10 dari 14 ibu dari kelompok plasebo dan 13 dari 16 ibu dari kelompok perlakuan mengalami kesembuhan.³

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Li *et al* masih menggunakan metode yang sama, 12 orang perempuan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang diberi *patch* kulit 17 β -estradiol selama 6 minggu (100 mcg/hari, Alora®, Allergan, Irlandia, sebelum September 2008; Vivelle-Dot®, Novartis, Swiss setelah September 2008) dan

kelompok yang diberi *patch* plasebo. Respon pengobatan diperiksa dengan *Beck Depression Inventory* (BDI), *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS), dan *Hamilton Depression Scale* (HAM-D). Respons pengobatan (penurunan > 50% dari BDI awal) dan remisi (BDI <10) pada minggu ke-6 merupakan ukuran hasil akhir primer. Keparahan pada semua skala (BDI, HAM-D, dan EPDS) pada minggu ke 3 dan 6 adalah ukuran hasil sekunder. Pada akhir penelitian, ditemukan bahwa tidak ada perbedaan hasil primer yang signifikan antara kelompok plasebo dan kelompok perlakuan. Namun subjek dari kelompok perlakuan memiliki skala BDI, HAM-D, dan EPDS yang lebih rendah daripada ibu dari kelompok plasebo. Pada hasil penelitian juga ditemukan bahwa tidak ada gangguan laktasi pada ibu kelompok perlakuan.⁵

Penelitian lain dilakukan oleh Sha *et al* melibatkan 163 perempuan pada masa nifas yang terdiagnosis PPD menggunakan wawancara SCID dan gejala depresi diukur menggunakan *Edinburgh Perinatal Depression Rating Scale* (EPDS), secara retrospektif jangka panjang, dan juga akut. Perempuan-perempuan tersebut kemudian diukur kadar estrogen plasma, progesterone, sitokin pro dan anti-inflamasi serta metabolit kyurine. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat progesteron dan estrogen pasca persalinan yang lebih tinggi telah dikaitkan dengan gejala depresi yang lebih parah dibandingkan dengan kehamilan.⁸

Namun, penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al* pada hewan coba tikus betina yang di-ovarietomi kemudian diberi estrogen dan progesteron selama 16 hari, kemudian diberikan estrogen dosis tinggi pada 12 hari berikutnya, dinilai perilakunya pada hari ke 2-5 setelah penghentian estrogen menunjukkan perilaku depresi dari tikus. Perilaku depresi dinilai dari beberapa uji sekuens yang diurutkan dari tingkat stress yang paling rendah hingga tinggi, yaitu *open-field test* (OFT) → *elevated plus-maze*

(EPM) → *forced swim test* (FST) → *tail suspension test* (TST). Gejala depresi pada tikus dinilai dengan waktu immobilisasi yang lebih panjang daripada tikus kontrol pada FST dan TST.¹²

Penelitian *cohort* prospektif yang dilakukan oleh Borgsted et al tahun 2022 pada 82 orang perempuan yang menjalani seksio sesarea menyimpulkan bahwa gejala distres pada persalinan berkorelasi negatif dengan peningkatan kadar estradiol. Penelitian ini menggunakan pengukuran konsentrasi estradiol serum dan pengisian *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) sebagai variabel.¹

Berdasarkan lima penelitian di atas, dapat disimpulkan estrogen tidak mempengaruhi PPD secara signifikan pada manusia dan bahkan pada salah satu penelitian menunjukkan kedua hormon seks berkorelasi positif dengan gejala depresi, terutama gejala depresi jangka panjang, yang dievaluasi secara retrospektif pada masa pasca persalinan.⁸ Namun penghentian pemberian estrogen pada tikus yang telah diberi simulasi hormonal kehamilan menunjukkan gejala seperti depresi yang dinilai dengan *forced swim test* (FST) dan *tail suspension test* (TST).¹² Hal tersebut dibatasi oleh beberapa faktor antara lain, penyakit PPD sendiri merupakan sebuah spektrum maka sulit untuk mencari korelasi hormon estrogen dengan spektrum PPD yang berbeda-beda.⁷

Cara mendiagnosis depresi pada tikus dan manusia juga memiliki perbedaan (pada manusia dinilai dengan wawancara SCID dan skala EPDS sedangkan tikus dinilai dengan cara FST dan TST). Adanya subjek percobaan yang berhenti di tengah percobaan juga menjadi sebuah keterbatasan dari penelitian.⁵ Pemberian estrogen pada perempuan pasca persalinan juga perlu memperhatikan jenis dan dosisnya agar tidak mengganggu laktasi, dimana dosis yang mengganggu laktasi adalah *ethinyl* estradiol di atas 30 mcg secara oral. Pada percobaan

yang dilakukan oleh Li et al menunjukkan bahwa pemberian 17 β -estradiol 100 mcg secara transdermal tidak menunjukkan gangguan pada laktasi.⁵ Namun karena tidak dilakukan penyetaraan dosis antara 17 β -estradiol dan *ethinyl* estradiol, maka hasil tersebut tidak dapat disimpulkan.

