



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

STRES OKSIDATIF YANG DIINDUKSI OLEH LATIHAN FISIK

Ida Ayu Eka Widiastuti¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:
widiastutidayu@gmail.com

Abstrak

Aktivitas dan latihan fisik yang teratur dapat membantu untuk tetap sehat. Namun demikian di sisi lain, latihan fisik sendiri berperan sebagai pemicu stres oksidatif. Jika pertahanan antioksidan kurang maka kerusakan dapat terjadi pada berbagai jaringan. Produksi oksidan yang berkaitan dengan latihan fisik dapat terjadi melalui beberapa jalur, yaitu: Kebocoran elektron dari rantai transfer elektron mitokondria, xanthine oxidase mengubah hypoxanthine menjadi asam urat, namun dengan menggunakan oksigen sebagai akseptor elektron untuk membentuk superoksida selama reperfusi, produksi radikal bebas oleh NADPH oxidase, pembentukan superoksida pada mitokondria otot akibat peningkatan temperatur dan autooksidasi oksihemoglobin menjadi methemoglobin, menyebabkan produksi superoksida.

Kata Kunci: Latihan fisik, stres oksidatif, produksi oksidan

PENDAHULUAN

Aktivitas dan latihan fisik yang teratur dapat membantu untuk tetap sehat, di samping memainkan peran penting dalam mencegah berbagai penyakit, serta telah terbukti meningkatkan rata-rata masa hidup¹. Latihan fisik adalah aktivitas fisik yang terencana, terstruktur, berulang, dan bertujuan untuk meningkatkan atau memelihara satu atau lebih komponen kebugaran fisik. Dengan demikian latihan fisik merupakan bagian dari aktivitas fisik dan dapat merupakan seluruh atau sebagian dari setiap kategori aktivitas sehari-hari, kecuali tidur². Namun demikian di sisi lain, latihan fisik sendiri berperan sebagai pemicu stres oksidatif³.

Definisi Stres Oksidatif

Stres oksidatif didefinisikan sebagai keadaan ketika oksidasi melebihi sistem antioksidan dalam tubuh, sekunder karena hilangnya keseimbangan di antara keduanya⁴. Menurut Halliwell (1991), stres oksidatif didefinisikan sebagai gangguan keseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (radikal bebas) dan pertahanan antioksidan, yang dapat menyebabkan cedera jaringan. Radikal bebas terbentuk dalam jumlah besar sebagai produk sampingan dari berbagai proses biokimia dalam tubuh. Selain itu, radikal bebas dapat dihasilkan

sebagai respons terhadap radiasi elektromagnetik dari lingkungan yang diperoleh secara langsung sebagai polutan pengoksidasi seperti ozon dan nitrogen dioksida⁵. Jika pertahanan antioksidan kurang maka kerusakan dapat terjadi pada berbagai jaringan⁶.

Pembentukan Radikal Bebas

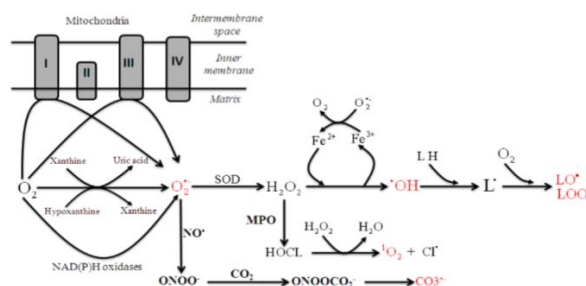
Pada organisme aerobik, untuk setiap 25 molekul yang berkurang akibat respirasi mitokondria yang normal, maka akan terjadi reduksi inkomplet pada satu molekul. Kondisi ini akan menyebabkan dihasilkannya ROS (Reactive Oxygen Species), seperti: superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil, yang merupakan molekul dengan reaktivitas yang tinggi yang mampu menyebabkan kerusakan struktur seluler⁷.

