



Peningkatan Antioksidan Endogen yang Dipicu Latihan Fisik

Increased Endogenous Antioxidants Triggered by Physical Exercise

Mustika Anggiane Putri

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Trisakti University

**KATA KUNCI
KEYWORDS**

*latihan fisik; antioksidan endogen; radikal bebas
physical exercise; endogenous antioxidant; Reactive Oxygen
Species (ROS)*

ABSTRAK

Sudah tidak diragukan lagi bahwa latihan fisik memiliki manfaat yang begitu besar bagi kesehatan dan kebugaran tubuh manusia. Latihan fisik yang dilakukan secara teratur dapat menurunkan resiko penyakit degeneratif, seperti diabetes melitus, obesitas dan penyakit kardiovaskular. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa radikal bebas dan reaktif oksigen spesies (ROS) yang dihasilkan selama kontraksi otot memiliki peran fisiologis dalam adaptasi terhadap latihan fisik. Reactive Oxygen Species (ROS) yang terbentuk dalam jumlah ringan-sedang saat seseorang melakukan latihan fisik dapat meningkatkan produksi antioksidan endogen dalam tubuh. Melalui beberapa jalur transduksi sinyal, radikal bebas dalam jumlah ringan-sedang dapat mengaktifkan faktor transkripsi yang berperan dalam ekspresi gen antioksidan endogen. Peningkatan produksi antioksidan endogen selama latihan fisik dapat mencegah terjadinya stress oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan komponennya.

ABSTRACT

There is no doubt that physical exercise has such great benefits for the health and fitness of the human body. Physical exercise done regularly can reduce the risk of degenerative diseases, such as diabetes mellitus, obesity and cardiovascular disease. Several studies have revealed that the free radicals and reactive oxygen species(ROS) which are produced during muscle contraction have a physiological role in adaptation to physical exercise. Reactive Oxygen Species (ROS) that form in mild-moderate amounts when a person performs physical exercise can increase endogenous antioxidant production in the body. Through multiple signal transduction pathways, the mild-moderate free radicals can activate transcription factors that play a role in the

expression of endogenous antioxidant genes. Increased production of endogenous antioxidants during physical exercise can prevent the occurrence of oxidative stress that can cause damage to cells and their components.

LATAR BELAKANG

Latihan fisik memiliki banyak manfaat bagi kesehatan. Namun banyak orang yang masih enggan melakukannya karena berbagai alasan, terlebih dengan pola hidup *sedentary* seperti di kota besar saat ini. Sehat merupakan kebutuhan dasar bagi setiap manusia. Individu yang sehat akan dapat menjalankan aktivitas kehidupannya dengan lebih optimal, oleh karena itu kesehatan harus selalu dipelihara dan ditingkatkan. Latihan fisik merupakan cara termurah untuk mendapatkan dan memelihara kesehatan tersebut.

Latihan fisik dengan frekuensi, intensitas, tipe dan waktu yang teratur dan tepat sangatlah bermanfaat. Banyak penelitian mengungkapkan bahwa latihan fisik memiliki banyak manfaat termasuk menurunkan risiko penyakit degeneratif, antara lain penyakit kardiovaskular (jantung dan pembuluh darah) termasuk hipertensi, diabetes melitus dan kanker (Blair SN *et al.*, 2001; Crespo CJ *et al.*, 2002; Oguma Y *et al.*, 2002; Warburton DE *et al.*, 2006). Penyakit degeneratif merupakan penyakit kronik menahun yang banyak mempengaruhi kualitas hidup serta produktivitas seseorang, dimana progresivitas penyakit akan bertambah seiring bertambahnya usia si penderita. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa stress oksidatif terlibat dalam patogenesis yang mendasari dari penyakit degeneratif tersebut (Muthusamy VR *et al.*, 2012). Stress oksidatif yaitu suatu keadaan

ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan antioksidan, dimana radikal bebas yang terbentuk melebihi kemampuan antioksidan tubuh untuk menetralsirnya (Gomez-Cabrera *et al.*, 2007).

Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa *reactive oxygen species* (ROS) yang terbentuk akibat adanya hipoksia jaringan selama kontraksi otot memiliki peran fisiologis dalam adaptasi terhadap latihan fisik. *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang terbentuk dalam jumlah ringan-sedang saat latihan fisik intensitas sedang meningkatkan produksi antioksidan endogen sehingga mencegah terjadinya stress oksidatif dalam tubuh (Gomez-Cabrera *et al.*, 2007; Berzosa C *et al.*, 2011). Berdasarkan latar belakang di atas, dengan mengulas mekanisme pembentukan antioksidan endogen oleh latihan fisik, penulis ingin memberikan bukti dan paparan ilmiah bahwa latihan fisik memang penting dan dibutuhkan oleh manusia untuk meningkatkan kualitas hidup agar lebih sehat dan bugar.

PEMBAHASAN

Semua makhluk hidup, kecuali yang bersifat anaerobik memerlukan oksigen untuk menghasilkan energi secara efisien. Oksigen merupakan komponen yang sangat penting dari metabolisme sel.

Correspondence:
Mustika Aggiane Putri, Department of Physiology,
Faculty of Medicine, Trisakti University

Reaksi oksidasi terjadi setiap saat di dalam tubuh. Segala aktifitas tubuh kita, termasuk latihan fisik, bahkan ketika kita bernafas, pun terjadi reaksi oksidasi. Namun walaupun sangat dibutuhkan, oksigen dapat pula bersifat toksik yang memicu terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang bersifat sangat reaktif terhadap sel dan komponen sel (Kiyatno 2009). Sekitar 2-5% dari oksigen yang dikonsumsi selama metabolisme mitokondria pada organisme aerobik akan menjadi radikal bebas (Berzosa C *et al.*, 2011). Kaitan radikal bebas dengan latihan fisik adalah bahwa pada saat seseorang melakukan latihan fisik, konsumsi oksigen akan meningkat. Selama latihan fisik konsumsi oksigen meningkat karena peningkatan kebutuhan energi di berbagai jaringan, khususnya pada otot yang berkontraksi. Peningkatan konsumsi oksigen ini menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Powers SK *et al.*, 2010).

Selain itu pada latihan fisik berat, darah yang menuju ke organ-organ yang tidak aktif misalnya hepar, ginjal, lambung dan usus dialihkan ke otot-otot yang aktif (tungkai dan jantung). Hal ini menyebabkan terjadinya kekurangan oksigen (hipoksia) secara akut pada organ-organ tersebut. Bila latihan fisik dihentikan, darah akan dengan cepat mengalir kembali ke organ-organ tersebut, dan hal ini dikaitkan dengan terbebaskannya oksidan dalam jumlah besar dari organ-organ tersebut yang sebelumnya mengalami kekurangan oksigen. Radikal bebas itu sendiri adalah atom atau molekul (kumpulan atom) yang memiliki elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya (Winarsi H 2007). Adanya elektron yang

tidak berpasangan menyebabkan senyawa tersebut sangat reaktif mencari pasangan, dengan cara menyerang atau mengikat elektron molekul lain yang berada disekitarnya, sehingga terbentuk radikal bebas baru.

Radikal bebas berdiri sendiri hanya dalam periode waktu yang sangat singkat, karena ia akan segera menyatu dengan atom lain. Jika elektron yang terikat oleh senyawa radikal bebas berasal dari senyawa berikatan kovalen, maka akan sangat fatal akibatnya, karena ikatan tersebut digunakan bersama-sama. Biomakromolekul seperti lipid, protein, maupun DNA merupakan senyawa yang biasanya menggunakan ikatan kovalen ini. Bisa dibayangkan bagaimana kerusakan yang parah terjadi jika radikal bebas mengikat atau menyerang biomakromolekul tersebut (Winarsi H 2007). Sedangkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) adalah senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang bersifat sangat reaktif, terdiri atas kelompok radikal bebas dan kelompok nonradikal (Eboh AS 2014). Kelompok radikal bebas antara lain *superoxide anion* ($O_2^{\cdot-}$), *hydroxyl radicals* (OH^{\cdot}), dan *peroxyl radicals* (RO_2^{\cdot}). Kelompok non radikal misalnya *hydrogen peroxide* (H_2O_2), dan *organic peroxide* ($ROOH$). Kelompok non radikal walaupun tidak bersifat radikal namun merupakan senyawa oksidan yang sangat kuat dan dapat mengoksidasi berbagai senyawa dalam sel.

Radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang diproduksi dalam jumlah yang normal sebenarnya juga diperlukan untuk fungsi biologis tubuh seperti untuk melawan radang dan membunuh bakteri. Namun produksi radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan

dalam tubuh dapat merusak membran sel, protein dan DNA yang akan berakibat fatal (Winarsi H 2007).

Komponen terpenting membran sel adalah fosfolipid, glikolipid dan kolesterol. Dua komponen pertama mengandung asam lemak tak jenuh yang sangat rentan terhadap serangan radikal bebas, terutama radikal hidroksil. Radikal hidroksil dapat menimbulkan reaksi yang dikenal dengan nama peroksida lipid (Husain N *et al.*, 2012). Jika terjadi kerusakan membran sel maka akibatnya sangat fatal, karena seperti yang kita ketahui membran sel merupakan *barrier* penting demi berfungsinya sel. Keseimbangan antara oksidan dan senyawa antioksidan sangat diperlukan dalam menjaga tubuh dari kerusakan yang diakibatkan oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS).

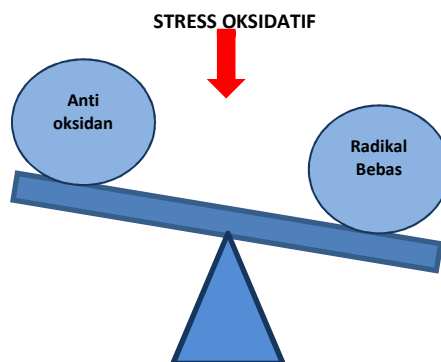
Pada saat seseorang melakukan latihan fisik kebutuhan akan oksigen meningkat dan akan memicu terbentuknya radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Namun normalnya, radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) ini terbentuk secara perlahan dan kemudian dinetralsir oleh antioksidan endogen, bahkan ROS yang terbentuk tersebut dapat memicu pembentukan

antioksidan endogen tersebut (Warburton DE *et al.*, 2006; Gomez-Cabrera *et al.*, 2007; Berzosa C *et al.*, 2011; Kerksick C *et al.*, 2005).

Pada latihan fisik intensitas ringan-sedang terjadi keseimbangan antara oksidan dan antioksidan, namun pada latihan fisik berat atau berlebih dapat meningkatkan terjadinya stress oksidatif, yaitu suatu keadaan ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan antioksidan, dimana radikal bebas yang terbentuk melebihi kemampuan antioksidan untuk menetralsirnya (Sugianto NL 2011) (Gambar 1). Stress oksidatif yang meningkat dapat memicu timbulnya berbagai penyakit dan mempercepat terjadinya proses penuaan. Hal ini disebabkan karena adanya kerusakan sel.

Mekanisme Pembentukan Antioksidan Endogen Melalui Latihan Fisik

Dalam arti yang sangat luas antioksidan dapat didefinisikan sebagai zat yang menunda atau mencegah oksidasi suatu substrat (Powers SK *et al.*, 2010). Secara biologis, pengertian antioksidan adalah senyawa yang mampu menangkal atau meredam dampak negatif oksidan dalam tubuh (Winarsi H 2007).



Gambar 1. Ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan menyebabkan stress oksidatif.

