



Pengaruh Latihan Aerobik Intensitas Sedang terhadap Kadar NOx Plasma dan Tekanan Darah Istirahat pada Wanita Lansia *Overweight*

Sri Mukti Suhartini

Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gunadarma, Indonesia

Penulis Korespondensi: sri.muktisujono@gmail.com

Abstract: Aging is a dominant risk factor for most forms of cardiovascular disease. Sedentary lifestyle in elderly with obesity can decrease the function of cardiovascular system. Previous study determined that moderate intensity aerobic exercise was highly recommended in elderly because the type of exercise can improve body fitness and oxidative damage due to aging. The aims of this study was to investigate the effect of moderate intensity aerobic exercise on NOx plasma level, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in sedentary elderly women with overweight. The research method is quasi experimental with pre test and post test design. The sample included 33 volunteer sedentary elderly women overweight with age $65,11 \pm 4,85$ years old that divided on two group that is the experimental group (EG/ n=17) and control group (CG/ n=16). EG performed moderate intensity aerobic exercise (walking) during 30 min per session, intensity 50–80% heart rate maximum, three times per week for 12 week. The examination of NOx plasma level by ELISA method and resting blood pressure by auscultation method. Data was processed by unpaired t-test. Experimental group had significantly lower level of SBP (-10,294 p 0,001) than CG. NOx plasma level showed significantly decreases in both group (p < 0,05), but the decreasing trend was found to be higher in the CG. DBP and body mass index (BMI) did not change (p >0,05). Moderate intensity aerobic exercise can delay the reduction of NO due to aging proceses.

Keywords: Aging; BMI; Cardiovascular Disease; SBP; Sedentary Lifestyle.

Abstrak: Penuaan merupakan faktor risiko dominan untuk sebagian besar bentuk penyakit kardiovaskular. Gaya hidup sedentary pada lansia dengan obesitas dapat menurunkan fungsi sistem kardiovaskular. Penelitian sebelumnya menetapkan bahwa latihan aerobik intensitas sedang sangat direkomendasikan pada lansia karena jenis latihan tersebut dapat meningkatkan kebugaran tubuh dan kerusakan oksidatif akibat penuaan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki pengaruh latihan aerobik intensitas sedang terhadap kadar plasma NOx, tekanan darah sistolik (SBP) dan tekanan darah diastolik (DBP) pada wanita lansia sedentary dengan kelebihan berat badan. Metode penelitian ini adalah quasi eksperimental dengan desain pre test dan post test. Sampel meliputi 33 sukarelawan wanita lansia sedentary kelebihan berat badan dengan usia $65,11 \pm 4,85$ tahun yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok eksperimen (EG/ n=17) dan kelompok kontrol (CG/ n=16). EG melakukan latihan aerobik intensitas sedang (berjalan) selama 30 menit per sesi, intensitas 50–80% denyut jantung maksimum, tiga kali per minggu selama 12 minggu. Pemeriksaan kadar NOx plasma dengan metode ELISA dan tekanan darah istirahat dengan metode auskultasi. Data diolah dengan uji-t tak berpasangan. Kelompok eksperimen memiliki kadar TDS yang signifikan lebih rendah (-10,294 p 0,001) dibandingkan dengan CG. Kadar NOx plasma menunjukkan penurunan yang signifikan pada kedua kelompok (p < 0,05), tetapi tren penurunan ditemukan lebih tinggi pada CG. TDS dan indeks massa tubuh (IMT) tidak berubah (p > 0,05). Latihan aerobik intensitas sedang dapat menunda penurunan NO akibat proses penuaan.

Kata Kunci: Gaya Hidup Sedentary; IMT; Penuaan; Penyakit Kardiovaskular; TDS.