Anion superoksida dibentuk dengan penambahan 1 elektron ke oksigen molekuler⁸. Proses ini dimediasi oleh nikotin adenin dinukleotida fosfat [NAD(P)H] oksidase atau xantin oksidase atau dengan sistem transportasi elektron mitokondria. Lokasi utama untuk memproduksi anion superoksida adalah mitokondria, mesin sel untuk menghasilkan adenosin trifosfat (ATP). Pada umumnya, elektron ditransfer melalui rantai transpor elektron mitokondria untuk mereduksi oksigen menjadi air, namun kurang lebih 1 hingga 3% dari semua

elektron bocor dari sistem dan menghasilkan superoksida. NAD(P)H oksidase ditemukan dalam leukosit polimorfonuklear, monosit, dan makrofag. Setelah fagositosis, sel-sel ini menghasilkan ledakan superoksida yang menyebabkan aktivitas bakterisida. Superoksida dikonversi menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) oleh kerja superoksida dismutase (SOD). Hidrogen peroksida mudah berdifusi melintasi membran plasma. Hidrogen peroksida juga diproduksi oleh xanthine oxidase, asam amino oksidase, dan NAD(P)H oksidase⁹. Superoksida juga dapat bereaksi dengan peroksida, membentuk hidroksil. Radikal hidroksil merupakan ROS yang paling reaktif yang dapat merusak protein, lipid, karbohidrat, dan DNA¹⁰.

Enzim-enzim granulositik akan memperluas reaktivitas H_2O_2 melalui eosinofil peroksidase dan mieloperoksidase (MPO). Dengan adanya ion klorida, H_2O_2 dikonversi menjadi asam hipoklorus (HOCl). HOCl sangat oksidatif dan memainkan peran penting dalam membunuh patogen di saluran udara¹¹. Asam hipoklorus (HOCl) juga dapat bereaksi dengan DNA dan menginduksi interaksi DNA-protein, menghasilkan produk oksidasi pirimidin serta menambahkan klorida pada basa DNA. Eosinofil peroksidase dan MPO juga berkontribusi terhadap stres oksidatif dengan memodifikasi protein melalui halogenasi, nitrasasi, dan tautan silang protein melalui radikal tiosil^{12,13,14}.

Radikal bebas lainnya adalah radikal peroksil. Bentuk paling sederhana dari radikal ini adalah radikal hidroperoksil yang memiliki peran dalam peroksidasi asam lemak. Radikal bebas dapat memicu reaksi berantai peroksidasi lipid. Radikal lipid selanjutnya akan bereaksi dengan oksigen untuk menghasilkan radikal peroksil. Radikal peroksil menginisiasi reaksi berantai dan mengubah asam lemak tak jenuh ganda menjadi hidroperoksida lipid. Hidroperoksida lipid sangat tidak stabil dan mudah terurai menjadi produk sekunder, seperti aldehid (misalnya 4-hidroksi-2,3-nonenal) dan malondialdehid (MDA). Isoprostan adalah kelompok lain dari produk peroksidasi lipid yang dihasilkan melalui peroksidasi asam arakidonat. Peroksidasi lipid akan menyebabkan gangguan integritas membran sel^{15,16}. Gambar berikut ini menggambarkan produksi radikal bebas melalui berbagai jalur.



Sumber: Kunwar and Priyadarsini, 2011
Gambar 1. Jalur Pembentukan Radikal Bebas

ROS (Reactive Oxygen Species) dan Perannya

ROS adalah terminologi kolektif yang digunakan untuk oksigen yang mengandung radikal bebas, tergantung pada reaktivitas dan kemampuan pengoksidasi. ROS merupakan atom atau molekul kecil yang memiliki lapisan elektron valensi yang tidak berpasangan. ROS bersifat dapat menerima elektron lain atau mentransfer elektronnya yang tidak berpasangan ke molekul lain. ROS merupakan produk normal yang dihasilkan dari proses metabolisme seluler. Konsentrasi ROS diatur oleh keseimbangan antara produksi ROS dan eliminasinya oleh antioksidan. Antioksidan merupakan substansi yang mampu bersaing secara efektif dengan substrat-substrat hasil oksidasi meskipun dalam konsentrasi yang rendah. Keseimbangan yang tepat sangat penting artinya bagi sel normal dan kerusakan jaringan¹⁷. ROS berpartisipasi dalam berbagai reaksi kimia dengan biomolekul yang mengarah pada stres oksidatif¹⁸. Pada konsentrasi yang rendah, ROS dibutuhkan untuk fungsi fisiologis normal, seperti ekspresi gen, pertumbuhan seluler, dan pertahanan melawan infeksi. Di samping itu, ROS dapat berperan sebagai agen penstimulasi bagi proses-prose biokimia dalam sel¹⁹. ROS menimbulkan efeknya melalui oksidasi reversibel sisi aktif pada faktor transkripsi, seperti nuclear factor-kappa B (NF-kB) dan aktivator protein-1 (AP-1) yang mengarah pada ekspresi gen dan pertumbuhan sel. ROS juga dapat menyebabkan induksi tidak langsung faktor-faktor transkripsi dengan mengaktifkan jalur transduksi sinyal. Salah satu contoh transduksi sinyal molekul yang diaktivasi oleh ROS adalah mitogen activated