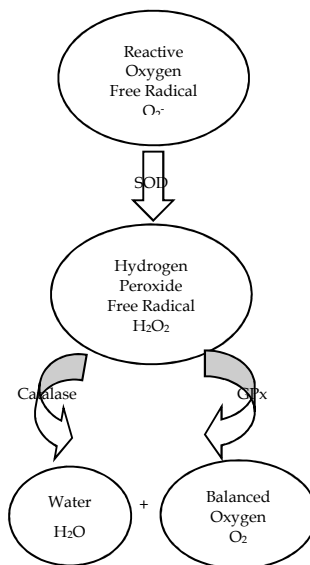
Antioksidan diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stress oksidatif.

Secara umum antioksidan dibagi menjadi dua, yaitu antioksidan enzimatis (antioksidan endogen) dan antioksidan non-enzimatis (antioksidan eksogen) (Winarsi H 2007). Antioksidan enzimatis meliputi glutathion peroksidase (GPx), superoksida dismutase (SOD), dan *catalase* (CAT). Sedangkan antioksidan non-enzimatis meliputi antioksidan larut lemak (seperti tokoferol, karotenoid, quinon, flavonoid dll) dan antioksidan larut air (seperti asam askorbat). Antioksidan endogen merupakan antioksidan enzimatis yang meminimalisir kerusakan oksidatif dengan cara mengkatalisis suatu reaksi kimia untuk

menetralkan radikal bebas (Berzosa C *et al.*, 2011).

Antioksidan enzimatis bekerja dengan menghambat pembentukan radikal bebas, yaitu dengan memutus reaksi berantai, kemudian mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. Antioksidan dalam kelompok ini disebut juga *chain-breaking-antioxidant* (Winarsi H 2007).

Superoksida Dismutase adalah enzim yang mengkatalisis dismutasi anion superoksida menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan O_2 . Meskipun radikal superoksida tidak begitu toksik, namun dapat menarik elektron dari membran sel atau komponen sel lainnya dan menyebabkan reaksi radikal berantai. Radikal superoksida memiliki kemampuan untuk berpartisipasi dalam pembentukan radikal hidroksil (Mittler R 2017). Hidrogen peroksida, setelah terbentuk juga harus dikeluarkan untuk mencegah pembentukan radikal hidroksil. Katalase dan Glutathion peroksidase merubah hidrogen peroksida menjadi air (Mittler R 2017) (Gambar 2).



Gambar 2. Peran SOD, katalase dan Glutathion peroksidase dalam menetralkan radikal bebas.

Teori mengenai efek buruk dari radikal bebas telah tertanam kuat dalam benak para ilmuwan selama 30 tahun terakhir. Namun demikian, saat ini dari beberapa penelitian membuktikan bahwa *reaktive oxygen species* (ROS) yang dihasilkan selama kontraksi otot memiliki peran fisiologis dalam adaptasi terhadap latihan fisik.

Pada beberapa penelitian menyatakan bahwa, ROS yang terbentuk dalam jumlah ringan-sedang saat latihan fisik intensitas sedang dapat meningkatkan antioksidan endogen (Gomez-Cabrera MC *et al.*, 2007; Berzosa C *et al.*, 2011).

Terdapat bukti yang berkembang bahwa *reaktive oxygen species* (ROS) dalam konsentrasi rendah-sedang dapat menginduksi ekspresi gen antioksidan endogen seperti *Mitochondrial superoxide dismutase* (MnSOD) dan *Glutation peroksidase* (GPx) (Berzosa C *et al.*, 2011).

Mekanisme bagaimana *reaktive oxygen species* (ROS) dapat menginduksi ekspresi gen antioksidan endogen adalah bahwa radikal bebas, melalui beberapa jalur transduksi sinyal dapat mengaktifkan faktor transkripsi yang berperan dalam ekspresi gen antioksidan endogen.

Beberapa antioksidan endogen mengandung situs pengikatan faktor transkripsi *Nuclear factor kappa B* (NF-KB) pada daerah promoter gen nya, seperti pada *Mitochondrial superoxide dismutase* (MnSOD) (Gomez-Cabrera MC *et al.*, 2007).