1. PENDAHULUAN

Penuaan berkaitan dengan penurunan fungsi fisiologis dan performa tubuh. Penuaan merupakan salah satu faktor risiko kekakuan arteri dan penyakit kardiovaskular. Hal tersebut juga berkaitan dengan penurunan kadar NOx plasma (McNulty dkk., 2005). Nitric Oxide (NO) merupakan molekul sinyal fisiologis yang penting di dalam sel. Penurunan bioavailabilitas NO terjadi seiring dengan pertambahan usia terutama pada individu dengan pola hidup inaktif. Penelitian menunjukkan individu yang lebih tua dan aktif mampu

mempertahankan kadar NO yang lebih tinggi seiring pertambahan usia. (Shannon OM, 2022). *Nitric oxide* (NO) adalah molekul gas yang berperan penting dalam mengatur fungsi fisiologis sistemik tubuh. Dengan demikian, menjaga NO homeostasis sangat penting untuk fungsi dan kesehatan yang optimal (Knott AB, 2010)

Nitric Oxide (NO) merupakan mediator penting untuk reaktivitas pembuluh darah dan angiogenesis. NO mengatur respons angiogenik endogen terhadap iskemia dan angiogenesis yang diinduksi oleh VEGF-A yang diberikan secara eksogen. *Shear stress* pada pembuluh darah normal merupakan stimulus penting dalam produksi NO oleh sintase nitrat oksida endotel (eNOS) di dalam sel endotel pembuluh darah. Aktivasi eNOS dan produksi NO dipengaruhi oleh penuaan dan stres oksidatif. Aktivasi ekspresi eNOS dapat menurun dan juga diaktifkan di sel. Pengikatannya pada protein pengaktif intraseluler dan fosforilasi menurun pada sel yang menua. (Lahtenvuo dan Rosenzweig, 2012) Proses penuaan menyebabkan penurunan fungsi dan ekspresi eNOS pada sel endotel . eNOS merupakan jalur pensinyalan utama yang berkaitan dengan angiogenesis. (Lahtenvuo dan Rosenzweig, 2012) eNOS terutama diekspresikan pada sel endotel normal yang terletak di caveola, retikulum endoplasma, dan membran nukleus. NO penting untuk menjaga homeostasis vaskular. Penuaan endotel menyebabkan penurunan eNOS /NO sehingga meningkatkan tekanan darah seiring bertambahnya usia. (Hazzard dkk., 2003 , Powers dan Howley, 2012) .

Gaya hidup sedenter pada lansia dapat menurunkan fungsi sistem kardiovaskular. Penurunan ini menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas lansia. Latihan aerobik intensitas sedang selama 30 menit per sesi sangat dianjurkan untuk lansia. (Neid dan Franklin, 2002 , NIH, 2003 , Morey dan Sokol) . Olahraga menstimulasi asetilkolin pada tautan saraf otot. Asetilkolin menstimulasi sintesis NO dengan mengaktifkan GPCR pada membran sel endotel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah. Reseptor yang teraktivasi memicu sintesis IP3 dan pelepasan Ca^{2+} menyebabkan stimulasi eNOS. NO terlarut mudah melewati membran, ia berdifusi keluar sel tempat ia diproduksi dan masuk ke sel otot polos di sekitarnya. Stimulasi NO mengaktifkan *guanylyl cyclase* di sel otot polos kemudian meningkatkan *Cyclic Guanosine Monophosphat* (cGMP) messenger intra sel yang menyebabkan hilangnya koneksi aktin miosin, yang menyebabkan relaksasi otot dan dengan demikian dilatasi pembuluh. Ia hanya bekerja secara lokal karena memiliki waktu paruh yang pendek (sekitar 5–10 detik) di ruang ekstraseluler sebelum oksigen dan air mengubahnya menjadi nitrat dan nitrit (NOx). (Jerca et al., 2002) NO mengatur sirkulasi darah secara lokal di beberapa organ dan meningkatkan preload jantung (Arzumanian et al., 2003). Latihan aerobik intensitas sedang (bersepeda) selama 12 minggu dengan durasi 30 menit per sesi meningkatkan kadar NOx

plasma secara signifikan, menurunkan tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolic (TDD) pada wanita lanjut usia yang inaktif. (Braz et al., 2012 , Maeda et al., 2004) Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek latihan aerobik intensitas sedang pada wanita lanjut usia *overweight* terhadap kadar NOx plasma, TDS dan TDD.

