

Efektivitas Olahraga sebagai Terapi Depresi

Regina Pingkan¹, Khairun Nisa Berawi², Arief Budiarto³, Utari Gita Mutiara⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Psikologi, Fakultas Psikologi, Universitas Jenderal Achmad Yani

⁴Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Depresi merupakan masalah kesehatan yang menjadi penyebab kematian keempat di dunia dan diperkirakan akan menjadi penyebab kedua disabilitas global pada tahun 2020. Pada tahun 2018, diperkirakan sekitar 322 juta orang mengalami depresi di dunia. Depresi merupakan gangguan *mood* dengan gejala utama berupa afek depresif, kehilangan minat atau anhedonia, dan kehilangan energi yang disertai gejala tambahan lainnya. Terapi yang umumnya digunakan untuk depresi yaitu obat-obatan, psikoterapi, atau kombinasi keduanya. Telah banyak dilaporkan bahwa terdapat keterbatasan dan keluhan dari terapi tersebut sehingga diperlukan suatu terapi alternatif atau tambahan untuk gangguan depresi. Olahraga adalah salah satu pilihan terapi untuk depresi dengan banyak penelitian pendukung yang substansial. Tujuan dari tinjauan pustaka ini ialah untuk meninjau efektivitas dari olahraga dalam mengobati gangguan depresi. Pencarian literatur mengenai efek olahraga pada depresi dan kemungkinan mekanisme yang terlibat dilakukan dengan menggunakan berbagai artikel penelitian yang relevan. Hasil tinjauan ini mengkonfirmasi peran yang bermanfaat dari olahraga untuk terapi depresi sebagaimana dibuktikan oleh berbagai parameter psikobiologis yang diukur pada beberapa penelitian menunjukkan perbaikan gejala klinis depresi setelah intervensi olahraga. Olahraga dapat memodulasi beberapa parameter seperti hormon, neurotransmitter, sitokin pro-inflamasi, dan neurotropin seperti BDNF, VEGF, dan IGF-1 di hipokampus sehingga gejala depresi berkurang. Dengan demikian, olahraga dianggap efektif sebagai pilihan terapi untuk manajemen depresi.

Kata Kunci: depresi, olahraga, terapi

The Effectiveness of Physical Exercise for Depression Treatment

Abstract

Depression is a major health problem and the fourth leading cause of death in the world and is expected to be a cause of global disability by 2020. In 2018, an estimated 322 million people suffer from depression in the world. Depression is a mood disorder with the main symptoms that include depressive affect, loss of interest or anhedonia, and loss of energy with other additional symptoms. Therapy used for depression is usually medication, psychotherapy, or a combination of both. However, there are many limitations and complaints from these therapies so that the alternative or additional therapies for depression problems are needed. Physical exercise is one of the therapeutic choices for depression with many substantial supportive studies. The purpose of this article review was to review the beneficial effects of exercise in depression. Literature searching for studies about the effects of physical exercise on depression was done using many relevant research articles. The results of this review discuss the necessary role of exercise for the treatment of depression as evidenced by various psychobiological parameters that are approved in several studies relating to clinical improvements after the exercise interventions. Physical exercise can modulate several parameters such as hormones, neurotransmitters, pro-inflammatory cytokines, and neurotrophins such as BDNF, VEGF, and IGF-1 in the hippocampus so that the symptoms of depression can be reduced. Thus, physical exercise is considered as a therapeutic choice for depression management.

Keywords: depression, physical exercise, therapy

Korespondensi: Regina Pingkan, Alamat Jl. Imam Bonjol Gang Pisang No. 14 Tanjung Karang Barat, Bandar Lampung, HP 085839029917, e-mail rpingkan22@gmail.com

Pendahuluan

Gangguan jiwa masih menjadi permasalahan kesehatan yang signifikan di dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2018 diperkirakan sekitar

322 juta orang mengalami depresi di seluruh dunia, setara dengan 4,4% dari populasi penduduk dunia. Hampir setengah populasi berada di wilayah Asia Tenggara dan Pasifik

Barat. Gangguan depresi menjadi kontributor utama untuk disabilitas global (7,5% dari seluruh populasi dengan disabilitas) dan juga merupakan kontributor terbesar kematian akibat bunuh diri dengan jumlah mendekati 800.000 per tahun. Depresi lebih sering terjadi pada wanita (5,1%) daripada pria (3,6%).¹ Data Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2018 menunjukkan prevalensi depresi di Indonesia untuk usia 15 tahun ke atas mencapai sekitar 15,6 juta orang atau 6,1% dari jumlah seluruh penduduk Indonesia dan hanya sekitar 9% dari jumlah tersebut yang mendapatkan perawatan terapi.²