Gomez-Cabrera *et al.*, (2005) menyimpulkan bahwa pembentukan *Reactive oxygen species* (ROS) selama latihan fisik intensitas sedang mengaktifkan Jalur *Mitogen Activated Protein Kinases* (MAPKs) pada p38 dan ERK1/ERK2, yang selanjutnya akan

mengaktifkan NF-KB yang merupakan sebuah faktor transkripsi. Mereka melaporkan bahwa ROS yang dihasilkan pada saat latihan fisik, berperan sebagai sinyal yang mengatur peristiwa molekuler yang penting dalam adaptasi sel otot (Gomez-Cabrera MC *et al.*, 2005).

Aktifasi dari NF-KB akan meningkatkan ekspresi antioksidan enzimatis (MnSOD dan GPx) (Gambar 3) (Gomez-Cabrera MC *et al.*, 2007).

Ji LL dkk (2004), telah mempelajari secara ekstensif peran ROS terhadap aktivasi NF-KB dan MAPKs dalam adaptasi sel otot terhadap stress oksidatif dan menyimpulkan bahwa jalur ini merupakan respon penting untuk mempertahankan homeostasis otot (Ji LL *et al.*, 2004).

Mitogen-activated protein kinases (MAP-kinase) adalah protein ubiquitous yang menerjemahkan persepsi dari sinyal ekstraselular atau perubahan di lingkungan menjadi suatu respon sel. Sampai saat ini terdapat lebih dari 20 MAP-kinase yang telah diidentifikasi, yang dikelompokkan menjadi 4 kelompok (Mooren FC *et al.*, 2005), yaitu: *Extracellular signal-regulated kinase I dan 2* (MAPK^{ERK1/2}), *Stress-activated protein kinase p38* (MAPK^{p38}), *C-jun N-terminal kinase* (MAPK^{jnk}), dan *The extracellular signal-regulated kinase 5* (MAPK^{ERK5})

Semua jalur MAP kinase (MAPKs) memiliki aktifitas yang sama, yaitu fosforilasi konkoman residu treonin dan tirosin dari domain kinase. MAPKs adalah elemen terakhir dari jalur kaskade fosforilasi ini. Tekanan lingkungan seperti hipoksia, stress oksidatif, perubahan osmotik dan sitokin inflamasi dapat menjadi sinyal yang menstimulasi jalur MAPKs ini. Jalur MAPKs mentransfer informasi dari

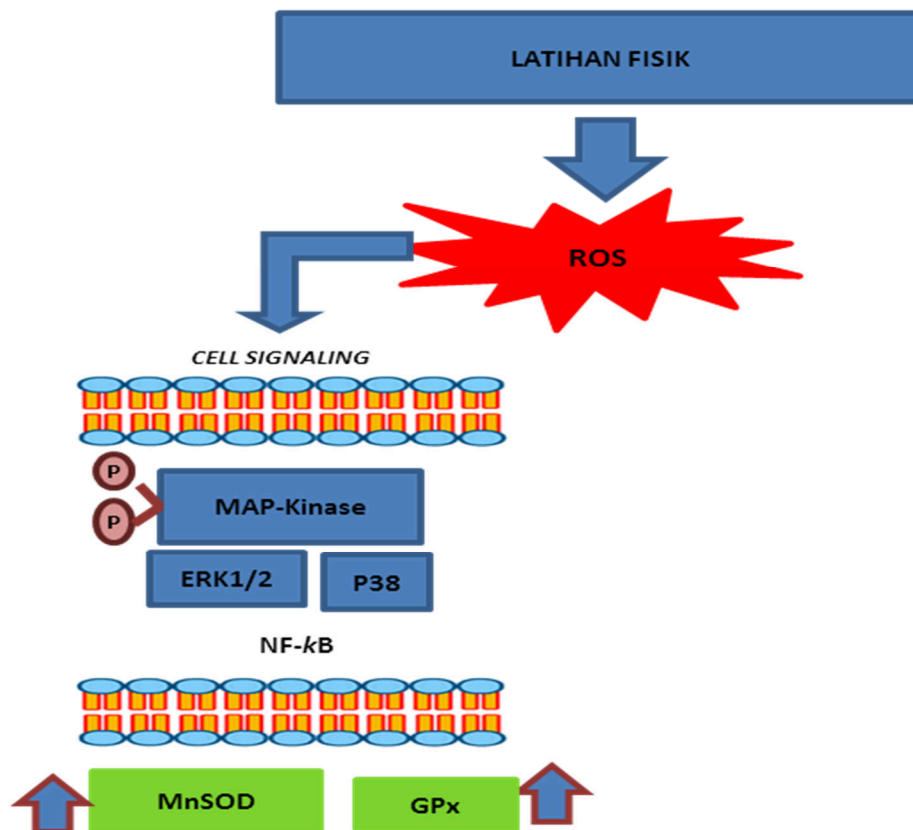
lingkungan luar sel ke dalam nukleus melalui tiga tingkat jalur yang melibatkan fosforilasi berantai dari tiga kinase, yaitu, MAP Kinase (MAPKK) / MAPK-ERK-Kinase (MEK), MAPK kinase kinase (MAPKKK) / MEK-Kinase (MEKK) dan MAPK (Mooren FC *et al.*, 2005).