2. METODE

Penelitian kuasi-eksperimental ini melibatkan 33 subjek wanita lanjut usia (lansia) sedenter *overweight* dengan usia $65,11 \pm 4,85$ tahun yang dibagi menjadi dua kelompok di Srengseng Sawah, Jakarta Selatan. Kriteria inklusi ditentukan melalui wawancara dan pemeriksaan meliputi skor ADL Barthel > 12 , pedometer < 5000 langkah per hari, keseimbangan baik, dan status kognitif kooperatif. Subjek tidak memiliki riwayat penyakit kardiovaskular. Pemeriksaan karakteristik subjek meliputi pemeriksaan fisik (berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh/IMT, tekanan darah terkontrol, denyut jantung/HR teratur 60-100 denyut per menit). Kriteria *drop out* untuk kedua kelompok apabila subjek tidak disiplin dengan program penelitian.

Kuesioner, tensimeter, stetoskop , timbangan berat badan, monitor denyut jantung, stopwatch, pulse oximeter , pedometer, Tes ELISA pembaca , *Kit Uji Kolorimetri Nitrat Oksida Biovision* . (No. Katalog Biovision K262-200). Sebelum memulai latihan, subjek harus melakukan pemanasan dan peregangan, kemudian melakukan pendinginan setelah latihan. Latihan yang dilakukan adalah latihan aerobik intensitas sedang (50–85% dari denyut nadi maksimum), tiga kali seminggu dengan jeda waktu 1–2 hari selama 12 minggu, 30 menit per sesi, jenis latihan aerobik yang dilakukan adalah jalan kaki (Robergs dan Keteyian, 2003) Pemantauan selama periode latihan sangat diperlukan, termasuk pemantauan denyut nadi saat melakukan latihan setiap 10 menit. Semua subjek dikontrol dan dipantau dengan bantuan untuk memastikan intensitas latihan. Pada Kelompok Kontrol (KK) pengukuran variabel dilakukan secara bersamaan, tetapi KK tetap dalam gaya hidup sedenter.

Jika ada keluhan selama latihan, akan diberikan tindakan seperti perawatan khusus hingga keluhan hilang. Subjek diberikan penjelasan tentang prosedur dan tujuan penelitian sebelum program dimulai. Setelah itu, subjek menandatangani *informed consent* jika mereka menyetujui mengikuti penelitian Penelitian ini bersifat kuasi eksperimental. Uji-t tak berpasangan digunakan untuk membandingkan rerata Δ kadar NOx plasma, tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), dan Indeks Massa Tubuh (IMT) antara Kelompok control (KK) dan Kelompok Perlakuan (KP) pada minggu ke-0 dan ke-12 setelah latihan. Semua analisis dilakukan menggunakan SPSS.

3. HASIL

Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1. Tidak ada perbedaan karakteristik dasar seperti usia, berat badan, tinggi badan, IMT, pedometer, Activity Daily Living (ADL) dan denyut nadi antara KK dan KP. ($p > 0,05$).

Tabel 1. Karakteristik Subjek.

Variabel	KK	KP	P
	n=16 mean ± SD	n=17 mean ± SD	
Usia	64,63 ± 5,17	67,17 ± 5,17	0,896
BB.	60,89 ± 8,96	61,02 ± 6,85	0,444
TB.	148,06 ± 4,18	149,76 ± 4,38	0,091
IMT	27,71 ± 3,35	27,17 ± 2,74	0,826
ADL	19,31 ± 0,70	19,41 ± 0,71	0,161
Denyut Nadi	85,06 ± 11,22	85,97 ± 9,28	0,704
Jumlah Langkah	3381,18 ± 1032,8	3504,82 ± 1198,3	0,276