Menurut PPDGJ-III, depresi merupakan salah satu gangguan mood yang ditandai dengan gejala utama berupa afek depresif, kehilangan minat maupun anhedonia, dan kehilangan energi yang ditandai dengan cepat lelah, dan dengan gejala tambahan lainnya seperti konsentrasi menurun, kepercayaan diri berkurang, rasa tidak berguna, tidur terganggu, nafsu makan yang berkurang sehingga berat badan menurun, serta memiliki pandangan masa depan yang suram serta pesimistis dan gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri.³ Gangguan depresi mencakup dua kelompok utama, yaitu gangguan depresi mayor dan *dysthymia*. Gangguan depresi mayor atau disebut juga episode depresi memiliki gejala seperti perasaan tertekan, kehilangan minat, dan penurunan energi serta dapat dikategorikan berdasarkan tingkat keparahan gejala sebagai depresi ringan, sedang, atau berat. Sementara *dysthymia* merupakan bentuk depresi ringan yang persisten atau kronis dengan gejala mirip dengan episode depresi, tetapi cenderung kurang intens dan bertahan lebih lama.¹

Secara umum, pasien depresi menunjukkan gaya hidup tidak sehat yang menetap, termasuk jarang melakukan aktivitas fisik, kebutuhan nutrisi tidak tercukupi, atau merokok. Menurut Riskesdas (2018), proporsi aktivitas fisik yang kurang pada penduduk Indonesia usia ≥ 10 tahun sebesar 33,5% selama tahun 2013-2018 dan tergolong tinggi. Akibat gaya hidup yang tidak sehat, pasien depresi memiliki risiko lebih tinggi untuk kematian dini dengan harapan hidup lebih pendek 10 hingga 15 tahun dari populasi umum.⁴

Terapi umum yang digunakan untuk gangguan depresi yaitu obat-obatan yaitu antidepresan, psikoterapi, atau keduanya.

Banyak orang yang mengalami depresi tetapi tidak mencari pengobatan, diketahui hanya sekitar 9% dari orang dengan depresi di Indonesia yang mendapatkan perawatan, sebagian besar diakibatkan oleh stigma sosial yang terkait dengannya. Terapi farmakologis yang biasa digunakan yaitu antidepresan generasi kedua. Akan tetapi, penggunaan antidepresan dianggap mahal, tidak mudah didapat, dan tidak selalu efektif.⁵ Pasien sering mengalami keluhan karena efek samping obat dan kepatuhan meminum obat pun rendah. Oleh sebab itu, salah satu pilihan non-farmakologis yang bermanfaat untuk terapi depresi ialah olahraga.⁶

Intervensi olahraga atau latihan fisik didefinisikan sebagai gerakan tubuh yang terencana, terstruktur, dan berulang yang berguna untuk meningkatkan atau mempertahankan kebugaran fisik dan dapat membakar energi.⁷ Latihan fisik memiliki risiko rendah mengalami efek samping dan dapat diadaptasi sesuai status fungsional pasien. Bentuk latihan baik aerob maupun anaerob telah bermanfaat dalam mengurangi gejala depresi, seperti berjalan, berlari, bersepeda, dan lainnya. Menurut Schuch *et al* (2017), latihan fisik memiliki efek antidepresan yang bermanfaat untuk menurunkan depresi yang dihasilkan dari interaksi beberapa mekanisme neurofisiologis, seperti hormon, neurotrofin, dan biomarker inflamasi.⁸

Isi

Gangguan depresi merupakan penyebab kematian keempat di dunia saat ini dan diperkirakan akan menjadi penyebab kedua disabilitas global pada tahun 2020. Menurut *American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, edisi ke-5 (DSM-V), gangguan depresi dikelompokkan lebih lanjut menjadi gangguan depresi mayor, gangguan depresi persisten atau *dysthymia*, gangguan disregulasi *mood* disruptif, gangguan *dysphoric* pramenstruasi, gangguan depresi yang diinduksi oleh zat, gangguan depresif karena kondisi medis lain, serta kategori gangguan depresi lainnya yang tidak spesifik.⁵

Berdasarkan DSM-V, gangguan depresi klinis memiliki kriteria antara lain terdapat lima atau lebih gejala berikut hadir selama periode dua minggu dan menampilkan perubahan dari kebiasaan sebelumnya. Setidaknya satu gejala

merupakan mood tertekan atau kehilangan minat.