Jalur ERK diaktifasi melalui beberapa reseptor yang berbeda termasuk reseptor tirosin kinase, *G-protein-couple seven transmembrane-spanning domain receptors* atau reseptor serin-threonin kinase dimana semuanya menyampaikan pesan ke protein Ras. Ras selanjutnya mengerahkan dan mengaktifasi MEKK dari keluarga raf. Kemudian Raf akan memfosforilasi dan mengaktifkan dua MEK, MEK1 dan MEK2. Kemudian pada akhirnya MEKs

memfosforilasi dan mengaktifasi ERK 1 dan 2 (Mooren FC *et al.*, 2005).

NF-KB berada di sitoplasma dalam keadaan inaktif. Ketika diaktivasi oleh jalur MAPKs, NF-KB akan bermigrasi masuk ke dalam nukleus dan berikatan dengan situs pengikatannya di daerah promotor dari suatu gen.

Peran faktor transkripsi lain dalam ekspresi gen antioksidan endogen juga telah dilaporkan oleh Muthusamy dkk (2012) yaitu *Nuclear erythroid 2 p45 factor 2 (Nrf2)*. *Nuclear erythroid 2 p45-related factor 2 (Nrf2)*, sebuah protein yang meregulasi transkripsi dari beberapa gen antioksidan yang merupakan *redox-sensitive* (Muthusamy VR *et al.*, 2012).



Gambar 3. Peningkatan ekspresi gen antioksidan enzimatis melalui aktivasi NF-KB oleh ROS (Gomez-Cabrera MC *et al.*, 2007).