* Uji-t tidak berpasangan

* $p > 0,05$ menunjukkan sampel homogen

Pada Tabel 2, Δ TDS menunjukkan penurunan yang bermakna setelah latihan dibandingkan dengan KK ($p < 0,05$). Kadar NOx plasma menunjukkan penurunan tidak bermakna ($p > 0,05$), tetapi menunjukkan kecenderungan penurunan ditemukan lebih tinggi pada KK. TDD menurun setelah latihan tetapi tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$), tetapi terlihat kecenderungan penurunan pada KP lebih tinggi daripada KK. IMT tidak mengalami perubahan bermakna ($p > 0,05$).

Table 2. Nilai rata-rata Δ Kadar NOx plasma, TDS dan TDD antara Kelompok kontrol (KK) dan kelompok perlakuan (KP).

Variabel	KK	KP	P
	n=16 Mean Δ ± SD	n=17 Mean Δ ± SD	
NO x Plasma	-2,840 ± 2,436	-1,596 ± 1,079	0,065
TDS.	-1,25 ± 1,97	-10,29 ± 1,92	0,003*
TDD.	-2,56 ± 2,32	-5,58 ± 1,59	0,286
IMT.	-0,05 ± 0,20	-0,06 ± 0,12	0,953

* Uji-t tidak berpasangan

* $p < 0,05$ dianggap signifikan

*Nilai disajikan sebagai rata-rata ± simpangan baku

* Δ = nilai yang berbeda antara 0 dan 12 minggu

Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa tekanan darah sistolik (SBP) menurun secara bermakna pada kelompok KP dan kadar NOx plasma menurun pada kedua kelompok meskipun tidak bermakna, tetapi terlihat kecenderungan penurunan pada KK lebih tinggi daripada KP. Berdasarkan hasil ini, dapat dinyatakan bahwa bioavailabilitas NO plasma menurun akibat olahraga intensitas sedang pada lansia.

Penurunan tekanan darah akibat latihan aerobik intensitas sedang dalam penelitian ini meskipun tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara klinis, tetapi dapat menunjukkan perbaikan fungsi kardiovaskular pada lansia akibat olahraga intensitas sedang dan hal tersebut menunjukkan efek yang sangat positif terhadap tubuh terutama lansia. Meskipun menurut klasifikasi JNC VII, kategori penurunan tekanan darah masih dalam kelompok yang sama (pra hipertensi, 120–139 mmHg untuk SBP dan 80–89 mmHg untuk DBP) (NIH, 2003) Data kami menunjukkan penurunan kadar NOx plasma berhubungan dengan peningkatan kadar lemak tubuh (IMT). Adapun rata-rata IMT pada kedua kelompok adalah $27,43 \pm 3,02$ kg/m², menurut WHO yang termasuk kategori kelebihan berat badan. Individu obesitas menunjukkan peningkatan *Radical oxygen species* (ROS). ROS merupakan salah satu faktor yang dapat menurunkan bioavailabilitas NO. (Romero dkk., 2008).

Peningkatan IMT berkaitan dengan peningkatan kadar leptin yang menstimulasi ONOO⁻. Huang melaporkan bahwa obesitas memicu peradangan, stres oksidatif, peningkatan respons pro-inflamasi, dan infiltrasi leukosit yang mendukung pembentukan ROS. (Huang dkk., 2015) Korda dkk. melaporkan bahwa kadar leptin (hormon yang berasal dari jaringan lemak dan berperan dalam pengaturan tonus pembuluh darah) meningkat pada individu obesitas. Leptin berkorelasi negatif dengan bioavailabilitas NO pada sel aorta dan dinding aorta cGMP. Penurunan produksi NO pada obesitas berkaitan dengan pembentukan O₂⁻ dan ONOO⁻. Meskipun leptin menginduksi ekspresi eNOS, leptin juga menstimulasi peningkatan O₂⁻, ONOO⁻, dan menurunkan L-arginin sehingga menekan ketersediaan NO. Peningkatan O₂⁻ dan ONOO⁻ berkontribusi pada peningkatan stres oksidatif / nitrogen oksidatif pada sel endotel dan penurunan kadar BH₄ yang merupakan kofaktor aktivitas eNOS dan sintesis NO. Leptin menstimulasi ketidakseimbangan (NO)/(ONOO⁻) pada pembuluh darah endotel pada individu obesitas (Korda dkk., 2008, Romero dkk., 2008).

