

## Efek Aktivitas Fisik pada Proses Pembentukan Radikal Bebas sebagai Faktor Risiko Aterosklerosis

Khairun Nisa Berawi<sup>1</sup>, Theodora Agverianti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Aterosklerosis adalah perubahan akibat penumpukan kolesterol di lapisan tunika intima yang memicu penebalan dinding arteri serta kekakuan otot. Mekanisme terjadinya aterosklerosis atau atherogenesis dilihat dari berbagai teori yaitu teori disfungsi endotel, teori infiltrasi lipid, teori trombogenik, teori inflamasi, serta teori radikal bebas. Aterosklerosis dapat memicu berbagai penyakit kardiovaskuler seperti iskemia, infark miokardium, stroke, hipertensi renovaskular, dan penyakit oklusi tungkai bawah tergantung pembuluh darah yang terkena. Aterosklerosis dapat dicegah dan diterapi dengan aktivitas fisik, nutrisi yang sehat dan seimbang serta gaya hidup tidak merokok serta meminum alkohol. Aktivitas fisik terbagi atas respon akut dan respon kronis. Respon akut memiliki dua macam yaitu aktivitas aerobik dan aktivitas anaerobik. Aktivitas fisik pada respon akut dapat memicu terbentuknya radikal bebas akibat adanya peningkatan stres oksidatif sehingga meningkatkan risiko aterosklerosis. Akan tetapi berbeda dengan respon akut, respon kronis pada aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur dapat menekan produksi stres oksidatif dan meningkatkan pertahanan antioksidan untuk melawan stres oksidatif. Hal ini membuktikan aktivitas fisik secara teratur dan perubahan gaya hidup efektif untuk dijadikan langkah pencegahan dan tatalaksana aterosklerosis.

**Kata kunci:** aktivitas fisik, aterosklerosis, radikal bebas

## Physical Activity Effects on Free Radicals Development as Risk Factor of Atherosclerosis

### Abstract

Atherosclerosis is an alteration as a result of accumulation of cholesterol in the tunica intima which induces thickening of the arterial wall and muscle rigidity. Development of atherosclerosis or atherogenesis came from various theories which are endothelium dysfunction theory, lipid infiltration theory, thrombogenic theory, inflammation theory, and free radicals theory. Atherosclerosis can lead to cardiovascular diseases like ischemia, myocardium infarct, stroke, renovascular hypertension and occlusion of lower extremity depends on the affected vascular. Physical activity, balance nutrition, and healthy life style without smoking and drinking alcohol have been recognized as preventive measures and treatments for atherosclerosis. Physical activity divided into acute response and chronic response. Acute response has two types of activity which are aerobic activity and anaerobic activity. Physical activity in acute response induces to form free radicals as an effect of increases of oxidative stress which increase the risk of atherosclerosis. Paradoxically, chronic response on regular moderate physical activity can suppress excessive production of free radicals and increases resistance against oxidative stress by potentiating antioxidant defense or repair systems. It appears that regular exercise accompanied by changes in life style is effective in prevention of atherosclerosis.

**Keywords:** atherosclerosis, free radicals, physical activity

Korespondensi: Theodora Agverianti, alamat: Jl. Kopi Robusta No. 22, HP: 085888173612, e-mail: theodora.agverianti@yahoo.com

### Pendahuluan

Setiap sel dalam tubuh menjalankan proses metabolisme yang akan menghasilkan radikal bebas dan ditandai dengan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Radikal bebas dapat terbentuk karena dipicu oleh adanya stresor, yaitu sinar ultraviolet, radiasi, serta aktivitas fisik. Radikal bebas dapat memicu terbentuknya stres oksidatif.<sup>1</sup> Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan, di mana jumlah radikal bebas lebih besar dibandingkan dengan antioksidan. Stres oksidatif

berhubungan erat dengan proses inflamasi sistemik, proliferasi sel endotel, apoptosis, serta vasokonstriksi. Stres oksidatif memiliki peran dalam terjadinya berbagai penyakit khususnya penyakit degeneratif seperti kanker, diabetes melitus, aterosklerosis yang merupakan penyebab penyakit jantung koroner ataupun gagal jantung.<sup>2</sup>

