

AKTIVITAS FISIK AKUT INTERVAL DAN KONTINYU INTENSITAS MODERAT TIDAK DAPAT MENURUNKAN KADAR *BIOMARKER* RESORPSI TULANG CTx

Yanuar Alfian Triardhana^{1*}, Gadis Meinar Sari², dan Paulus Liben³

^{1,2}Program Magister (S2) Ilmu Kesehatan Olahraga Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga

Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 47, Surabaya 60132

³Departemen Rehabilitasi Medik Pascasarjana Universitas Airlangga Jl. Mayjen. Prof. Dr.
Moestopo No. 6 - 8

*Corresponding Author : yanuar.alfan.triardhana-2017@fk.unair.ac.id

ABSTRACT

Physical activity will affect the bone remodeling process and have an impact on bone health. Physical activity would activate osteoblasts and precursor through lane HPA Axis to start the process of bone remodeling. When the process of remodeling of bone occurs there are molecules of collagen which is released into the circulation, i.e. CTx (osteoclast marker). The aim of this study to showing effect of acute continuous and interval physical activity with moderate intensity on CTx. This research was using the type of research field experimental by using the pretest-posttest design. Sixteen adult male was selected on this study and divided into 2 with 8 people every group. Blood sample was taken before and 1 hour after the physical activity. The results obtained showed the acute effect of continuous physical activity with moderate intensity to CTx with a mean pretest $0,93 \pm 0,566 > \text{posttest } 0,559 \pm 0,398 \text{ ng/mL}$ ($p = 0,173 > 0,05$), acute effect of moderate intensity interval physical activity on CTx with the mean pretest $0,451 \pm 0,302 < \text{posttest } 0,524 \pm 0,284 \text{ ng/mL}$ ($p = 0,693 > 0,05$). From this study can be concluded that there was no effect of acute continuous and interval physical activity with moderate intensity on CTx.

Keywords: *continuous physical activity, bone remodelling, CTx, interval physical activity,.*

ABSTRAK

Aktivitas fisik akan mempengaruhi proses remodelling tulang dan berdampak pada kesehatan tulang. Aktivitas fisik akan mengaktifkan osteoblas dan prekursor melalui jalur HPA Axis untuk memulai proses remodelling tulang. Saat proses remodelling tulang terjadi terdapat molekul kolagen yang dilepaskan ke sirkulasi, yaitu CTx (marker osteoklas). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aktivitas fisik akut kontinyu dan interval intensitas moderat terhadap CTx. Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental lapangan dengan menggunakan rancangan penelitian *the pretest-posttest design*. Enam belas laki-laki dewasa dipilih dalam penelitian ini, dan dibagi kedalam 2 kelompok dengan jumlah masing-masing 8. Pengambilan sampel darah dilakukan sebelum dan 1 jam setelah aktivitas fisik. Hasil yang didapat yaitu aktivitas fisik akut kontinyu intensitas moderat terhadap CTx dengan rerata *pretest* $0,93 \pm 0,566 > \text{posttest } 0,559 \pm 0,398 \text{ ng/mL}$ ($p = 0,173 > 0,05$), aktivitas fisik akut interval intensitas moderat terhadap CTx dengan rerata *pretest* $0,451 \pm 0,302 < \text{posttest } 0,524 \pm 0,284 \text{ ng/mL}$ ($p = 0,693 > 0,05$). Dapat

disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh aktivitas fisik akut kontinyu dan interval intensitas moderat terhadap CTx.

Kata kunci: aktivitas fisik kontinyu, aktivitas fisik interval, CTx, remodelling tulang.

PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan suatu penyakit pengeroposan tulang yang digolongkan sebagai *silent disease* karena tidak menunjukkan gejala-gejala yang spesifik (Kemenkes RI, 2015). Osteoporosis menyebabkan patah tulang setiap tahun di seluruh dunia, sementara fraktur paling parah terjadi pada tulang panggul dan pada tahun 2000 secara global prevalensi fraktur yaitu 490.000 fraktur tulang pinggul, 554.000 fraktur tulang vertebrae dan 3,5 juta fraktur yang rapuh (IOF, 2014). Dibandingkan masyarakat di negara-negara Afrika, densitas tulang masyarakat Eropa dan Asia lebih rendah, sehingga mudah mengalami osteoporosis. Untuk di Indonesia dari keseluruhan orang yang diperiksa kepadatan tulangnya, 35% normal, 36% menunjukkan tanda osteopenia dan 29% menderita osteoporosis (Kemenkes RI, 2015).