Gejala pertama yaitu perasaan tertekan hampir setiap hari yang ditunjukkan oleh pendapat pribadi atau observasi orang lain. Kedua, kehilangan ketertarikan atau kesenangan pada sejumlah besar aktivitas, hampir setiap hari (ditunjukkan oleh pendapat pribadi ataupun observasi orang lain). Ketiga, terjadi perubahan selera makan yang signifikan saat tidak sedang diet. Keempat, mengalami insomnia atau hipersomnia hampir setiap hari. Kelima, agitasi atau retardasi psikomotor hampir setiap hari (harus dapat diobservasi dan bukan perasaan subjektif). Keenam, kelelahan atau kehilangan tenaga hampir setiap hari. Ketujuh, merasa tidak berharga atau memiliki rasa bersalah yang berlebihan hampir setiap hari. Kedelapan, penurunan kemampuan berpikir atau berkonsentrasi dan sulit menentukan pilihan hampir setiap hari. Kesembilan, terdapat pikiran tentang kematian atau bunuh diri yang berulang.

Kriteria lainnya yaitu gejala depresi menyebabkan gangguan berat dalam pekerjaan, hubungan sosial, ataupun bidang yang penting lainnya. Gejala bukan merupakan dampak psikologis dari penggunaan obat-obatan atau kondisi medis lainnya. Episode depresi tidak dapat dijelaskan lebih baik dengan gejala skizofrenia, gangguan delusi, atau gangguan psikotik serta tidak terdapat episode manik atau hipomanik.

Etiologi dari gangguan depresi terdiri dari beberapa faktor penyebab yaitu faktor neurobiologis, faktor genetik, faktor psikodinamik, faktor psikososial seperti depresi yang dipicu oleh kejadian yang traumatis, dan faktor kognitif seperti pola pikir dan persepsi negatif terhadap diri sendiri, lingkungan, atau masa depan.⁹ Sekitar 50% pasien dengan episode depresi pertama terjadi sebelum usia 40 tahun. Awitan yang terjadi setelah usia 40 tahun biasanya dihubungkan dengan tidak adanya riwayat gangguan mood dalam keluarga, gangguan kepribadian anti sosial, dan penyalahgunaan alkohol.¹⁰

Beberapa skala penilaian objektif dapat digunakan untuk penegakkan diagnosis gangguan depresi. *The Zung Self-Rating Depression Scale* terdiri dari 20 butir skala yang meliputi indeks global intensitas gejala depresi pasien. Skor normal adalah ≤ 34 sedangkan skor depresi adalah ≥ 50 . Sementara *The*

Raskin Depression Scale merupakan skala nilai klinik yang mengukur beratnya depresi yang dilaporkan oleh pasien dan pengamat yang terdiri dari 5 poin skala dari tiga dimensi meliputi pelaporan verbal, penampilan perilaku, dan gejala sekunder. Skala berkisar antara 3 sampai 13. Skala normal adalah 3 dan skor depresi yaitu ≥ 7 .¹¹

Patofisiologi dari gangguan depresi dapat terjadi melalui berbagai mekanisme neurofisiologis, yaitu akibat perubahan pada sejumlah neurotransmitter, neurotrofin, dan neurogenerasi, aktivasi sitokin proinflamasi (IL-1b, IL-2, IL-6, TNF a), serta akibat hiperaktivitas aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) karena hipersekresi dari *corticotropin-releasing hormone* (CRH).¹² Telah dilaporkan bahwa olahraga dapat memodulasi beberapa biomarker dan parameter tersebut sehingga memberi efek antidepresan yang dapat digunakan sebagai terapi gangguan depresi yang bermanfaat.¹³

Intervensi olahraga secara klinis merupakan suatu bentuk kegiatan fisik yang terencana, terstruktur, dan berulang yang digunakan untuk meningkatkan atau mempertahankan aspek kebugaran fisik.¹⁴ Intervensi olahraga terdiri dari latihan yang terstruktur dan diprogramkan, di mana terdapat seseorang yang mengawasi pasien untuk memastikan apakah pasien memenuhi batas latihan minimum dan menggunakan peralatan olahraga khusus, seperti bersepeda menggunakan sepeda statis dengan intensitas sedang selama 30 menit, tiga kali seminggu. Psikoterapi seperti peningkatan motivasi bertujuan untuk meningkatkan intensitas olahraga yang dilakukan pasien sehari-hari. Teknik ini berfokus pada perubahan kecil dan bertahap hingga memenuhi target tertentu sesuai dengan pedoman tingkat aktivitas yang disarankan.

