

Dampak Stres Oksidatif Akibat Aktifitas Fisik Terhadap Siklus Menstruasi Atlet Wanita

Novita Sari Harahap

Abstrak

Ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan pertahanan antioksidan yang dibentuk dalam tubuh merupakan awal terjadinya stres oksidatif. Aktifitas fisik konsumsi oksigen seluruh tubuh meningkat sampai 20 kali, sedangkan konsumsi oksigen pada serabut otot diperkirakan meningkat 100 kali lipat. Peningkatan konsumsi oksigen ini berakibat meningkatnya produksi radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel. Perempuan semakin aktif secara fisik beberapa dekade terakhir ini dan keterlibatan mereka dalam berbagai bidang olahraga semakin meningkat. Hampir semua jenis dan cabang olahraga telah diikuti perempuan, baik olahraga prestasi maupun olahraga rekreasi. Gangguan fungsi reproduksi yang paling sering diamati dan diduga ada kaitannya dengan aktifitas olahraga antara lain adalah oligomenorrhoe, amenorrhoe, anovulasi dan gangguan pemendekan fase luteal.

Aktifitas fisik dengan intensitas maksimal dan melelahkan, dapat menyebabkan berbagai jenis gangguan fungsi reproduksi pada perempuan. Besar kecilnya kerusakan sel otot, tergantung pada intensitas latihan. Kerusakan sel otot dapat bertambah berat, jika terjadi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas yang dihasilkan pada saat aktifitas fisik intensitas tinggi dengan durasi lama, dengan sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh.

Kata kunci : Stres oksidatif, aktifitas fisik, siklus menstruasi, atlet

PENDAHULUAN

Manfaat aktifitas fisik bila dilakukan dalam keadaan sehat secara teratur dan menyenangkan, dengan intensitas ringan sampai sedang akan meningkatkan kesehatan dan kebugaran tubuh. Latihan aerobik yang demikian akan memperbaiki dan memperlambat proses penurunan fungsi organ tubuh, serta dapat meningkatkan ketahanan tubuh terhadap infeksi. Aktifitas fisik dengan intensitas maksimal dan melelahkan, dilaporkan justru dapat menyebabkan berbagai jenis gangguan fungsi reproduksi pada perempuan (Hartanti et al., 1999). Besar kecilnya kerusakan sel otot, tergantung pada intensitas latihan. Kerusakan sel otot dapat bertambah berat, jika terjadi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas yang dihasilkan pada saat aktifitas fisik intensitas tinggi dengan durasi lama, dengan sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh. Ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan pertahanan antioksidan yang dibentuk dalam tubuh merupakan awal terjadinya stres oksidatif

(Leeuwenburgh & Heinecke, 2001). Menurut Ji (1999), selama aktifitas fisik maksimal, konsumsi oksigen seluruh tubuh meningkat sampai 20 kali, sedangkan konsumsi oksigen pada serabut otot diperkirakan meningkat 100 kali lipat. Peningkatan konsumsi oksigen ini berakibat meningkatnya produksi radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel.

Perempuan semakin aktif secara fisik beberapa dekade terakhir ini dan keterlibatan mereka dalam berbagai bidang olahraga semakin meningkat. Hampir semua jenis dan cabang olahraga telah diikuti perempuan, baik olahraga prestasi maupun olahraga rekreasi. Gangguan fungsi reproduksi yang paling sering diamati dan diduga ada kaitannya dengan aktifitas olahraga antara lain adalah oligomenorrhoe, amenorrhoe, anovulasi dan gangguan pemendekan fase luteal. Tingkat (prevalensi) amenorrhoe sekunder, contohnya, lebih sering terjadi pada perempuan atlet, terutama pelari jarak jauh, pesenam dan penari ballet, yaitu berkisar 5 sampai 44%, jauh melebihi angka perkiraan untuk perempuan bukan atlet yang

hanya berkisar antara 2 sampai 5%. Selanjutnya, dilaporkan pula bahwa gangguan fase luteal dan anovulasi prevalensinya jauh lebih tinggi pada atlet perempuan yang menekuni olah raga berat, yaitu sekitar 42%, jika dibandingkan dengan atlet yang berlatih dengan porsi ringan, yang hanya kurang lebih 16% (De Souza *et al*, 1998).