Pada penelitian ini juga ditemukan rata-rata kolesterol total pada kedua kelompok adalah 230,04 mg/dL. Sargi dkk. melaporkan diet lemak (lemak bebas omega-3) dapat meningkatkan produksi NO. (Sargi et al., 2013) Selain berolahraga, lansia harus membatasi kalori yang dikonsumsi dan mengatur pola makan, diharapkan terjadi penurunan berat badan dan IMT sehingga kapasitas fungsional tubuh lebih optimal. Pada penelitian ini berat badan atau IMT tidak mengalami perubahan bermakna pada kedua kelompok setelah melakukan olahraga intensitas sedang. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Barbara *et al* yang menyatakan latihan aerobik intensitas sedang tidak berpengaruh pada penurunan berat badan dan lemak perut pada wanita kelebihan berat badan dan obesitas pascamenopause. (Niklas et al., 2009) Latihan intensitas sedang yang melibatkan otot besar dengan tujuan menurunkan

berat badan pada individu kelebihan berat badan, latihan harus ditingkatkan secara progresif dari 30 menit per sesi menjadi 60 menit per sesi. Latihan yang dikombinasikan dengan peningkatan pengeluaran energi tubuh dapat mengurangi berat badan sekitar 9–10% (Pescatello, 2014).

Data kami melaporkan durasi olahraga hanya 30 menit sehingga tidak memengaruhi perubahan berat badan dan IMT. Ne JYA *et al* dalam studi meta-analisis menunjukkan nilai *Flow Mediated Dilatation* (FMD) yang lebih rendah pada individu obesitas. FMD memiliki implikasi penting terhadap respons NO. (Ne dkk., 2017) Cheang *et al.* juga melaporkan kelemahan kekuatan akibat *shear stress* pada individu obesitas dapat menurunkan aktivasi eNOS sehingga menurunkan produksi NO. (Cheang et al., 2011) Hal ini menunjukkan bahwa pembatasan kalori sangat penting bagi wanita lanjut usia dengan berat badan berlebih yang ingin menurunkan berat badan, namun akan jauh lebih baik apabila pembatasan kalori tersebut disertai dengan olahraga yang meningkatkan fungsi kardiovaskular.

Sunarti *et al* menunjukkan bahwa kadar NO dipengaruhi oleh usia. Kadar NO berkorelasi negatif dengan kadar homosistein. Peningkatan stres oksidatif akibat proses penuaan meningkatkan homosistein yang menyebabkan penurunan bioavailabilitas NO. (Sunarti dkk., 2007) Homosistein menurunkan aktivitas *dimetilarginin enzim dimetilaminohidralase* (DDAH) yang menyebabkan akumulasi *asimetrik dimetilarginin* (ADMA). Peningkatan ADMA menghambat produksi NO dan melibatkan pelepasan eNOS yang mengakibatkan peningkatan produksi O₂ yang selanjutnya mengurangi bioavailabilitas NO (Tyagi dkk., 2005)