protein kinases (MAPKs)²⁰. Dalam sistem imun, ROS telah terbukti mencetuskan proliferasi sel T melalui aktivasi NF- κ B. Makrofag dan neutrofil menghasilkan ROS untuk membunuh bakteri yang terfagositosis. Tumor necrosis factor (TNF- α) memediasi sitotoksitas sel-sel tumor dan sel-sel yang terinfeksi virus melalui pembentukan ROS dan induksi apoptosis^{19,20}.

Bergantung pada sifatnya, ROS akan bereaksi dengan biomolekul seperti lipid, protein, dan DNA, menghasilkan berbagai jenis radikal sekunder seperti radikal lipid, radikal gula dan basa, radikal asam amino dan radikal thiy. Dengan adanya oksigen, maka radikal-radikal tersebut dikonversi menjadi radikal peroksil. Radikal peroksil sangat penting dalam biosistem, dengan memicu reaksi berantai²¹.

Mekanisme Stres Oksidatif pada Latihan Fisik

Aktivitas fisik merupakan sumber alami ROS, yang berhubungan dengan kerusakan berbagai molekul dalam tubuh²². Pada saat melakukan aktivitas fisik akan terjadi peningkatan kebutuhan transport oksigen ke jaringan. Konsumsi oksigen dapat meningkat beberapa kali lipat. Hal ini menyebabkan peningkatan produksi ROS. Terdapat korelasi positif antara produksi ROS dengan penggunaan metabolisme aerobik²³.

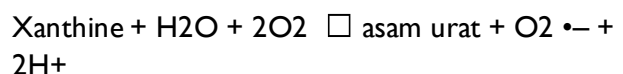
Latihan fisik yang berat berhubungan dengan percepatan pembentukan reactive oxygen species (ROS), yang dapat menginduksi terjadinya efek yang membahayakan bagi kesehatan^{24,25}. Pada aktivitas fisik dengan intensitas tinggi, dengan adanya redistribusi darah selama latihan, maka jaringan otot untuk sementara waktu dalam keadaan iskemia, yang selanjutnya akan mengalami reperfusi oksigen yang tinggi selama pemulihan, suatu fenomena yang dikenal dengan nama reperfusi iskemia, sehingga rentan terhadap peroksidasi^{26,27}. Bahkan pada latihan fisik dengan intensitas yang sedang dapat terjadi peningkatan produksi ROS yang melebihi kapasitas pertahanan antioksidan^{28,29}.

Faktor lain yang berhubungan dengan intensitas latihan yang memengaruhi pembentukan ROS adalah produksi asam laktat, yang dapat mengubah radikal bebas dengan efek merusak yang kecil (radikal superoksida) menjadi radikal bebas dengan potensi merusak yang lebih besar (perhydroxide). Hal ini terjadi akibat interaksinya dengan proton yang berasal dari asam laktat³⁰. Di samping itu radikal bebas yang dihasilkan selama latihan fisik dapat berasal dari autooksidasi katekolamin³¹.

Produksi oksidan yang berkaitan dengan latihan fisik dapat terjadi melalui beberapa jalur, yaitu:

1. Kebocoran elektron dari rantai transfer elektron mitokondria yang menyebabkan produksi anion superoksida. Produksi radikal yang diukur dengan menggunakan electron spin resonance spectroscopy menunjukkan korelasi yang kuat dengan konsumsi oksigen maksimal³².

2. Xantine dehidrogenase mengoksidasi hypoxanthine menjadi xanthine, selanjutnya xanthine menjadi asam urat menggunakan NAD⁺ sebagai penerima elektron, membentuk NADH. Selama latihan yang intens, serabut otot pada otot-otot yang aktif menjadi hipoksia³³. Dalam keadaan iskemia, xanthine dibentuk melalui metabolisme anaerobik dan xanthine dehidrogenase dikonversi menjadi xanthine oxidase³⁴. Saat terjadi reperfusi, dengan hasil peningkatan beban oksigen, xanthine oxidase tetap mengubah hypoxanthine menjadi asam urat, namun dengan menggunakan oksigen sebagai akseptor elektron untuk membentuk superoksida³⁵.