Pedoman penatalaksanaan depresi yaitu *UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Guidelines* merekomendasikan program olahraga yang terstruktur dan berulang sebanyak tiga kali seminggu (45 menit hingga 1 jam) selama 10–14 minggu, sebagai intervensi untuk depresi ringan sampai sedang.¹⁵ Pedoman tersebut sesuai dengan hasil penelitian oleh Chang *et al* (2017) yang menunjukkan hasil bahwa semua model latihan fisik memiliki efek yang signifikan dalam mencegah depresi (OR = 0,56–

0,67). Penelitian dilakukan pada empat kelompok dengan intensitas yang berbeda yaitu 3 kali/minggu, 15 menit; 3 kali/minggu, 30 menit; 6 kali/minggu, 15 menit; dan 6 kali/minggu, 30 menit. Olahraga setidaknya tiga kali seminggu selama 15 menit secara konsisten memiliki risiko lebih rendah mengalami gejala depresi.¹⁶

Respon sistemik terhadap stres dimulai melalui aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dan fungsi sistem saraf simpatis. Paparan stres psikologis dan fisiologis mengaktifkan inti paraventricular dari hipotalamus untuk menghasilkan *corticotropine releasing hormone* (CRH), yang kemudian merangsang pelepasan hormon adrenokortikotropik (ACTH) dari hipofisis ke sirkulasi sistemik. Sekresi ACTH akan merangsang adrenal untuk melepaskan kortisol dan katekolamin untuk menghadapi situasi tertekan atau stres.¹⁷ Hormon kortisol membantu untuk menjaga homeostasis tubuh dan memberi umpan-balik negatif terhadap aksis HPA. Stres yang terus-menerus menyebabkan konsentrasi kortisol didalam plasma, urin, dan cairan serebrospinal (CSS) yang sangat tinggi sehingga menyebabkan disregulasi aksis HPA dan gangguan endokrin pada pasien depresi. Menurut Nabkasorn *et al* (2006) ditemukan pada 28 pasien perempuan berusia 18–20 tahun dengan gejala depresi ringan hingga sedang yang melakukan olahraga berupa jogging selama 50 menit per minggu menunjukkan hasil penurunan signifikan pada ekskresi kortisol selama 24 jam ($p=0,003$) dan ekskresi epinefrin ($p=0,031$) dalam urin.¹⁸

Gangguan pada neuroendokrin karena disregulasi aksis HPA akibat stres juga dapat mengganggu modulasi kekebalan tubuh dan menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi.¹⁹ Oleh sebab itu, gejala depresi ditandai oleh peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan lainnya. Selama olahraga, kontraksi otot dapat menginduksi pelepasan miokin yang akan meningkatkan ekspresi PGC-1 α dan menurunkan pelepasan sitokin pro-inflamasi.²⁰ Pada penelitian meta-analisis oleh Rethorst *et al* (2013) pada kelompok usia 18-70 tahun dengan gangguan depresi yang melakukan latihan fisik menunjukkan hasil terjadi penurunan pada IL-1 β ($p = 0,0441$) dan TNF- α ($p = 0,0023$) yang disertai penurunan pada

gejala depresi setelah 12 minggu intervensi latihan aerobik.²¹

Kondisi stres berkelanjutan juga dapat menyebabkan subsensitivitas reseptor pada membran sel pascasinaptik sehingga konsentrasi neurotransmitter tertentu dapat menurun dan menyebabkan gejala depresi.²² Dilaporkan bahwa pasien depresi memiliki konsentrasi neurotransmitter yang rendah seperti norepinefrin, epinefrin, serotonin, dan dopamin. Beberapa obat antidepresan seperti trisiklik dan *monoamine oxidase inhibitor* bekerja untuk memicu produksi monoamin di vesikel sinaptik otak.²³ Olahraga dapat secara langsung memodulasi tingkat dan fungsi neurotransmitter tersebut. Olahraga dapat meningkatkan pelepasan neurotransmitter yang dimediasi oleh aktivasi *Brain-derived Neurotrophic Factor* (BDNF) sehingga dapat menurunkan gejala depresi.²⁴