Brinkley *et al* melaporkan bahwa latihan aerobik intensitas sedang pada lansia selama 24 minggu tidak menunjukkan peningkatan bermakna kadar NO_x plasma dan *Forearm Blood Flow* (FBF). Tidak adanya perubahan kadar NO_x plasma mungkin disebabkan oleh perubahan adaptasi NO selama latihan jangka panjang. Peningkatan fungsi endotel sebagai respons latihan aerobik bergantung pada usia dan durasi latihan. (Brinkley dkk., 2009) Dalam studi potong lintang, Pialoux *et al* melaporkan bahwa kadar NO_x plasma tidak berbeda secara signifikan antara wanita lansia yang sedenter ($33,7 \pm 17,3 \text{ mmol.L}^{-1}$) dan aktif selama setidaknya satu tahun terakhir ($40,3 \pm 21,5 \text{ mmol.L}^{-1}$). Meskipun tidak berbeda secara bermakna, kadar NO_x plasma berkorelasi negatif dengan *Tekanan Darah Arteri Rata-rata* (MABP), TDS dan TDD. (Pialoux dkk., 2009)

Banyak penelitian sebelumnya melaporkan peningkatan NO akibat olahraga. Allen *et al* menemukan bahwa olahraga aerobik (berjalan) selama 12 minggu dengan frekuensi tiga kali seminggu (durasi satu sesi adalah 30 menit) pada usia 45–70 tahun menunjukkan peningkatan

nitrit plasma istirahat sebesar +33%. (Allen dkk., 2010) Dalam studi cross -sectional, Siasos dkk. melaporkan bahwa FMD tidak berbeda secara signifikan pada berbagai tingkat aktivitas fisik pada lansia. Tidak terlihatnya perbaikan endotel pada lansia disebabkan banyak factor, bukan hanya jenis dan tipe olahraga tetapi juga disebabkan faktor lain seperti juga hiperkolesterolemia , diabetes melitus, dan hipertensi. (Siasos dkk., 2013)

4. KESIMPULAN

Latihan aerobik intensitas sedang (berjalan) rutin selama 12 minggu secara bermakna menurunkan tekanan darah sistolik (TDS). Jenis latihan ini dapat menunda penurunan NO akibat proses penuaan . Wanita lansia disarankan untuk melakukan latihan aerobik intensitas sedang sebagai acuan jenis latihan yang harus dilakukan secara teratur, berkelanjutan, dan ditingkatkan secara progresif, serta menjaga pola makan dan manajemen stres. Perubahan gaya hidup pada individu dengan keterbatasan kemampuan fungsional seperti lansia sangat penting untuk meningkatkan ketergantungan sehingga aktivitas menjadi lebih optimal.

REFERENSI

- Allen, J. D., Stabler, T., Kenjale, A., HAM, K. L., Robbin, J. L., Duscha, B. D., & AL., E. (2010). Fluks Nitrit Plasma Memprediksi Performa Olahraga pada Penyakit Arteri Perifer Setelah 3 Bulan Latihan Olahraga. *Free Radic Biol Med*, 49, 1138-1144. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.033>
- Arief, M., Fionasari, D., Putri, A. A., & Ramashar, W. (2010). Dampak Oksida Nitrat terhadap Metabolisme dalam Kesehatan dan Penyakit Terkait Usia. *Diabetes, Obesitas, dan Metabolisme*.
- Arzumanian, V., Stankevicius, E., Laukeviciene, A., & Kevelaitis, E. (2003). Mekanisme Sintesis dan Aksi Nitric Oxide dalam Sel. *Medicina*, 39, 535-541.
- Blankenberg, S., Rupprecht, H. J., Poirier, O., Bickel, C., Smieja, M., Hafner, G., Meyer, J., Cambien, F., & Tiret, L. (2003). Konsentrasi Plasma dan Variasi Genetik Matriks Metaloproteinase 9 serta Prognosis Pasien dengan Penyakit Kardiovaskular. *Circulation*, 107. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12>
- Braz, N. F. T., Cameiro, M. V., Ferrera, F. O., Arrieiro, A. N., Amorim, F. T., & Lima, M. M. O. (2012). Pengaruh Latihan Aerobik terhadap Parameter Kardiovaskular dan Metabolisme pada Wanita Lansia Hipertensi. *Int J Prev Med*, 3, 652-659.
- Brinkley, T. E., Stewart, N. M. F., Park, J. Y., Brown, M. D., & Hagberg, J. M. (2009). Kadar Nitrat/Nitrit Plasma Tidak Berubah setelah Latihan Aerobik Jangka Panjang pada Lansia. *Nitric Oxide*, 21, 234-238. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2009.10.001>
- Cheang, W. S., Wong, W. T., Tian, X. Y., Yang, O., Lee, H. K., Yao, X., & Huang, Y. (2011). Penguat Endothelial Nitric Oxide Synthase Mengurangi Stres Oksidatif dan Mengembalikan Fungsi Endotel pada Mencit db/db. *Cardiovasc Res.*, 92, 267-275. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr233>