3. Kerusakan jaringan akibat latihan fisik dapat mengaktivasi sel-sel inflamasi, seperti neutrofil, yang selanjutnya memproduksi radikal bebas oleh NADPH oxidase³⁴.

4. Peningkatan katekolamin selama melakukan latihan fisik dan ROS dapat dihasilkan melalui autooksidasi katekolamin³⁶. Kadar katekolamin dalam sirkulasi meningkat pada latihan fisik yang



berlangsung lama. Katekolamin meningkatkan metabolisme otot jantung dan otot skelet, melalui aktivasi reseptor β -adrenergik, sehingga potensial meningkatkan produksi ROS dalam mitokondria²⁴.

5. Pembentukan superoksida pada mitokondria otot, akibat peningkatan temperatur. Hipertermia yang diinduksi oleh latihan fisik dapat menyebabkan stres oksidatif.

6. Autooksidasi oksihemoglobin menjadi methemoglobin, menyebabkan produksi superoksida. Kecepatan pembentukan methemoglobin dapat meningkat dengan latihan fisik³⁷.

DAFTAR PUSTAKA

1. Elmagd, M. A., Sami, M.M., ElMarsafawy, T.S., et al. (2016). The effect of socio-economic status on the effective students' participation in physical activity: A cross sectional study from Ras Alkhaimah Medical and Health Sciences University-UAE International Journal of Physical Education, Sports and Health 16; 3(2): 151-155

2. Caspersen, C.J., Powell, K.E., & Christenson, G.M. (1985). Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. Public Health Reports, Vol. 100, No. 2.

3. Radak, Z., Chung, H. Y., & Goto, S. (2007). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. Free Radical Biology & Medicine 44 (2008) 153-159, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.029

4. Yoshikawa, T., & Naito, Y. (2002). What is oxidative stress? JMAJ 45(7): 271-276, 2002

5. Halliwell, B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: Source, Biochemistry, and role in human disease. The American Journal of Medicine, Volume 91, Issue 3, Supplement 3, pp. 514-522

6. Betteridge, D.J. (2000). What is oxidative stress. Metabolism, Vol. 49, Issue 2, Supplement 1, pp.3-8, [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(00\)80077-3](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(00)80077-3)

7. Azizbeigi, K., Stannard, S.R., Atashak, S, Haghghi, M.M. (2014). Antioxidant enzymes and oxidative stress adaptation to exercise training: Comparison of endurance, resistance, and concurrent training in untrained males. Journal of Exercise Science and Fitness, Vol. XX, pp. 1-6.

8. Miller, M.M., Buettner, G.R., & Aust, S.D. (1990). Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. Free Radical Biology and Medicine, Vol. 8, Issue 1, pp. 95-108, [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(90\)90148-C](https://doi.org/10.1016/0891-5849(90)90148-C)

9. Granger, D.N. (1988). Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology Vol. 255, No. 6, <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1988.255.6.H1269>

10. Birben, E., Sahiner, U.M., Sackesen, et al. (2012) Oxidative stress and antioxidant defense. WAO Journal, 5:9-19.

11. Klebanoff, S.J. (2005). Myeloperoxidase: friend and foe. Journal of Leucocyte Biology, Vol. 77, No. 5, pp. 598-625, <https://doi.org/10.1189/jlb.1204697>

12. Eiserich, J.P., Baldus, S., Brennan, M.L., et al. (2002). Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. Science, Vol. 296, Issue 5577, pp. 2391-2394, DOI: 10.1126/science.1106830.

13. Denzler, K.L., Borchers, M.T., Crosby, J.R., et al. (2001). Ovalbumin-challenge model of pulmonary proteins do not occur in a mouse peroxidase-mediated oxidation of airway extensive eosinophil degranulation and inflammation. J Immunol, Vol. 167, pp. 1672-1688, doi: 10.4049/jimmunol.167.3.1672.

14. Van Dalen, C.J., Winterbourn, C.C., Santhimohan, R., & Kettle, A.J. (2000). Nitrite as a substrate and inhibitor of myeloperoxidase: Implications for nitration and hypochlorous acid production at sites of inflammation. The Journal of Biological Chemistry, Vol. 275, No. 16, pp. 11638-11644.