BDNF adalah faktor neurotropik hipokampus yang memiliki peran penting dalam perlindungan sel saraf, neurogenesis, neuroregenerasi dan plastisitas sinaptik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa olahraga dapat meningkatkan kadar BDNF untuk pertumbuhan hipokampus dan meningkatkan regulasi hormon stres.²⁵ Penelitian oleh Kerling *et al* (2017) menemukan bahwa terjadi peningkatan konsentrasi BDNF serum pada 22 pasien depresi yang menjalani pengobatan biasa ditambah intervensi latihan fisik terstruktur yang diawasi selama 6 minggu dan terjadi penurunan BDNF serum pada 20 pasien depresi yang hanya mendapat pengobatan biasa ($p = 0,030$).²⁶

Efek antidepresan pada latihan fisik juga dapat bekerja melalui *growth hormone* (GH) dan *insulin like growth factor-1* (IGF-1). GH dan IGF-1 berperan penting dalam perkembangan, perlindungan, dan fungsi sistem saraf pusat termasuk kognisi, suasana hati, dan regulasi tidur. Latihan fisik seperti latihan aerobik atau latihan kekuatan dapat meningkatkan sekresi GH dan IGF-1 sehingga menurunkan gejala depresi.²⁷ Hasil penelitian menunjukkan IGF-1 memiliki efek antidepresan pada latihan fisik yang persisten dalam model tikus.²⁸ Pada model tikus lain, IGF-1 ditemukan dapat mengurangi perilaku depresi karena efek anti-inflamasi yang diberikan setelah latihan fisik.²⁹ Tetapi, terdapat penelitian yang menemukan bahwa tidak terdapat perubahan signifikan dalam level IGF-1 setelah intervensi olahraga.

Penelitian oleh Krogh *et al* (2014) menunjukkan bahwa volume hipokampus, BDNF, VEGF, dan IGF-1 tidak berbeda antara kelompok yang mengikuti tiga sesi latihan aerobik per minggu selama tiga bulan dan kelompok kontrol yang tidak melakukan latihan aerobik ($\rho = 0,30$; $p = 0,03$).³⁰

Konsistensi merupakan faktor utama keberhasilan olahraga sebagai terapi depresi terlepas dari frekuensi atau durasi selama olahraga dilakukan dengan intensitas sedang dan teratur. Program intervensi olahraga juga disesuaikan dengan status kesehatan dan preferensi pasien agar tingkat partisipasi pelaksanaannya tinggi. Intervensi olahraga yang berada di bawah pengawasan para profesional seperti pelatih, fisioterapis, dan ahli fisiologi olahraga memberikan efek perbaikan klinis yang lebih besar dan dapat mengurangi risiko mengalami cedera.³¹

Ringkasan

Depresi merupakan suatu gangguan *mood* yang memiliki gejala utama berupa afek depresif, kehilangan minat atau anhedonia, dan kehilangan energi yang disertai gejala lain seperti rasa tidak berguna, tidur terganggu, nafsu makan berkurang hingga berat badan menurun, serta memiliki pandangan pesimistis dan gagasan atau perbuatan membahayakan diri. Etiologi dari depresi terdiri dari faktor genetik, faktor neurofisiologis, faktor kognitif, faktor psikodinamik, serta faktor psikososial. Olahraga merupakan terapi pilihan untuk gangguan depresi.

Olahraga menurunkan gejala depresi melalui beberapa mekanisme neurofisiologis. Olahraga dapat memodulasi beberapa parameter seperti hormon, neurotropin, dan biomarker inflamasi. Olahraga meningkatkan pelepasan neurotransmitter yang dimediasi oleh aktivasi *Brain-derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Peningkatan BDNF, VEGF, dan IGF-1 sebagai faktor neurotropik di hipokampus berguna untuk pertumbuhan sel saraf, meningkatkan regulasi hormon stres yaitu kortisol pada aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), dan menurunkan pelepasan sitokin pro-inflamasi sehingga gejala depresi dapat berkurang.

Simpulan

Olahraga efektif digunakan untuk terapi terhadap gangguan depresi. Olahraga direkomendasikan untuk pencegahan maupun intervensi dini pasien depresi karena memiliki efek antidepresan yang signifikan dan risiko mengalami efek samping yang rendah.