Gangguan-gangguan fungsi reproduksi terkait aktifitas fisik maksimal bisa bermuara pada penurunan fertilitas. Misalnya pemendekan fase luteal dapat mengakibatkan penurunan tingkat progesterone darah. Selanjutnya penurunan tingkat progesterone ini dapat menimbulkan gangguan proses implantasi dan pemeliharaan konseptus yang berdampak negative terhadap penampilan reproduksi perempuan secara keseluruhan. Pemendekan fase luteal ini tidak selalu disertai dengan perubahan panjang siklus mnestrnasi, tetapi secara klinis, pemendekan fase luteal berhubungan dengan fungsi abnormal korpus luteum yang menyebabkan produksi progesterone menjadi tidak memadai. Karena itu, perubahan fase ini juga bisa mengakibatkan asinkronisasi pertumbuhan folikel, terganggunya pematangan oosit dan diferensiasi fungsi endometrium yang pada akhirnya akan menurunkan produktifitas siklus dan meningkatkan laju kehilangan embrio yang bermuara pada infertilitas dan aborsi spontans (Loucks, 1986; Ginsburg, 1992).

Gangguan fungsi reproduksi akibat aktifitas fisik maksimal seperti yang dijelaskan diatas berhubungan sangat erat dengan penurunan fungsi sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium dan/atau sumbu hipotalamus-hipofisis-korteks adrenal (Sundgot-Borgen, 2000). Berbagai penelitian mengungkapkan terjadinya penurunan tingkat LH darah pada atlet perempuan penderita anovulasi, defisiensi atau pemendekan fase luteal (Veldhuis *et al*, 1985).

STRES OKSIDATIF

Sampai permulaan abad ke 20, tidak seorangpun percaya bahwa suatu senyawa bernama radikal bebas dapat berada dalam keadaan bebas. Para ilmuwan masih menggunakan istilah radikal

bebas untuk suatu kelompok atom yang membentuk suatu molekul. Perubahan terjadi ketika pada abad ke 20 seorang ilmuwan Rusia, membuat radikal bebas organik pertama dari trifenilmetan, senyawa hidrokarbon yang digunakan sebagai bahan dasar berbagai zat pewarna. Berdasarkan penelitian para ilmuwan lainnya, istilah radikal bebas kemudian diartikan sebagai molekul yang relatif tidak stabil, mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan di orbit luarnya. Molekul tersebut bersifat reaktif dalam mencari pasangan elektronnya. Jika sudah terbentuk dalam tubuh maka akan terjadi reaksi berantai yang disebut peroksidasi lipid dan menghasilkan radikal bebas baru yang akhirnya jumlahnya terus bertambah. (Cuzzocrea *et al.*, 2001)

Oksigen yang kita hirup akan diubah oleh sel tubuh secara konstan menjadi senyawa yang sangat reaktif, dikenal sebagai senyawa reaktif oksigen yang diterjemahkan dari reactive oxygen species (ROS), satu bentuk radikal bebas. Peristiwa ini berlangsung saat proses sintesa energi oleh mitokondria atau proses detoksifikasi yang melibatkan enzim sitokrom P-450 di hati. Produksi ROS secara fisiologis ini merupakan konsekuensi logis dalam kehidupan aerobik. Sebagian ROS berasal dari proses fisiologis tersebut (ROS endogen) dan lainnya adalah ROS eksogen, seperti berbagai polutan lingkungan (emisi kendaraan bermotor dan industri, asbes, asap rokok, dan lain-lain), radiasi ionisasi, infeksi bakteri, jamur dan virus, serta paparan zat kimia (termasuk obat) yang bersifat mengoksidasi. Ada berbagai jenis ROS, contohnya adalah superoksida (O_2^-), hidroksil (OH \cdot), alkoksil (RO \cdot), peroksil (ROO \cdot) dan hidroperoksil (ROOH). (Cuzzocrea *et al.*, 2001)