Aterosklerosis adalah suatu perubahan yang ditandai dengan adanya penebalan dinding pembuluh arteri karena adanya penumpukan kolesterol di tunika intima pembuluh darah.<sup>3</sup> Aterosklerosis memiliki

prevalensi 36,2% sebagai pemicu penyakit kardiovaskuler. Pada tahun 2008, diperkirakan 17,3 juta kematian disebabkan penyakit kardiovaskuler.<sup>4</sup>

Aktivitas fisik adalah adanya kontraksi otot yang dapat meningkatkan pengeluaran energi akibat gerakan tubuh. Aktivitas fisik selain dapat menurunkan risiko penyakit degeneratif juga dikenal memiliki efek antiaterogenik sehingga dapat menurunkan angka mortalitas akibat penyakit kardiovaskuler. Akan tetapi diketahui pula aktivitas fisik dapat menginduksi stres oksidatif yang diketahui menjadi pemicu aterosklerosis sehingga tampak tidak konsisten dengan efek antiaterogenik yang dimilikinya.<sup>5</sup>

## Isi

Aterosklerosis adalah perubahan pada dinding arteri yang memiliki karakteristik akumulasi lipid ekstraseluler, akumulasi leukosit, terbentuknya foam cell, migrasi dan proliferasi miosit, serta deposit materi ekstraseluler yang dipicu oleh berbagai patogenesis yang bersifat kronik progresif, fokal atau difus serta memiliki manifestasi akut maupun kronis yang memicu penebalan dinding arteri serta kekakuan otot.<sup>6</sup>

Mekanisme terbentuknya aterosklerosis dapat dilihat dari berbagai teori yaitu teori disfungsi endotel, teori infiltrasi lipid, teori trombogenik, teori inflamasi, serta teori radikal bebas. Pada teori infiltrasi lipid aterosklerosis terjadi akibat peningkatan infiltrasi lipid dan protein plasma darah, sedangkan teori trombogenik terjadi akibat episode berulang thrombosis mural sehingga mengakibatkan pembentukan bercak yang menonjol. Teori radikal bebas menjelaskan adanya peroksidasi lipid mengakibatkan kerusakan jaringan.<sup>7</sup>

Radikal bebas adalah molekul yang memiliki sekelompok atom atau elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas memiliki karakteristik waktu paruh pendek serta reaktivitas yang tinggi. Radikal bebas yang berperan dalam proses biologis sebagian besar berasal dari proses biologis alami yang melibatkan prooksidasi ROS dan *reactive nitrogen species* (RNS).<sup>8</sup> Proses terbentuknya radikal bebas diawali dengan molekul yang tidak memiliki elektron berpasangan mencoba mengambil elektron lain yang berada di sekitarnya. Proses ini disebut oksidasi yang kemudian akan membentuk sebuah molekul

radikal bebas baru. Proses ini jika berlangsung terus-menerus akan membentuk sebuah rantai reaksi yang dapat menghancurkan ribuan molekul lain. Radikal bebas dapat terbentuk sebagai hasil metabolisme maupun memang sengaja dibentuk untuk menetralkan virus dan bakteri pada sistem imunitas tubuh. Radikal bebas dibentuk oleh banyak mekanisme terutama oleh mekanisme oksidasi glukosa. Glukosa akan dioksidasi melalui reaksi yang melibatkan logam menjadi anion enediol, kemudian diubah menjadi ketoaldehid dan  $O_2^-$ .  $O_2^-$  mengalami dismutase menjadi  $H_2O_2$  yang tidak bisa didegradasi oleh katalase atau glutathione peroksidase sehingga menghasilkan  $OH\bullet$  yang sangat reaktif. Anion superoksida dapat bereaksi dengan NO membentuk molekul reaktif peroxyinitrite ( $ONOO^-$ ).<sup>9</sup>