Daftar Pustaka

1. Depression [internet]. World Health Organization; 2018 [disitasi tanggal 30 Agustus 2019]. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
2. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Republik Indonesia. 2018.
3. Maslim R. Buku saku diagnosis gangguan Jiwa, rujukan ringkas dari PPDGJ-III dan DSM-5. 2013.
4. Tasci G, Baykara S, Gurok GM, Atmaca M. Effect of exercise on therapeutic response in depression treatment. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2019; 29(2):137-143.
5. Al-Qahtani AM, Shaikh MA, Shaikh IA. Exercise as a treatment modality for depression: a narrative review. *Alex J Med*. 2018.
6. Sadeghi K, Ahmadi SM, Rezaei M, Miri J, Abdi A, Jamshidi K. A comparative study of the efficacy of cognitive group therapy and aerobic exercise in the treatment of depression among the students. *Global Journal of Health Science*, 2016; 8(10), 54171.
7. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription (9th edition). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 2013.
8. Schuch F, Vancampfort D, Firth J, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017; 210:139–150.
9. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review

- and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(4):334–341.
10. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(suppl 8):17–25.
11. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, et al: Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry* 2016; 3:415–424.
12. Silveira H, Moraes H, Oliveira N, Coutinho ESF, Laks J, Deslandes A. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and metaanalysis. *Neuropsychobiology*. 2013; 67(2):61–68.
13. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res*. 2016; 77:42–51.
14. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American college of sports medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43(7):1334–1359.
15. NICE. Depression in children and young people: identification and management in primary, community and secondary care. Clinical Guideline. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence. 2015.
16. Chang YC, Lu MC, Hu IH, Wu WI, Hu SC. Effects of different amounts of exercise on preventing depressive symptoms in community-dwelling older adults: a prospective cohort study in Taiwan. *BMJ Open*. 2017; 7(4):014256.
17. Webb HE, Rosalky DS, Tangsilsat SE, McLeod KA, Acevedo EO, Wax B. Aerobic fitness affects cortisol responses to concurrent challenges. *Med Sci Sports Exerc*. 2013; 45(2):379–386.
18. Nabkasorn C, Miyai N, Sootmongkol A, et al. Effects of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms. *Eur J Public Health*. 2006; 16(2):179–184.
19. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67(5):446–457.
20. Lavebratt C, Herring MP, Liu JJ, et al. Interleukin-6 and depressive symptom severity in response to physical exercise. *Psychiatry Res*. 2017; 252:270–276.
21. Rethorst CD, Toups MS, Greer TL, et al. Pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressant effects of exercise in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(10):1119–1124.
22. Siqueira CC, Valiengo LL, Carvalho AF, et al. Antidepressant efficacy of adjunctive aerobic activity and associated biomarkers in major depression: A 4-week, randomized, single-Blind, controlled clinical trial. *PLoS One*. 2016; 11(5):0154195.
23. Portugal E, Cevada T, Sobral Monteiro-Junior R, et al. Neuroscience of exercise: from neurobiology mechanisms to mental health. *Neuropsychobiology*. 2013; 68(1):1–14.
24. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015; 174:432–440.
25. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age related decline in hippocampal volume. *J Neurosci*. 2010; 30(15):5368–5375.
26. Kerling A, Kuck M, Tegtbur U, et al. Exercise increases serum brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017; 2015:152–155.
27. Olson RL, Brush CJ, Ehmann PJ, Alderman BL. A randomized trial of aerobic exercise on cognitive control in major depression. *Clin Neurophysiol*. 2017; 128 (6):903–913.

28. Duman CH, Schlesinger L, Terwilliger R, Russel DS, Newton SS. Peripheral insulin-like growth factor-I produces antidepressant-like behavior and contributes to the effect of exercise. *Behav Brain Res.* 2009; 198(2):366–371.
29. Park SE, Dantzer R, Kelly KW, McCusker RH. Central administration of insulin like growth factor-I decreases depressive-like behavior and brain cytokine expression in mice. *J Neuroinflammation.* 2011; 8:12.
30. Krogh J, Nordentoft M, Mohammad-Nezhad M, Westrin A. Growth hormone, prolactin and cortisol response to exercise in patients with depression. *J Affect Disord.* 2010; 125(1–3):189–197.
31. Hearing CM, Chang WC, Szuhany KL, Deckersbach T, Nierenberg AA, Sylvia LG. Physical exercise for treatment of mood disorders: a critical review. *Curr Behav. Neurosci Rep.* 2016; 3(4):350–359.
32. Hallgren M, Stubbs B, Vancampfort D, Lundin A, Jaakallio P, Forsell Y. Treatment guidelines for depression: Greater emphasis on physical activity is needed. *Eur Psychiatry.* 2017; 40:1–3.