Pada kenyatannya, segala sesuatu dalam hidup ini memang diciptakan sang pencipta alam secara seimbang. Sistem defensif dianugerahkan terhadap setiap sel berupa perangkat antioksidan enzimatis (glutathione, ubiquinol, catalase, superoxide dismutase, hidroperoxidase, dan lain sebagainya). Antioksidan enzimatis endogen ini pertama kali

dikemukakan oleh Mc Cord dan Fridovich yang menemukan enzim antioksidan alami dalam tubuh manusia dengan nama superoksida dismutase (SOD). Hanya dalam waktu singkat setelah teori tersebut disampaikan, selanjutnya ditemukan enzim-enzim antioksidan endogen lainnya seperti glutathion peroksidase dan katalase yang mengubah hidrogen peroksidase menjadi air dan oksigen. (Cooper, 2000)

Sebenarnya radikal bebas, termasuk ROS, penting artinya bagi kesehatan dan fungsi tubuh yang normal dalam memerangi peradangan, membunuh bakteri, dan mengendalikan tonus otot polos pembuluh darah dan organ-organ dalam tubuh kita. Namun bila dihasilkan melebihi batas kemampuan proteksi antioksidan seluler, maka dia akan menyerang sel itu sendiri. Struktur sel yang berubah turut merubah fungsinya, yang akan mengarah pada proses munculnya penyakit. (Cooper, 2000)

Stres oksidatif (oxidative stress) adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas (prooksidan) dan antioksidan yang dipicu oleh dua kondisi umum: kurangnya antioksidan dan kelebihan produksi radikal bebas. Dugaan bahwa radikal bebas tersebar di mana-mana, pada setiap kejadian pembakaran seperti merokok, memasak, pembakaran bahan bakar pada mesin dan kendaraan bermotor. Paparan sinar ultraviolet yang terus-menerus, pestisida dan pencemaran lain di dalam makanan kita, bahkan karena aktifitas atau olah raga yang berlebihan, menyebabkan tidak adanya pilihan selain tubuh harus melakukan tindakan protektif. Langkah yang tepat untuk menghadapi "gempuran" radikal bebas adalah dengan mengurangi paparannya atau mengoptimalkan pertahanan tubuh melalui aktivitas antioksidan. (Claudia dan Alvaro, 2004)

Pada keadaan normal, radikal bebas terbentuk sangat perlahan, 5% dari konsumsi oksigen akan membentuk radikal bebas kemudian dinetralisir oleh antioksidan yang ada dalam tubuh. Namun jika laju pembentukan radikal bebas sangat meningkat melebihi 5% karena terpicu oleh aktifitas yang berat dan melelahkan, jumlah radikal bebas akan melebihi kemampuan

kapasitas sistem pertahanan antioksidan. Radikal bebas ini dapat menyerang membran sel sehingga mengakibatkan kerusakan sel-sel otot dan tulang yang aktif bekerja. Kelelahan dan nyeri pada otot yang aktif yang sering menyertai aktifitas fisik yang berat dan melelahkan, merupakan tanda paling jelas adanya kegiatan radikal bebas. (Cooper, 2000)

Mekanisme terbentuknya radikal bebas selama aktifitas fisik maksimal ada 2 cara. Pertama disebabkan lepasnya elektron superoksida dari mitokondria. Pada saat aktifitas fisik maksimal terjadi peningkatan konsumsi oksigen sampai 20 kali, bahkan dalam otot dapat mencapai 100 kali. Penggunaan oksigen yang berlebih ini dapat memicu pembentukan radikal bebas di berbagai jaringan tubuh. Selama aktifitas fisik maksimal, pengeluaran radikal bebas terutama superoksida dapat meningkat dalam mitokondria, atau pusat-pusat energi di dalam sel. Kedua, terbentuknya radikal bebas selama aktifitas fisik maksimal, erat hubungannya dengan proses iskemia-perfusi. Pada saat aktifitas fisik maksimal, terjadi hipoksia relatif sementara di jaringan beberapa organ yang tidak aktif seperti ginjal, hati dan usus. Hal ini untuk kompensasi peningkatan pasokan darah ke otot yang aktif dan kulit. Disamping itu selama aktifitas fisik dengan intensitas tinggi dengan denyut nadi 80-85% denyut nadi maksimal, serabut otot menjadi relatif hipoksia, karena pada saat otot berkontraksi dengan kuat, memeras pembuluh darah intramuskular di bagian otot yang aktif, akibatnya terjadi penurunan aliran darah ke otot yang aktif untuk sementara. Setelah selesai aktifitas fisik, darah dengan cepat kembali ke berbagai organ yang kekurangan aliran darah tadi, sehingga terjadi perfusi yang dapat menyebabkan sejumlah radikal bebas turut dalam sirkulasi. (Cooper, 2000)

Sumber utama produksi senyawa oksigen reaktif (ROS) selama aktifitas fisik adalah sebagai berikut :

1. Rantai transfer elektron mitokondria, terutama pada kompleks 1 (NADH-ubiquinone

reductase) dan kompleks 3 (Ubiquinone-cytochrome c reductase), yaitu tempat pembentukan radikal superoksida dan hydrogen peroksida.