Produksi ROS dan/atau RNS yang berlebihan akan mengakibatkan stres oksidatif. *Reactive oxygen species* dalam tubuh memiliki berbagai bentuk yaitu superoksida anion ( $O_2^-$ ), radikal hidroksil (HO), lipid (R), dan peroksida lainnya seperti ROO dan XOO.<sup>10</sup> *Reactive oxygen species* dapat merusak sel dengan merusak membran lipid melalui rangkaian reaksi peroksidasi lipid. Hal ini terjadi karena membran sel memiliki asam lemak tidak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acid/PUFA*) dalam jumlah tinggi. Peroksidasi membran lipid dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas membran sel, penurunan transpor kalsium dalam retikulum sarkoplasma, gangguan fungsi mitokondria dan enzim, serta pembentukan metabolit toksik.<sup>11</sup>

*Reactive oxygen species* secara aktif dapat memengaruhi modifikasi protein dan asam nukleat melalui produksi MAD. Interaksi antara MAD dan sisi amino dari rantai apoprotein B 100 akan membentuk epitop baru yang tidak dikenal oleh reseptor LDL. *Oxidatively modified LDL (OxLDL)* yang terbentuk tidak lagi dianggap menjadi milik sendiri (*self*) melainkan menjadi milik luar (*nonself*), kemudian akan diingesti oleh monosit atau makrofag menjadi *foam cell* yang berada di intima pembuluh darah. *Foam cell* yang telah terbentuk akan memanggil monosit atau makrofag lain untuk berubah bentuk juga menjadi *foam cell* yang lebih banyak. Akumulasi dari banyaknya *foam cell* di bawah jaringan endotelium ini akan memicu terbentuknya lapisan lemak yang menjadi

gambaran histopatologi terbentuknya plak aterosklerosis.<sup>12</sup>

Oksidasi LDL menstimulasi sekresi derivat monosit TNF $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  yang akan memicu proliferasi sel otot polos. Peroksidasi lipid akan menghambat sintesis prostasiklin pemicu adhesi dan agregasi platelet yang selanjutnya akan menimbulkan proliferasi endotel dan membentuk trombus.<sup>12</sup>

Stres oksidatif melalui hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) akan menyintesis faktor transkripsi yaitu, *nuclear factor*  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) dan *activator protein 1* (AP-1) ikut berperan dalam ekspresi molekul adhesi, seperti *vascular cellular adhesion molecules* (VCAM), *intracellular adhesion molecules* (ICAM-1), *E-selectin*, dan sitokin lainnya. Telah terbukti jika *nuclear factor*  $\kappa$ B memiliki peranan penting pada sel otot polos pada pembuluh yang mengalami aterosklerosis. Hal ini membuktikan ROS sebagai faktor aterogenesis dengan mekanisme disfungsi endotel dinding pembuluh sampai terjadinya ruptur plak aterosklerosis yang dapat mengakibatkan infark miokard akut maupun *sudden death*.<sup>12</sup> Selain faktor ROS, hiperkolestrolema juga menstimulasi produksi superoksida anion (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) dari sel otot polos pembuluh yang memicu peningkatan oksidasi lipid.<sup>13</sup>

Selain oksidasi lipid dan stres oksidatif telah dikemukakan juga peningkatan NO dapat meningkatkan risiko aterosklerosis. Nitrit oksida adalah molekul yang disintesis di jantung oleh iNOS dan cNOS. Nitrit oksida berfungsi dalam homeostasis sistem kardiovaskuler. Nitrit oksida memiliki peran dalam relaksasi miosit serta regulasi sirkulasi dan kontraktilitas miokardium. Nitrit oksida juga berperan menghambat agregasi platelet dan adhesi leukosit, sehingga mengurangi adanya kerusakan sel endotelium. Akan tetapi, jika NO diproduksi secara berlebihan maka akan menimbulkan kerusakan sel, disfungsi jaringan, dan peningkatan permeabilitas vaskuler.<sup>12</sup>

Aterosklerosis memicu penyakit kardiovaskuler seperti iskemia dan infark jantung, stroke, hipertensi renovaskular, penyakit oklusi tungkai bawah tergantung pembuluh darah yang terkena.<sup>6</sup> Aktivitas fisik teratur, konsumsi gizi sehat dan seimbang, serta gaya hidup tidak merokok dan meminum alkohol dapat menurunkan risiko penyakit degeneratif sampai 80%.<sup>11</sup>