- Dhingra, R., Pencina, M. J., Schrader, P. S., Wang, T. J., Levy, D., Pencina, K., Siwik, D. A., Colucci, W. S., Benjamin, E. J., & Vasan, R. S. (2009). Hubungan Biomarker Remodelling Matriks dengan Perkembangan Tekanan Darah dan Insiden Hipertensi dalam Sirkulasi Komunitas. *Circulation*, *119*, 1110-1117. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821769>
- Hazzard, W. R., Andres, R., Bierman, E. L., & Blass, J. P. (2003). *Prinsip Kedokteran Geriatri dan Gerontologi* (AS). McGraw Hill Education.
- Huang, C. J., McCallister, M. J., Slusher, A. L., Webb, H. E., Mock, J. T., & Acevedo, E. O. (2015). Stres Oksidatif Terkait Obesitas: Dampak Aktivitas Fisik dan Manipulasi Pola Makan. *Sports Med*, *1*, 1-12.
- Jerca, L., Jerca, O., Mancas, G., Constantinescu, I., & Lupusoru, R. (2002). Mekanisme Kerja dan Efek Biokimia Nitrogen Oksida (NO*). *Prev Med*, *10*, 35-45.
- Korda, M., Kubant, R., Patton, S., & Malinski, T. (2008). Disfungsi Endotelia yang Diinduksi Leptin pada Obesitas. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *295*, H1514-1521. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00479.2008>
- Kostantino, Y., Nguyen, T. T., Wolk, R., Aiello, R. J., Terra, S. G., & Fryburg, D. A. (2009). Implikasi Potensial Matriks Metaloproteinase-9 dalam Diagnosis dan Pengobatan Penyakit Arteri Koroner. *Biomarker*, *14*, 118-129.
- Lahtenvuo, J., & Rosenzweig, A. (2012). Efek Penuaan pada Angiogenesis. *Circ Res*, *110*, 1252-1264. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.246116>
- Maeda, S., Tanabe, T., Otsuki, T., Sugawara, J., Iemitsu, M., Miyauchi, T., & AL., E. (2004). Olahraga Teratur Sedang Meningkatkan Produksi Basal Nitrat Oksida pada Wanita Lansia. *Hypertension Research*, *27*, 947-953. <https://doi.org/10.1291/hypres.27.947>
- McNulty, M., Spiers, P., McGovern, E., & Feely, J. (2005). Penuaan Berkaitan dengan Peningkatan Aktivitas Matriks Metaloproteinase-2 di Aorta Manusia. *Am J Hypertens*, *18*, 504-509. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.11.011>
- Ne, J. Y. A., Cai, T. Y., Celermajer, D. S., Caterson, I. D., Gill, T., Lee, C. M. Y., & Skilton, M. R. (2017). Obesitas, Fungsi Arteri, dan Struktur Arteri - Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis. *Obes Sci Pract*.
- Neid, R. J., & Franklin, B. (2002). Mempromosikan dan Meresepkan Olahraga untuk Lansia. *Am Fam Physician*, *65*, 419-426.
- NIH. (2003). JNC 7 Express: Laporan Ketujuh Komite Nasional Gabungan untuk Pencegahan, Deteksi, Evaluasi, dan Pengobatan Tekanan Darah Tinggi. Dalam: National Heart, LABI (ed.). AS: NIH.
- Niklas, B. J., Wang, X., You, T., Lyles, M. F., Demons, J., Easter, L., Berry, M. J., Lenchik, L., & Carr, J. J. (2009). Pengaruh Intensitas Olahraga terhadap Kehilangan Lemak Perut Selama Pembatasan Kalori pada Wanita Pascamenopause yang Kelebihan Berat Badan dan Obesitas: Uji Coba Terkontrol Acak. *Am J Clin Nutr.*, *89*, 1043-1052.
- Pescatello, L. S. (2014). *Pedoman Pengujian dan Resep Latihan*, Baltimore, American College of Sports Medicine.
- Pialoux, V., Brown, A. D., Leigh, R., Friedenreich, C., & Poulin, M. J. (2009). Pengaruh Kebugaran Kardiorespirasi terhadap Regulasi Vaskular dan Stres Oksidatif pada Wanita Pascamenopause. *Hypertension*, *54*, 1014-1020. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138917>