2. Jalur xanthin oxidase melalui mekanisme iskemia-reperfusi jantung. Selama iskemia, ATP diubah menjadi AMP. Jika suplai oksigen kurang AMP akan diubah menjadi hypoxanthin yang selanjutnya diubah menjadi xanthin dan asam urat oleh xanthin oxidase, yang akhirnya membentuk radikal superoksida.

3. Neutrofil dan respon inflamasi, yang merupakan sumber sekunder produksi ROS selama periode recovery setelah latihan fisik berat.

4. Katekolamin, yaitu pada latihan fisik jangka panjang. Pada latihan ini terjadi peningkatan metabolisme oksidatif yang melalui aktivasi reseptor β -adrenergik menyebabkan produksi ROS mitokondria meningkat. (Rohimah, 2005)

PENAMPILAN ATLET LAKI-LAKI DAN ATLET WANITA

Setelah pubertas, karena adanya perbedaan aktivitas hormonal, laki-laki dan perempuan menjadi berbeda, terutama dalam hal ukuran dan komposisi tubuh. Pubertas diawali oleh aktifnya kelenjar hipofisis anterior memproduksi dan mensekresi hormone FSH (*follicle-stimulating hormone*) dan LH (*Luteinizing hormone*). Dalam jumlah yang memadai, kedua hormone ini bekerja menstimulasi gonad, yaitu ovarium pada perempuan atau testis pada laki-laki, untuk berkembang dan mulai bersekresi steroid seks yaitu estrogen atau testosteron. Estrogen akan mempengaruhi dan menimbulkan pelebaran pelvis, merangsang perkembangan kelenjar air susu, dan meningkatkan penimbunan lemak terutama pada bagian paha dan pinggul. Testosteron menyebabkan peningkatan pembentukan tulang yang berakibat pada tumbuhnya tulang yang besar serta meningkatkan sintesis protein yang bermuara pada peningkatan massa otot. Akibatnya, laki-laki pascapuber akan menjadi

lebih besar dan lebih berotot disbanding dengan perempuan (Vander *et al.*, 2001).

Sejalan dengan perbedaan ukuran tubuh tersebut, beberapa aspek fisiologis tubuh perempuan pun menjadi berbeda dari laki-laki. Contohnya, perempuan secara umum memiliki ukuran jantung, volume darah, kandungan hemoglobin, nilai VO_2 maksimal (VO_{2max}), stroke volume dan luasan jantung maksimal (*maximal cardiac output*) yang lebih kecil, tetapi memiliki rata-rata laju denyut jantung (pada tingkat latihan sub maksimal) dan massa total lemak lebih besar jika disbanding dengan laki-laki (Vander *et al.*, 2001). Konsekuensi dari perbedaan-perbedaan morfologi tersebut maka kedua seks juga menunjukkan adanya perbedaan kecil dalam hal respons atau adaptasi fisiologis terhadap kegiatan olahraga. Contohnya, atlet perempuan dapat memperoleh kekuatan yang besar melalui latihan kekuatan walaupun kekuatan yang didapatkan tersebut biasanya tidak diikuti dengan peningkatan yang besar dalam jumlah otot (*muscle bulk*). Demikian juga dalam hal kemampuan (performansi) dalam bidang olahraga, khususnya atletik, perempuan memiliki catatan rekor rata-rata 10% sampai 13% di bawah rekor laki-laki.