Selain itu hasil penelitian *White Paper* yang dilaksanakan bersama Perhimpunan Osteoporosis Indonesia tahun 2007 menunjukkan bahwa proporsi penderita

osteoporosis pada penduduk berusia di atas 50 tahun adalah 32,3% pada wanita dan 28,8% pada laki-laki (Kemenkes RI, 2015). Menurut data tahun 2010 dan 2011, sekitar 4,3 juta orang tercatat mengalami fraktur karena osteoporosis diusia lebih dari 50 tahun di United States (Yellayi *et al.*, 2018). Ketika fraktur terjadi, maka akan mengakibatkan rasa sakit dan disabilitas, fraktur juga menyebabkan beban ekonomi yang besar (Khadilkar and Mandlik, 2015). Beberapa faktor yang diketahui menyebabkan pengeroposan tulang yaitu usia pada pria, disebabkan karena penurunan level hormon testosteron dan IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*), efek samping obat dan kekurangan nutrisi mineral (Banu, 2013).

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk pencegahan adalah dengan melakukan latihan fisik yang teratur dan diet kalsium. Menurut Nguyen (2017) osteoporosis dapat dicegah dengan asupan kalsium yang cukup dan latihan menahan beban (resisten) secara kontinyu, untuk mencapai kepadatan tulang atau BMD (*Bone Mineral Density*) yang maksimal pada usia anak-anak dan

remaja. Pengobatan osteoporosis meningkatkan massa tulang baik dengan menurunkan resorpsi tulang, dengan meningkatkan deposisi (pembentukan) tulang, maupun dengan memodulasi keseimbangan keduanya (Toumi *et al.*, 2015). Menurut penelitian Lesmana, *et al.* (2014) latihan fisik renang secara kontinyu dengan intensitas submaksimal dan pemberian kalsitonin salmon selama 8 minggu mampu meningkatkan densitas tulang pada masa pertumbuhan pada mencit, sehingga dapat mengurangi risiko fraktur pada tulang. Sementara itu efek positif latihan berenang secara kontinyu sebagai metode *non or low weight-bearing exercise* selama 8 minggu pada tikus yang diovariectomi dapat meningkatkan kesehatan tulang (Ooi *et al.*, 2014). Menurut Gardinier, *et al.* (2018) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa latihan kontinyu intensitas moderat treadmill selama 5 minggu pada mencit muda (usia 8 minggu) dapat meningkatkan kortikal tulang, dibandingkan pada mencit yang lebih tua (usia 36 minggu). Hal ini membuktikan fungsi latihan fisik pada usia muda lebih bermanfaat daripada usia tua.

CTx (*Cross-links teleoptide*) merupakan salah satu molekul kolagen yang terdapat dalam sirkulasi saat terjadi proses resorpsi

tulang. *Cross-links teleoptide* dihasilkan dari degradasi enzimatis *amino-terminal cross-linking teleoptide* (NTx) dan *carboxy-terminal collagen cross-links* (CTx) atau N dan C terminal dari kolagen (Banfi *et al.*, 2010). N dan C terminal dari kolagen yang matur dihasilkan selama resorpsi tulang dapat dideteksi dalam sirkulasi, baik pada serum maupun urin. CTx merupakan degradasi produk dari tipe I kolagen yang dihasilkan dari aktivitas enzim chatepsin K, sedangkan NTx dihasilkan dari ujung amino tipe I kolagen dengan pembelahan bagian N-terminal oleh enzim chatepsin K selama fase resorpsi turnover tulang (Shetty *et al.*, 2016). Aktivitas fisik diharapkan dapat menurunkan kadar CTx, yang berarti dapat menurunkan proses resorpsi (pemecahan) tulang dengan harapan tidak mengurangi kepadatan tulang.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan *the pretest-posttest design* (Zainuddin, 2014). Sampel penelitian ditentukan menggunakan rumus lameshow yang diambil dengan metode *random sampling*. Populasi yang digunakan berasal dari mahasiswa Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Malang. Sampel didapatkan

berdasarkan kriteria inklusi berjenis kelamin laki-laki, usia 21-25 tahun, bukan merupakan atlet, memiliki *heart rate* istirahat dan indeks massa tubuh normal. Sampel darah diambil pada saat sebelum dan 1 jam setelah melakukan protokol aktivitas fisik dan sampel darah yang diperoleh akan dianalisis menggunakan metode ELISA. Kit CTx pada penelitian ini menggunakan BT-Lab dengan kurva *range* 0,3 ng/mL – 90 ng/L dan tingkat sensitivitasnya 0,17 ng/mL. Analisa data akan menggunakan uji *paired sample T-test* ($p = 0,05$).