Aktivitas fisik dibedakan menjadi dua macam, yaitu aktivitas fisik sehari-hari dan aktivitas fisik karena *exercise*. Aktivitas fisik sehari-hari meliputi aktivitas fisik di rumah, tempat kerja maupun dalam perjalanan seperti membersihkan rumah, sedangkan aktivitas karena *exercise* adalah latihan fisik yang dapat digolongkan dalam cabang olahraga tertentu maupun tidak seperti lari, *squat*, bersepeda, atau angkat beban. *Exercise* dapat didefinisikan sebagai rangkaian gerakan yang dapat melatih fisik dan psikis untuk meningkatkan kesehatan.<sup>11</sup> *Exercise* terdiri atas pelatihan kesehatan kardiovaskuler, kekuatan, dan daya tahan serta fleksibilitas.<sup>14</sup>

Pengaruh aktivitas fisik terhadap stres oksidatif dibagi menjadi respon akut dan respon kronik.<sup>11</sup> Pada respon akut aktivitas fisik dapat meningkatkan pembentukan radikal bebas sehingga meningkatkan stres oksidatif dalam tubuh, sedangkan pada respon kronik aktivitas fisik secara teratur dapat meningkatkan kapasitas antioksidan endogen sehingga menurunkan stres oksidatif dalam tubuh.<sup>11,7</sup>

Aktivitas fisik pada respon akut dibagi menjadi dua yaitu, aerobik dan anaerobik. Aktivitas aerobik adalah kegiatan menggerakkan otot besar dalam suatu irama dan periode tertentu dan menghasilkan metabolisme aerob contohnya lari dan berenang, sedangkan aktivitas anaerobik adalah kegiatan yang membutuhkan intensitas dan kecepatan tinggi serta menghasilkan oksigen minimal contohnya latihan beban serta lari jarak pendek.<sup>11</sup> Pada akhir aktivitas respon akut akan terjadi peningkatan ROS dan RNS.<sup>15</sup>

Selama aktivitas aerobik terjadi peningkatan radikal bebas karena meningkatnya metabolisme aerobik.<sup>16</sup> Tubuh secara alami memiliki sistem pertahanan terhadap serangan radikal bebas yaitu sistem pertahanan antioksidan. Terdapat 2 mekanisme terbentuknya radikal bebas pada aktivitas aerobik, yaitu cedera *hyperoxic* di mitokondria dan cedera iskemia-*reperfusion* yang melibatkan xanthin oksidase. Pada mekanisme yang pertama tubuh mengalami peningkatan kebutuhan oksigen 10 sampai 20 kali saat beraktivitas sehingga jumlah oksigen yang mengalir menuju otot mencapai 100 sampai 200 kali dibandingkan saat beristirahat sehingga meningkatkan produksi radikal bebas dan dapat merusak jaringan, sedangkan pada

mekanisme yang kedua saat aktivitas fisik oksigen akan dipompa lebih banyak pada otot yang membutuhkan. Hal ini menyebabkan organ lain seperti hati, ginjal, dan organ lain mengalami hipoksia. Kebutuhan yang meningkat akan memicu perubahan ATP menjadi ADP dan AMP. AMP akan diubah menjadi hipoxathin dan dengan adanya enzim xathin oksidase akan dipecah menjadi asam urat dan xathin saat reperfusi terjadi. Pada aktivitas aerobik terjadi peningkatan xathin sampai 10 kali lipat. Proses ini akan menghasilkan radikal bebas dan merusak membran sel dengan peroksidasi lipid.<sup>11</sup>

Pada aktivitas anaerobik terdapat 2 mekanisme yang memicu pembentukan radikal bebas yaitu cedera iskemia-*reperfusion* yang melibatkan xanthin oksidase dan peradangan. Mekanisme pertama adalah terjadinya iskemia pada saat beraktivitas fisik yang akan memicu produksi AMP dengan mekanisme sama seperti aerobik *exercise*, sedangkan pada mekanisme kedua adalah saat latihan berlebihan maka akan berisiko terkena cedera yang akan mengaktifkan sel-sel inflamasi yaitu neutrofil. Neutrofil akan mengeluarkan enzim *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (NADPH) yang akan memfagosit zat asing selanjutnya mengeluarkan enzim proteolitik untuk berdegranulasi dan memicu pembentukan radikal bebas. Batas durasi respon akut yang mulai menunjukkan peningkatan stres oksidatif karena radikal bebas bervariasi antara 90 sampai 120 menit.<sup>11</sup>