SIKLUS MENSTRUASI PADA ATLET WANITA

Seperti diketahui, ada tiga fase (tahap) utama siklus menstruasi atau siklus uterus, yaitu tahap menses, tahap proliferasi dan tahap sekresi. *Tahap menses* (menstruasi) adalah tahap dimana terjadi peluruhan dinding uterus (endometrium) yang ditandai dengan adanya perdarahan. Tahap pertama ini memakan waktu selama 4 sampai 5 hari. *Tahap kedua*, atau tahap proliferasi, merupakan tahap perbaikan dinding uterus yang di tuju untuk mempersiapkan uterus menerima konseptus hasil fertilisasi. Selama tahap ini uterus mengalami penebalan akibat terjadinya proliferasi sel-sel endometrium secara kontinu, sementara di dalam ovarium terjadi pertumbuhan dan pematangan satu folikel. konsekuensi dari pertumbuhan dan

pematangan folikel ini adalah meningkatkan sintesis dan sekresi estrogen. Tahap proliferasi memakan waktu lebih kurang 10 hari dan berakhir persis setelah terjadinya pelepasan ovum dari ovarium (ovulasi). kedua tahap pertama dari siklus uterus ini bersesuaian dengan tahap folikuler siklus ovarium. *Tahap ketiga* atau tahap terakhir, yaitu tahap sekresi, ditandai dengan terjadinya peningkatan ketebalan, peningkatan jumlah pembuluh darah dan suplai nutrisi pada dinding uterus yang di persiapkan untuk menerima konseptus (implantasi). Tahap ini berlangsung selama 10 sampai 14 hari dan bersesuaian dengan itu, ovarium berada pada tahap luteal (karena folikel yang kehilangan ovum pada saat ovulasi sekarang di namakan korpus luteum) yang di tandai dengan terjadinya sekresi progesterone sebagai tambahan terhadap sekresi estrogen oleh sel-sel folikel yang masih utuh.

Berbagai gangguan (disfungsi) siklus menstruasi umum ditemukan pada atlet perempuan. Walau kemunculan menstruasi yang pertama (*menarche*) tampaknya lebih lambat pada atlet olahraga tertentu, seperti senam, namun tidak ada bukti kuat bahwa kegiatan olahraga yang sangat intensif akan menunda menarche. Disfungsi siklus menstruasi, di luar siklus normal (*eumenorrhea*), yang dikenal adalah *oligomenorrhea* dan *amenorrhea*, pemendekan fase luteal dan anovulasi (warren & shanta, 2000). Oligomenorrhea adalah kelainan yang di cirikan oleh jarangnya frekuensi (*infrequent*) atau ketidak-teraturan siklus, sedangkan amenorrhea menunjukkan ketidak-hadiran siklus menstruasi sama sekali. Dikenal dengan dua jenis amenorrhea, yaitu *amenorrhea primer* dan *amenorrhea sekunder*. Amenorrhea primer adalah suatu kelainan dimana perempuan berusia 18 tahun atau lebih tidak pernah mengalami siklus menstruasi. Beberapa atlet perempuan yang pada mulanya memiliki siklus normal kemudian diketahui mengalami absensi siklus selama berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun setelah menjalani latihan olahraga tertentu secara intensif, seperti balet, senam,

binaraga, dan lain-lain. Gangguan siklus seperti ini dikenal dengan nama amenorrhea sekunder.

Seperti telah dikemukakan sebelumnya, prevalensi amenorrhea sekunder dan oligomenorrhea pada atlet perempuan berkisar 5% sampai 40% atau lebih, tergantung jenis olah raga yang diikutinya. Angka ini jauh lebih tinggi dari taksiran normal pada populasi umum, yaitu berkisar antara 2% sampai 3% (untuk amenorrhea) dan 10% sampai 12% (untuk oligomenorrhea) (Feicht et al., 1978; Dale et al., 1979; Erdelyi, 1982; Sanborn et al., 1982; Sangold & Levine, 1982; Wakat et al., 1982; Carlberg et al., 1983; De Souza et al., 1998). Namun demikian perlupula dicatat bahwa banyak perempuan amenorrhea yang dapat memperoleh kehamilan, dan ini menunjukkan bahwa ovulasi (dan dengan demikian fertifitas) tidak selalu dipengaruhi oleh ketidak-hadiran menstruasi.