Latihan interval pada penelitian ini menggunakan *treadmill* dilakukan dalam intensitas 65-70% dari HRmax (*Maximal Heart Rate*). Penentuan HRmax menggunakan rumus yaitu $HR_{max} = 220 - \text{Usia}$. Perlakuan kelompok interval ini dimulai dengan pemanasan, yaitu berlari di *treadmill* pada intensitas 50%-55% HRmax selama 5 menit, lalu di tambah 2 menit pada 65%-70% HRmax. Selanjutnya melakukan *treadmill* metode interval dengan intensitas moderat yaitu 65%-70% HRmax sebanyak 4 set, dengan kerja 4 menit intensitas 65%-70% dan diselingi 3 menit pemulihan aktif pada 50%-55% HRmax antara setiap interval. Latihan interval ini diakhiri dengan pendinginan selama 5 menit pada

intensitas 50%-55% HRmax (Komala *et al.*, 2016; Hannan *et al.*, 2018; Rodriguez *et al.*, 2018).

Latihan kontinyu pada penelitian ini dilakukan juga dengan menggunakan *treadmill*. Kelompok latihan moderat memulai perlakuan dengan pemanasan selama 5 menit menggunakan *treadmill*, dengan intensitas 50%-55% HRmax. Selanjutnya melakukan kelompok latihan moderat berlari terus-menerus pada *treadmill* pada intensitas 65%-70% selama 30 menit. Latihan diakhiri dengan pendinginan selama 5 menit dengan intensitas 50%-55% HRmax (Komala *et al.*, 2016; Hannan *et al.*, 2018; Rodriguez *et al.*, 2018).

Analisa data menggunakan aplikasi SPSS 23 yang berurutan melalui analisa deskriptif, normalitas, dilanjutkan dengan uji *paired sample t-test*.

HASIL

Gambaran karakteristik subjek penelitian di uji deskriptif berdasarkan nilai minimal, maksimal, rerata, dan simpangan baku pada variabel kendali

Tabel 1 Hasil statistik deskriptif data variabel kendali

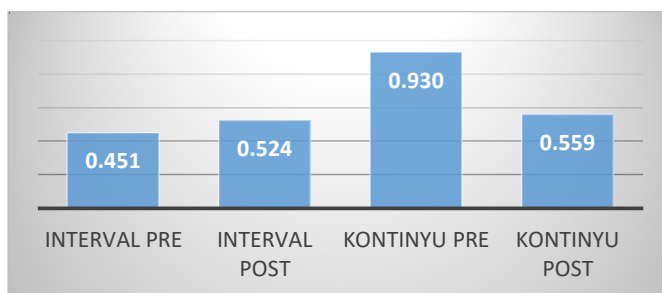
Variabel	N	Interval			Kontinyu		
		Min	Maks	Rerata $\pm$ SD	Min	Maks	Rerata $\pm$ SD
Usia (tahun)	8	23	24	23,5 $\pm$ 0,53	21	25	22,75 $\pm$ 1,64
Berat Badan (Kg)	8	51	63	57,13 $\pm$ 3,98	56	70	62,5 $\pm$ 4,14
Tinggi Badan (m)	8	1,6	1,7	1,66 $\pm$ 0,039	1,65	1,78	1,7 $\pm$ 0,04
IMT (Kg/m ²)	8	19,03	21,83	20,59 $\pm$ 1,037	19,84	21,58	21,58 $\pm$ 0,98

Setelah diolah dari statistik deskriptif, data variabel kendali (tinggi badan, berat beban, dan IMT) di uji normalitas melalui uji *Shapiro Wilk*. Fungsi uji normalitas tersebut untuk menentukan uji hipotesis dilakukan secara parametrik atau non-parametrik. Berdasarkan tabel 2, data

variabel CTx dari kelompok interval maupun kontinyu berdistribusi normal ($p > 0,05$) sehingga di uji secara parametrik melalui *paired sample t-test*. Rerata variabel CTx juga disajikan dalam bentuk diagram batang sebagai berikut

Tabel 2 Hasil uji *Shapiro Wilk* CTx

Kelompok	N	Waktu Tes	CTx (ng/mL)	p Normalitas
			Rerata $\pm$ SD	
Interval	8	<i>Pretest</i>	0,451 $\pm$ 0,302	0,924
	8	<i>Posttest</i>	0,524 $\pm$ 0,284	0,102
Kontinyu	8	<i>Pretest</i>	0,930 $\pm$ 0,566	0,221
	8	<i>Posttest</i>	0,559 $\pm$ 0,398	0,117