Berbeda dengan respon akut yang aktif meningkatkan stres oksidatif, respon kronis aktivitas fisik secara teratur justru dapat menurunkan stres oksidatif dengan 3 mekanisme, yaitu peningkatan aktivitas protease dan aktivitas enzim perbaikan DNA, penurunan ikatan DNA dengan faktor transkripsi *sensitive* redoks serta peningkatan aktivitas antioksidan enzimatik sel. Pada mekanisme pertama aktivitas fisik meningkatkan preteosom dan enzim perbaikan DNA seperti *oxoguanine DNA glycosylase* (OGG1) sehingga menurunkan potensi mutasi DNA dan peningkatan stres oksidatif. Pada mekanisme kedua terjadi penurunan ikatan DNA dengan NF- $\kappa$ B, AP-1, MAPK, dan CREB sehingga terjadi penurunan aktivitas inflamasi yang terkait dengan penurunan pembentukan prooksidan. Mekanisme ketiga adalah aktivitas fisik akan meningkatkan *superoxide dismutase*

(SOD) dan *glutathione peroxidase* (GSH-px), sehingga terjadi penurunan stres oksidatif.<sup>11</sup>

Aktivitas latihan daya tahan yang melelahkan pada orang yang tidak terlatih menyebabkan terjadi peningkatan produksi oksidan pada otot yang aktif bergerak.<sup>17</sup> Telah ditemukan penelitian bahwa pada pelari terlatih memiliki kadar aktivitas enzim eritrosit (superoksida dismutase, glutathion peroksidasi, dan katalase) lebih tinggi dibandingkan subjek yang tidak terlatih serta kadar MDA yang menurun disebabkan peningkatan antioksidan endogen yang optimal sehingga terjadi keseimbangan antara prooksidan dan antioksidan.<sup>11</sup> Aktivitas latihan yang dilakukan secara tidak teratur menyebabkan peningkatan oksidan yang lebih besar daripada antioksidannya sehingga terjadi peningkatan stres oksidatif dan menjadi faktor risiko aterosklerosis.<sup>18</sup>

Semakin tinggi intensitas aktivitas latihan fisik maka semakin tinggi tingkat metabolisme tubuh yang bergeser ke arah metabolisme anaerobik. Aktivitas latihan daya tahan dalam waktu yang lama akan merangsang serabut otot tipe II (serabut otot putih atau *fast twitch*) yang menggunakan sistem energi anaerobik dan akan membentuk asam laktat. Peningkatan asam laktat akan merubah senyawa oksigen reaktif menjadi lebih reaktif. Kadar laktat yang tinggi akan menurunkan pH yang dapat merangsang prostaglandin dan leukotrien yang membentuk radikal bebas oksigen.<sup>17</sup>

Aktivitas latihan kronik meningkatkan pertahanan antioksidan. Pada individu yang melakukan latihan secara teratur terjadi peningkatan antioksidan yang lebih besar daripada radikal bebas sehingga stres oksidatif akan menurun. Kapasitas aerobik yang tinggi secara signifikan meningkatkan aktivitas katalase dan superoksida dismutase di otot. Latihan daya tahan yang dilakukan secara teratur menurunkan tingkat hidrogen peroksida di mitokondria yang secara potensial akan mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan sistem pertahanan antioksidan.<sup>17</sup> Hal tersebut menguatkan pernyataan bahwa aktivitas fisik secara teratur mempunyai dampak kronis terhadap penurunan kadar stres oksidatif dan menurunkan risiko aterosklerosis.<sup>19</sup> Respon kronik didapat setelah individu melakukan aktivitas fisik secara teratur selama 8 sampai 12 minggu.<sup>11</sup>

## Ringkasan

Aterosklerosis adalah perubahan yang ditandai dengan adanya penebalan dinding pembuluh arteri karena adanya penumpukan kolesterol di tunika intima pembuluh darah. Aterosklerosis disebabkan oleh hiperkolestrolema, penumpukan thrombus dan radikal bebas. Aterosklerosis akibat radikal bebas disebabkan karena adanya peningkatan peroksidasi lipid yang menghasilkan stres oksidatif.