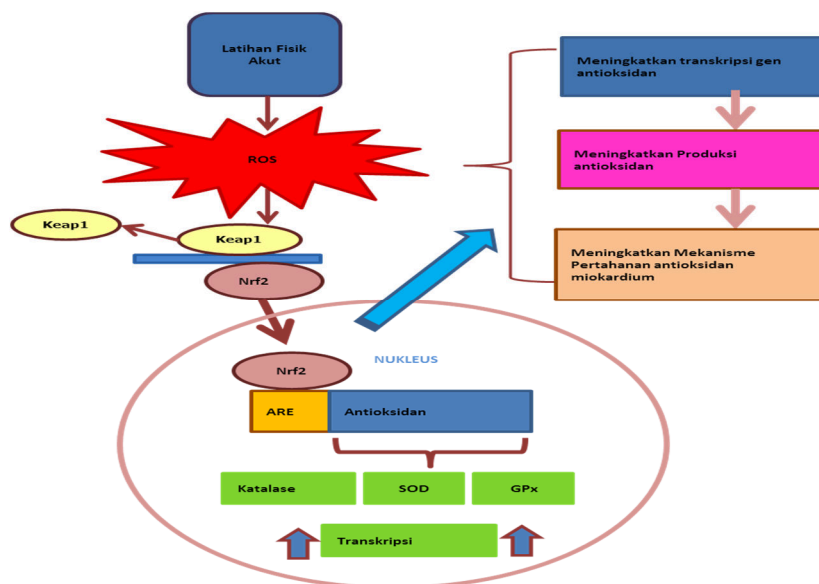
Aktivasi terus menerus dari Nrf2 meningkatkan transkripsi antioksidan endogen pada jantung. Pada penelitiannya Muthusamy dkk (2012) memperlihatkan bahwa *acute exercise stress* (AES) mengakibatkan aktivasi Nrf2/ARE (*antioxidant respon element*) dan kemudian meningkatkan mekanisme pertahanan antioksidan pada jantung tikus wild-type. Dengan demikian AES menginduksi ROS dan meningkatkan fungsi Nrf2. Gangguan pada Nrf2 meningkatkan kerentanan miokardium terhadap stress oksidatif (Muthusamy VR *et al.*, 2012).

Penemuan ini mengungkakan pendekatan nonfarmakologi untuk mengaktifkan *signaling* Nrf2/ARE yang mungkin dapat menjadi target terapeutik yang potensial untuk melindungi jantung dari stress oksidatif (Muthusamy VR *et al.*, 2012).

Dalam kondisi normal, Nrf2 berada di sitoplasma dalam keadaan inaktif, terikat dengan molekul represornya yaitu Keap1. ROS menyebabkan pemisahan kompleks Nrf2-Keap1, dan berujung pada ubiquinisasi Keap1 dan translokasi Nrf2 ke dalam nukleus. Nrf2 menstimulasi

transkripsi gen antioksidan dengan cara berikatan dengan *antioxidant responsive element* (ARE) pada daerah promoter gen targetnya (Gambar 4) (Kim HJ *et al.*, 2010). Pada latihan fisik akut terjadi peningkatan pembentukan radikal bebas yang dapat memicu ekspresi gen antioksidan endogen melalui aktivasi faktor transkripsinya dan pada latihan fisik kronis terjadi peningkatan pembentukan antioksidan endogen akibat adanya suatu respon adaptif.

Salminen A dan Vihko V (1983), pada penelitiannya memperlihatkan bahwa pada hewan yang diberikan latihan fisik kronis terjadi sedikit kerusakan oksidatif yang dibandingkan hewan yang tidak terlatih, hal ini terjadi akibat respon adaptif dari latihan fisik jangka panjang. Respon adaptif ini merupakan hasil efek kumulatif dari stimulus latihan fisik yang diberikan berulang dalam jangka waktu lama (kronis). Oleh karena itu agar kapasitas mekanisme pertahanan antioksidan endogen dalam tubuh menjadi efektif perlu dilakukan latihan fisik yang berkelanjutan, bukan hanya sekedar sesekali.



Gambar 4. Peningkatan ekspresi gen antioksidan enzimatis melalui aktivasi Nrf-2 oleh ROS (Muthusamy VR *et al.*, 2012; Kim HJ *et al.*, 2010).

SIMPULAN

Peningkatan produksi antioksidan endogen selama latihan fisik dapat mencegah terjadinya stress oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan komponennya.

Reactive Oxygen Species (ROS) dalam tingkat ringan-sedang yang terbentuk pada saat latihan fisik mengaktifkan faktor transkripsi yang berperan dalam ekspresi gen antioksidan endogen dalam tubuh.

Kapasitas mekanisme pertahanan antioksidan terhadap radikal bebas akan efektif jika latihan fisik dilakukan berkelanjutan.