GANGGUAN SIRKULASI TERKAIT OLAHRAGA

Penyebab gangguan sirkulasi terkait kegiatan olah raga ini kelihatannya bersifat multifaktorial, dan factor-faktor tersebut bias terkait dan saling menjalin satu dengan yang lainnya (Shangold, 1982). Dengan demikian, dalam memahami mekanisme kerja factor-faktor tersebut evaluasi harus dibuat secara menyeluruh dan tidak berdiri sendiri. Beberapa factor yang diduga terkait dengan kegiatan olah raga yang menyebabkan gangguan-gangguan sirkulasi reproduksi antara lain adalah latar belakang gangguan menstruasi sebelumnya, stress psikologis, kuantitas atau intensitas latihan yang tinggi, berat badan atau total lemak yang rendah, keseimbangan nutrisi yang buruk (defisit energi) dan gangguan makan, usia ginekologis atau tingkat kematangan reproduksi, status hormonal (Shangold, 1982; Loucks & Horvath, 1985; Loucks, 1986; Fruth & Worrell, 1995; Broso & Subrizi, 1996; Wilmore & Costill, 1999)

PENUTUP

Aktifitas fisik dengan intensitas maksimal dan melelahkan, dapat menyebabkan berbagai jenis

gangguan fungsi reproduksi pada perempuan. Besar kecilnya kerusakan sel otot, tergantung pada intensitas latihan. Kerusakan sel otot dapat bertambah berat, jika terjadi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas yang dihasilkan pada saat aktifitas fisik intensitas tinggi dengan durasi lama, dengan sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh.

Berbagai gangguan (disfungsi) siklus menstruasi umum ditemukan pada atlet perempuan. Prevalensi amenorrhea sekunder dan oligomenorrhea pada atlet perempuan berkisar 5% sampai 40% atau lebih, tergantung jenis olah raga yang diikutinya

Daftar Pustaka

ADAM, G. M. (2002) Exercise Physiology, Laboratory Manual, New York, McGraw-Hill Companies Inc.

ALESSIO, H. M. (1993) Exercise-Induce Oxidative Stress. Medical Science Sports Exercise, 25, 218-224.

BOMPA, T. O. (1990) Theory and Methodology of Training, Toronto, Ontario Canada, Kendall/Hunt Publishing Company.

BROOKS, G. A. & FAHEY, T. (1995) Exercise Physiology: Human Bioenergetic and its application, New York, John Willey and Sons.

BROSO, R., SUBRIZI, R. (1996). Gynecologic problems in female athletes. *Minerva Gynecol.*, 48:99-106

CALBERG, K.A., BUCKMAN, M.T (1983) High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in relational women runners. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83:4220-4232

CLAUDIA, D. S., ALVARO, R.O (2004) Oxygen Free Radicals And Exercise. *Rev Bras. Sport*, 10, 674-704.

COOPER, K. H. (2000) Antioxidant Revolution, Tennessee, Thomas Nelson Publishers.

CUZZOCREA, S., RILEY, D.P., CAPUTI, A.P., SALVEMIN, D. (2001) Antioxidant Therapy: A New Pharmacological Approach In Shock, Inflammation, And Ischemia-Reperfusion Injury. *Pharmacological Reviews*, 53, 135-159.

FRANDSON, R.D. (1992). Anatomi dan Fisiologi Ternak, Edisi 4, Cetakan 1. Gajah Mada University, Yogyakarta, hal: 569-570

DALE, E., GERLACK, D.H., WILHITE, A.L. (1979) Menstrual dysfunction in distance runners. *Obstet. Gynecol.*, 54: 47-53

DE SOUZA, M.J., VAN HEEST, J., (2003) Luteal phase deficiency in recreational runners : evidence for a hypometabolic state. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88: 337-346

DOYLE, J. A. (1997) Exercise and Physical Fitness. Departement of Kinesiology and Health at Georgia State University.

FEICHT, C.B., JOHNSON, T.S., MARTIN, B.J., (1978) Secondary amenorrhoe in athletes. *Lancet*, 2: 174-192

FOX, E. L., BOWERS, R.W., FOSS, M.L. (1993) The Physiological Basis For Exercise And Sport, USA, Brown & Benchmark Publ.

FRUTH, S.J., WORRELL, T.W. (1995) Factors associated with menstrual irregularities and decreased bone mineral density in female athletes. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.*, 22: 26-38

GUYTON & HALL (1997) Fisiologi Kedokteran, Jakarta, EGC.