Aterosklerosis dapat dicegah dan diterapi dengan aktivitas fisik, akan tetapi aktivitas fisik juga dapat menghasilkan peningkatan produksi stress oksidatif yang dapat memicu aterosklerosis. Hal ini menjadikan efek aktivitas fisik sebagai antiaterogenik menjadi tidak konsisten.

Setelah dilakukan penelitian ditemukan bahwa aktivitas fisik yang memicu aterosklerosis adalah aktivitas fisik respon akut yang biasanya memiliki durasi 90 sampai 120 menit, sedangkan aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur dalam 8 sampai 12 minggu atau disebut aktivitas fisik respon kronis akan menekan produksi radikal bebas sehingga menurunkan risiko aterosklerosis dan memiliki efek antiaterogenik.

## Simpulan

Aktivitas fisik secara akut dapat menjadi faktor risiko aterosklerosis, tetapi jika aktivitas fisik dilakukan secara kronik atau teratur maka dapat menjadi langkah pencegahan dan tatalaksana aterosklerosis.

## Daftar Pustaka

1. Widayati E. Oksidasi biologi, radikal bebas, dan antioxidant. *Majalah Ilmiah Sultan Agung*. 2012; 50(128):26-32.
2. Rani V, Yadav UCS, editor. *Free radicals in human health and disease*. India: Springer; 2015.
3. Groen HC, editor. *Atherosclerotic plaque and shear stress in carotid arteries*. Netherland: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2010.
4. Kemenkes RI. *Pusat data dan informasi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
5. Okabe T, Kishimoto C, Murayama T, Kita T. Effects of exercise on the development of atherosclerotic in apolipoprotein E-deficient mice. *US National Library of Medicine National Institute of Health*. 2006; 4(11):276–9.
6. Rahman A. *Faktor-faktor mayor aterosklerosis pada berbagai penyakit aterosklerosis di RSUP dr. Kariadi Semarang*. Semarang: Universitas Diponegoro; 2012.
7. George SJ, Johnson J, editor. *Atherosclerosis: molecular and cellular mechanism*. United Kingdom: John Wiley & Sons; 2010.
8. Stanković M, Radovanović D. *Oxidative stress and physical activity*. *Sportlogia*. 2012; 8(1):1-11.
9. Lamina S, Ezema C, Theresa A, Anthonia E. *Effects of free radicals and antioxidants on exercise performance*. *Oxidants and Antioxidants in Medical Science*. 2013; 2(2):83-91.
10. Mc Cance KL, Huether SE, Brothers VL, Rote NS, editor. *Pathophysiology: the biologic basic for disease in adults and children*. Edisi ke-6. Missouri: Mosby Elsevier; 2010.
11. Candrawati S. *Pengaruh aktivitas fisik terhadap stress oksidatif*. *Mandala of Health*. 2013; 6(1):454-61.
12. Mimi J, Simi DV, Simi TP. *Free radicals in cardiovascular diseases*. *J University of Nis*. 2008; 6(1):11-22.
13. Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. *The role of oxidative stress in atherosclerosis*. *Hellena J Cardiol*. 2009; 50(5): 402-9.
14. *McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine*. Exercise [internet]. USA: McGraw-Hill Medical Dictionary; 2002 [disitasi tanggal 3 November 2016]. Tersedia dari: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/exercise>
15. Huang C, Mcallister MJ, Slusher AL, Webb HE, Mock JT, Acevedo EO. *Obesity related oxidative stress: the impact of physical activity and diet manipulation*. *Sport Medicine-Open*. 2015; 1(32):1-12.
16. Maffetone P. *The big book of endurance training and racing*. New York: Skyhorse Publishing; 2010.
17. Purnomo M. *Asam laktat dan aktivitas sod eritrosit pada fase pemulihan setelah latihan submaksimal*. *Jurnal Media Ilmu Keolahragaan Indonesia*. 2011; 2:155-70.
18. Al-Mamari A. *Atherosclerosis and physical activity*. *Oman Medical Journal*. 2009; 24(3):173-8.

19. Bobick J, Balaban N, editor. The handy anatomy answer book. Michigan: Visible Ink Press; 2008.