KEPUSTAKAAN

- Berzosa C *et al.*, 2011. Acute Exercise Increase Plasma Total Antioxidant Status and Antioxidant Enzyme Activities in Untrained Men. *Journal of Biomeicine and Biotechnology*. 2011.
- Blair SN, Cheng Y, Holder JS 2001. Is Physical Activity or Physical Fitness more Important in Defining Health Benefits. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:S379-399. [Pubmed]
- Crespo CJ, Palmieri MR, Perdomo RP, McGee DL, Smit E, Sempos CT, Lee IM, Sorlie PD 2002. The Relationship of Physical Activity and Body Weight With All-Cause Mortality:Result From The Puerto Rico Heart Program. *Ann Epidemiol*. 2002;12:543-552. [Pubmed]
- Eboh AS 2014. Biochemistry of Free Radicals and Antioxidants. *Sch. Acad. J. Biosci.*, 2014; 2(2):110-118
- Gomez-Cabrera MC, Borrás C, Pallardo FV, Sastre J, Ji LL, Vina J 2005. Decreasing Xanthine Oxidase-Mediated Oxidative Stress Prevents Useful Cellular Adaptations to Exercise in rats. *J Physiol*. 2005; 567:113-120.
- Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Vina J 2007. Moderate Exercise is an antioxidant:Upregulating of Antioxidant genes by training. *Elsevier*.2007;44(2008):126-131.
- Husain N, Kumar A 2012. Reactive Oxygen Species and Natural Antioxidants: A Review. *ABR Vol 3[4]* 2012.
- Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Steinhafel N, Vina J 2004. Acute Exercise activates nuclear factor (NF)-kappaB signaling pathway in rat skeletal muscle. *FASEB J*. 2004;18:1499-1506.
- Kerksick C, Willoughby D 2005. The Antioxidant Role of Glutathione and N-Acetyl-Cysteine Supplements and Exercise-Induced Oxidative Stress. *Journal of The International Society of Sport Nutrition*. 2005;2(2):38-44.
- Kim HJ, Vaziri N 2010. Contributing of Impaired Nrf2-Keap1 Pathway to Oxidative Stress and Inflammation in Chronic Renal Failure. *Am J Physiol Renal Physiol*.2010;298:F662-F671.
- Kiyatno 2009. Antioksidan Vitamin dan Kerusakan Otot Pada Aktivitas Fisik Studi Eksperimen Pada Mahasiswa JPOK-FKIP UNS Surakarta. *M Med Indones*. 2009;6(43).
- Mittler R 2017. ROS Are Good. *Trends in Plant Science*, January 2017, Vol. 22, No. 1.
- Mooren FC, Volker K, editor 2005. *Molecular and Cellular Exercise Physiology*. USA:Human Kinetics;2005.
- Muthusamy VR *et al.*, 2012. Acute Exercise Stress Activates Nrf2/ARE Signaling and Promote Antioxidant mechanisms in The Myocardium. *Elsevier*.2012;52(2):366-376.
- Oguma Y, Sesso HD, Paffenbarer RS, Jr, Lee IM. Physical Activity and All Cause Mortality in Women:A Review of of The Evidence. *Br J Sports Med*. 2002;36:162-172. [Pubmed]
- Powers SK, Jackson MJ 2010. Exercise-Induced Oxidative Stress:Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *NIHPA Manuscript*. 2010.
- Salminen A, Vikho V 1983. Lipid peroxidation in exercise myopathy. *Exp Mol Pathol* 1983; 38: 380-388.

Sugiato NL 2011. Pemberian Jus Delima Merah (*Punica granatum*) Dapat Meningkatkan Kadar Glutation Peroksidase Darah Mencit (*Mus musculus*) Dengan Aktivitas Fisik Maksimal[Tesis].Universitas Udayana.2011.

Warburton, DE, Nicol CW, Bredin SS 2006. Health Benefits of Physical Activity:The Evidence. Can Med Assoc J. 2006;174:801-809.

Winarsi H 2007. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas. Cetakan I.Yogyakarta:Kanisius;2007.