Berbeda dengan hasil penelitian di atas, terdapat tiga penelitian dengan hewan coba yang mendapatkan hasil bahwa pemberian estrogen atau turunannya berpotensi memperbaiki depresi pasca persalinan. Penelitian Wu et al, 2020 menemukan bahwa suplementasi *dehydroepiandrosterone* (DHEA) selama 12 minggu memperbaiki *depression-like behavior* pada subjek percobaan tikus betina Sprague Dawley berumur 18 minggu diberi perlakuan ovariectomi bilateral.¹⁰ Penelitian D.Li et al mendukung kemungkinan potensi estrogen sebagai terapi karena hasil penelitiannya pada mencit mencit betina C57BL/6 yang diovariectomi menemukan bahwa pemberian kombinasi estradiol, progesteron, dan metimazol meningkatkan peningkatan kadar estrogen dan progesteron, dan penurunan kadar hormon tiroid.⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Chen et al, 2022 juga menemukan bahwa pemberian estrogen (17 β -estradiol, E2) menurunkan *depression-like behavior* pada subjek percobaan tikus Sprague Dawley yang diinduksi depresi dengan pemberian infus letrozole dan diberikan estrogen.²

V. KESIMPULAN

Pengobatan estrogen pada perempuan dengan PPD tidak menunjukkan hasil yang signifikan, sedangkan penelitian pada tikus yang diberi pengobatan estrogen memiliki respon yang signifikan. Hal ini diduga karena adanya perbedaan depresi pasca persalinan pada tikus dan manusia, mulai dari cara mendiagnosis dan mekanisme yang terjadi pada tubuh masing-masing organisme. Perbedaan hasil tersebut juga dibatasi oleh subjek penelitian pada manusia

yang sedikit dan berhenti di tengah jalan. Depresi pasca persalinan bukan hanya karena faktor hormon estrogen, namun masih banyak faktor lain yang menjadi etiologinya. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan dengan jumlah subjek yang lebih banyak dan juga dengan spektrum PPD yang hampir sama dengan memperhatikan kadar estrogen yang aman untuk ibu menyusui.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Borgsted, C., Høgh, S., Høgsted, E. S., Fonnesbech-Sandberg, L., Ekelund, K., Albrechtsen, C. K., Wiis, J. T., Hegaard, H., Cvetanovska, E., Juul, A., Frederiksen, H., Pinborg, A., Weikop, P., & Frokjaer, V. (2022). The role of central serotonergic markers and estradiol changes in perinatal mental health. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 146(4), 357–369. <https://doi.org/10.1111/acps.13461>
- [2] Chen, H., Zhang, X., Xu, C., An, S., Ma, X.-M., & Qiao, H. (2022). Endogenous hippocampal estrogen is involved in stress-induced depression-like behaviors and spine plasticity in male rats. *Neuroscience Letters*, 785, 136560. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136560>
- [3] Kettunen, P., Koistinen, E., Hintikka, J., & Perheentupa, A. (2022). Oestrogen therapy for postpartum depression: efficacy and adverse effects. A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 76(5), 348–357. <https://doi.org/10.1080/08039488.2021.1974556>
- [4] Li, D., Li, Y., Chen, Y., Li, H., She, Y., Zhang, X., Chen, S., Chen, W., Qiu, G., Huang, H., & Zhang, S. (2019). Neuroprotection of reduced thyroid hormone with increased estrogen and progesterone in postpartum depression. *Bioscience Reports*, 39(9). <https://doi.org/10.1042/BSR20182382>
- [5] Li, H. J., Martinez, P. E., Li, X., Schenkel, L. A., Nieman, L. K., Rubinow, D. R., & Schmidt, P. J. (2020). Transdermal estradiol for postpartum depression: results from a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of Women's Mental Health*, 23(3), 401–412. <https://doi.org/10.1007/s00737-019-00991-3>
- [6] Payne, J. L., & Maguire, J. (2019). Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 52, 165–180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.12.001>
- [7] Schiller, C. E., Meltzer-Brody, S., & Rubinow, D. R. (2015). The role of reproductive hormones in postpartum depression. In *CNS Spectrums* (Vol. 20, Issue 1, pp. 48–59). Cambridge University Press.
- [8] Sha, Q., Achtyes, E., Nagalla, M., Keaton, S., Smart, L., Leach, R., & Brundin, L. (2021). Associations between estrogen and progesterone, the kynurenine pathway, and inflammation in the post-partum. *Journal of Affective Disorders*, 281, 9–12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.052>
- [9] Suryawanshi, O., & Pajai, S. (2022). A Comprehensive Review on Postpartum Depression. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.32745>
- [10] Wu, S., Ye, M., Li, Z., Bu, S., & Zhang, Y. (2020). Long-term supplementation of dehydroepiandrosterone improved depressive-like behaviors by increasing BDNF expression in the hippocampus in ovariectomized rats. *Heliyon*, 6(10), e05180. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05180>
- [11] Yu, Y., Liang, H.-F., Chen, J., Li, Z.-B., Han, Y.-S., Chen, J.-X., & Li, J.-C. (2021). Postpartum Depression: Current Status and Possible Identification Using Biomarkers. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.620371>
- [12] Zhang, Z., Hong, J., Zhang, S., Zhang, T., Sha, S., Yang, R., Qian, Y., & Chen, L. (2016). Postpartum estrogen withdrawal impairs hippocampal neurogenesis and causes depression- and anxiety-like behaviors in mice. *Psychoneuroendocrinology*, 66, 138–149. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.01.013>
- [13] Meiriska, I. P., Anggraini, D., & Susanti, M. (2022). Hubungan Kadar Ferritin Serum Pada Ibu Hamil Dengan Berat Badan Bayi Baru Lahir di Rsi Siti Rahmah Padang Tahun 2018-2019. *Scientific Journal*, 1(1), 01-10.
- [14] Rhandyka Rafli, R. R., Indah Salsabila, I. S., Ferry Iskandar, F. I., Debie Anggraini, D. A., & Dian Ayu Hamama Pitra, D. A. H. P. (2022). The Relationship of Pregnant Mother's Compliance with Antenatal Care with the Event of Preeclampsia in Tanjung Bingkung Puskesmas (Dokumen). *Budapest International Research and Critics Institute-Journal (BIRCI-Journal)*, 5(1).