HARJANTO (2005) Petanda Biologis dan Faktor Yang Mempengaruhi Derajat Stres

- Oksidatif Pada Latihan Olahraga Aerobik Sesaat. Penelitian eksperimental Laboratoris. developmental toxicology, In: Principles and methods of toxicology > New York: Raven PressLtd., P.311-359
- HARTANTI, M., PARDEDE,H., KODARIAH,R. (1999) Kadar Immunoglobulin A Dalam Air Liur Atlet Pasca Pertandingan. Majalah Kedokteran Indonesia.
- INA, M., AKYUZ,F, TURGUT,A, AND GETSFRIDWAR (2001) Effect of Aerobic and Anaerobic Metabolism on Free Radical Generation Swimmers. Medical Science Sports Exercise, 33, 564-67.
- JAWI, I. M. (2001) Gambaran Histologis Lien Dan Jumlah Limfosit Darah Tikus Putih Setelah Overtraining. Ergonomics And Sport Physiology Seminar. Denpasar-Bali.
- Jl, L. (1999) Antioxidant And Oxidative Stress In Exercise. Proceedings Of The Ciciety For Experimental Biology And Medicine.
- JUNQUEIRA, L.C, 1997. Histologi Dasar. Edisi 8. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal 434 - 440
- LEEUWENBURGH, C., HEINECKE,J.W. (2001) Oxidative Stress And Antioxidant In Exercise Cuurent Medical Chemistry, 8, 829-838.
- LESMANA, S. I. (2002) Prinsip Dasar Cedera Olahraga.
- LUMBANGAOL, A.Y, 2007. Pengaruh Kegiatan Olahraga Berat Terhadap Siklus Estrus dan Penampilan Reproduksi Mencit (Mus musculus), Tesis S2, Pascasarjana USU, Medan.
- MALOLE, M., PRAMONO (1989) The methods for assessing female reproductive and
- MOREHOUSE, L. E., & MILLER,A.T. (1976) Physiologi Of Exercise Saint Louis, C.V. Mosby Company.
- OZASLAN, M., AYTEKIN,T., KILIC,I.H., BOZKURT,A.I., GULDUR,E., CENGIZ,B., BAGCI,C. (2004) The Effect Of Vitamin C Supplementation On Leucocyte Counts And Exercise Performance. Journal of Exercise Physiology, 7.
- PUTZ,R., and PABST, R. (1999), Sobotta : Atlas anatomi manusia, Bagian 2, edisi 20 Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hal:140
- ROWBOTTOM, D. G., KEAST,D, MORSON A.D (1998) Monitoring and Preventing of Overreaching and Overtraining in Endurance athletes. In Overtraining in Sport USA, Human Kinatics Publisher Inc.
- SANBORN, C.F., MARTIN, B.J., WAGNER Jr., W.W. (1982) Is athletic amenorrhoe specific to runners ? *Am.J.Obstet. Gynecol.*, 143: 859-861
- SHANGOLD, M.M. (1982) Menstrual irregularity in athletes : basic principles evaluation and treatment. *Can J. Appl. Physiol.*, 25 :35-54
- SHERWOOD, L. (1996) Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem, Jakarta, EGC.
- SOEMPENO, B. (1981) Metode Sederhana Olahraga Supaya Tetap Sehat Dan Segar. Makalah Simposium Forum Dan Panel-Forum Kesehatan Olahraga. Yogyakarta.

SUGANDI E, SUGIARTO. Rancangan Percobaan Teori dan Aplikasi. Andi Offset Yogyakarta, 1994: 8, 24

TORTORA, G. J., GRABOWSKI, S.R., (2003) Principles Of Anatomy And Physiology Philadelphia, John Willey And Son, Inc.

VANDER, A., SHERMAN, J., LUCIANO, D. (2001) *Human Physiology : The mechanism of body function*. Boston : McGraw Hill, p.649-685

VILLE, C.A, (1999), Zoologi Umum. Edisi keenam. Penerbit Erlangga, Jakarta. Hal:149

WAKAT, D.K., SCHNEIDER, J.E., LI, H.Y (1996) Control of fertility by metabolic . *Am J Physiol*, 270 : 1-19

WIDMANN, F. K. (1983) Clinical Interpretation Of Laboratory Test Philadelphia, Davis Company.

WILMORE, J.H., COSTILL, D.L (1999) *Physiology of sport and exercise*. Champaign : Human Kinetics, p. 571-606