15. Wood, L.G., Fitzgerald, D.A., Gibson, P.G., et al. (2000). Lipid peroxidation as determined by plasma isoprostanes is related to disease severity in mild asthma. Lipids, Vol. 35, No. 9, pp. 967-974

16. Montuschi, P., Corradi, M., Ciabattoni, G., et al. (1999). Increased 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 160, No. 1, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.1.9809140>.

17. Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., et al. (2007). Reactive oxygen species and superoxide dismutases: Role in joint diseases. Joint Bone Spine, Vol. 74, Issue 4, pp. 324-329, <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.02.002>

18. Kunwar, A & Priyadarsini, K.I. (2011). Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health. J Med Allied Sci, 1(2), 53-60.

19. Droge, W. (2002). Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. Physiological Reviews, Vol. 82, No. 1, <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>

20. Schreck, R & Baeuerle, P.A. (1991). A role for oxygen radicals as second messengers. Trends in Cell Biology, Vol. 1, Issues 1-3, pp. 39-42, [https://doi.org/10.1016/0962-8924\(91\)90072-H](https://doi.org/10.1016/0962-8924(91)90072-H)



21. Winterbourn, C.C., & Hampton, M.B. (2008). Thiol chemistry and specificity in redox signalling. *Free Radical Biology and Medicine*, Vol. 45, Issue 5, pp. 549-561, <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.05.004>
22. Halliwell, B. (1994). Free radicals and antioxidants: A Personal View *Nutrition Reviews*, Volume 52, Issue 8, pp. 253-265, <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1994.tb01453.x>
23. Lovlin, R., Cottle, W., Pyke, I., et al. (1987). Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, Volume 56, Issue 3, pp. 313-316, <https://doi.org/10.1007/BF00690898>
24. Ji, L., L. (1999). Antioxidant and oxidative stress in exercise. *Society for Experimental Biology and Medicine*
25. Sjodin, B., Westing, Y. H., & Apple, F. S. (1990). Biochemical Mechanisms for Oxygen Free Radical Formation During Exercise, *Sports Medicine*, 10(4), 236-254.
26. Kanter, M., Nolte, L.A., & Holloszy, J.O. (1993). Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 74, No. 2, <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.74.2.965>
27. Sacheck, J.M., & Blumberg, J.B. (2001). Role of vitamin E and oxidative stress in exercise. *Nutrition*, Vol. 17, Issue 10, pp. 809-814, [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00639-6](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00639-6)
28. Alessio, H.M. (1993). Exercise-induced oxidative stress. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Vol, 25, No. 2, pp. 218-224
29. Ji, L. L. (1993). Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Vol. 25, No. 2. pp. 225-231
30. Groussard, C., Rannou-Bekono, F., & Machefer, G. (2002). Changes in blood lipid peroxidation markers and antioxidants after a single sprint anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol*, Vol. 89, Issue 14-20, DOI 10.1007/s00421-002-0767-1
31. Ramel, A., Wagner, K.H., & Elmadfa, I. (2004). Plasma antioxidants and lipid oxidation after submaximal resistance exercise in men. *Eur J Nutr*, Vol. 43, Issue 2-6, DOI 10.1007/s00394-004-0432-z
32. Ashton, T., Rowlands, C.C., Jones, E., et al. (1998). Electron spin resonance spectroscopic detection of oxygen-centred radicals in human serum following exhaustive exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, Volume 77, Issue 6, pp. 498-502, <https://doi.org/10.1007/s004210050366>.
33. Packer, L. (1997). Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *Journal of Sports Sciences*, Vol. 15, Issue 3, pp. 353-363, <https://doi.org/10.1080/026404197367362>
34. Kanter, M. (1998). Free radicals, exercise and antioxidant supplementation. *Proceeding of The Nutrition Society*, Vol. 57, Issue 1, pp. 9-13, DOI: <https://doi.org/10.1079/PNS19980004>
35. Heunks, L.M.A., & Dikhuizen, P.N.R. (2000). Respiratory muscle function and free radicals: from cell to COPD. *Thorax*, Vol. 55, pp. 704-716
36. Sealy, R.C., Sarna, T., Wanner, E.J., & Reszka, K. (1984). Photosensitization of melanin: An electron spin resonance study of sensitized radical production and oxygen consumption. *Photochemistry and Photobiology*, Vol. 40, No. 4. pp. 453 - 459
37. Gohil, K., Viguie, C., Stanley, W.C., et al. (1988). Blood glutathione oxidation during human exercise. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 64, No. 1 <https://doi.org/10.1152/jappl.1988.64.1.115>