- Powers, S. K., & Howley, E. T. (2012). *Fisiologi Latihan: Teori dan Aplikasi untuk Kebugaran dan Performa*, New York, Perusahaan McGraw Hill.
- Robergs, R. A., & Keteyian, S. J. (2003). *Dasar-dasar Fisiologi Olahraga: Untuk Kebugaran, Kinerja, dan Kesehatan.*, New York, The McGraw Hill Companies.
- Romero, M. J., Platt, D. H., Tawfik, H. E., Labazi, M., EL-Remessy, A. B., & Bartolli, M. (2008). Disfungsi Vaskular Koroner Akibat Diabetes Melibatkan Peningkatan Aktivitas Arginase. *Circ Res*, *102*, 95-102. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.155028>
- Sargi, S. C., Dalalio, M. M. O., Moraes, A. G., Visentainer, J. E. L., Morais, D. R., & Visentainer, J. V. (2013). Peran Asam Lemak Tak Jenuh Ganda Omega-3 dalam Produksi Prostaglandin E2 dan Nitrat Oksida selama Parakoksidioidomikosis Murine Eksperimental. *Biomed Res Int*, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2013/947687>
- Shannon, O. M., Clifford, T., Seals, D. R., Craighead, D. H., & Rossman, M. J. (2022). Nitric Oxide, Penuaan, dan Latihan Aerobik: Individu yang Kurang Gerak hingga Atlet Master. *Nitric Oxide*, *125-126*, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.06.002>
- Siasos, G., Chrysohoou, C., Tousoulis, D., Oikonomou, E., Panagiotakos, D., Zaromitidou, M., Zisimos, K., Marinos, G., Mazaris, S., Kampaksis, M., Papavassiliou, A. G., Pitsavos, C., & Stefanadis, C. (2013). Dampak Aktivitas Fisik pada Endotel Fungsi pada Subjek Paruh Baya dan Lanjut Usia: Studi Ikaria. *Hell J Cardiol*, *54*, 94-101.
- Sunarti, A. H., Asdie, M., Hakimi, M., & Sofro, A. S. M. (2007). Hubungan antara Homosistein dan Nitrit Oksida pada Hipertensi Esensial di Jawa Tengah Indonesia. *Berita Kedokteran Masyarakat*, *23*, 58-63.
- Tyagi, N., Sedoris, K. C., Steed, M., Ovechkin, A. V., Moshal, K. S., & Tyagi, S. C. (2005). Mekanisme Stres Oksidatif yang Diinduksi Homosistein. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *289*, 2649-2656. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00548.2005>
- Yasmin, M., Mceniery, C. M., O'Shaughnessy, K. M., Harnett, P., Arshad, S., Wallace, S., Maki-Petaja, K., McDonnell, B., Ashby, M. J., Brown, J. E., Cockcroft, J. R., & Wilkinson, I. B. (2005). Variasi Gen Matriks Metaloproteinase-9 Manusia Berhubungan dengan Kekakuan Arteri pada Individu Sehat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *26*, 1799-1805. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000227717.46157.32>