Gambar 1 Diagram batang rerata nilai CTx

Tabel 3 Hasil uji *Paired Sample T Test* CTx

Kelompok	N	Waktu Tes	CTx (ng/mL)	p <i>Paired T Test</i>
			Rerata $\pm$ SD	
Interval	8	<i>Pretest</i>	0,451 $\pm$ 0,302	0,693
	8	<i>Posttest</i>	0,524 $\pm$ 0,284	
Kontinyu	8	<i>Pretest</i>	0,930 $\pm$ 0,566	0,173
	8	<i>Posttest</i>	0,559 $\pm$ 0,398	

Berdasarkan tabel 3 rerata *pretest* untuk kelompok interval lebih rendah dibandingkan *posttest* yang dilakukan 1 jam setelah perlakuan ($0,451 < 0,524$ ng/mL), namun tidak terdapat perbedaan signifikan antara *pretest* dan *posttest* ($p > 0,05$). Sedangkan untuk kelompok kontinyu, rerata hasil *pretest* lebih tinggi dibandingkan *posttest* ($0,930 > 0,559$ ng/mL), namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara *pretest* dan *posttest* ($p > 0,05$).

Uji *paired sample T test* dilakukan untuk mengetahui efek pengaruh latihan yang dilakukan, yaitu latihan interval dan kontinyu. Uji *paired sampel T test* dilakukan dengan membandingkan hasil dari *pretest* dan *posttest* kedua kelompok.

PEMBAHASAN

Aktivitas Fisik Interval terhadap CTx

Berdasarkan uji *Shapiro Wilk* kadar CTx pada kelompok interval baik *pretest* maupun *posttest* memiliki kesimpulan berdistribusi normal dengan $p > 0,05$. Rerata kadar CTx dalam serum sebelum

melakukan protokol aktivitas fisik *treadmill* pada kelompok interval dengan jumlah rerata $0,451 \pm 0,302$ ng/mL lebih rendah dari pada hasil setelah melakukan protokol dan istirahat selama 1 jam, yaitu dengan jumlah rerata $0,524 \pm 0,284$ ng/mL. Nilai tersebut menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar CTx setelah melakukan aktivitas *treadmill* dengan metode interval. Berdasarkan uji *paired sample T test* pada penelitian ini, tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kelompok interval sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan ($p = 0,693 > 0,05$). Hal ini menandakan bahwa aktivitas fisik *treadmill* interval hingga 1 jam istirahat tidak berpengaruh terhadap kadar CTx dalam serum. Namun berdasarkan nilai rerata menunjukkan perbedaan kecenderungan pada nilai *pretest* 0,451 ng/ml dan untuk *posttest* menunjukkan nilai 0,524 ng/ml.

Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Kouvelioti, *et al.* (2019) bahwa aktivitas fisik lari

interval intensitas tinggi meningkatkan kadar CTx 1 jam setelah perlakuan, akan tetapi terjadi peningkatan tajam pada 5 menit setelah perlakuan. Pada penelitian tersebut, dijelaskan bahwa kadar CTx baru menurun setelah istirahat selama 24 jam. Pada penelitian yang dilakukan oleh Guillemant, *et al.* (2004) aktivitas fisik akut pada *cycle ergometer* selama 60 menit, menunjukkan peningkatan kadar CTx setelah pemulihan selama 30 menit dan mencapai puncaknya setelah 60 menit pemulihan. Hal ini dapat disebabkan oleh aktivitas fisik yang dilakukan, dalam hal ini berkaitan dengan intensitas, durasi dan tipe latihan yang dilakukan. Latihan intensif dengan intensitas moderat dapat meningkatkan kadar CTx (Szulc, *et al.* 2017). Sedangkan berkaitan dengan tipe latihan yang dilakukan, tipe *high impact* lebih direkomendasikan untuk penguatan tulang, yaitu dengan menstimulasi pembentukan tulang dan menghambat resorpsi tulang. Menurut Mezil, *et al.* (2015) marker resorpsi tulang seperti CTx menunjukkan peningkatan segera setelah aktivitas fisik *low impact*. Karena pada penelitian ini menggunakan aktivitas fisik intensitas moderat serta pengukuran dilakukan setelah 1 jam perlakuan, maka masih terdapat peningkatan pada kadar CTx.

Aktivitas Fisik Kontinyu terhadap CTx

Berdasarkan uji *Shapiro Wilk* kadar CTx pada kelompok kontinyu baik *pretest* maupun *posttest* memiliki kesimpulan berdistribusi normal dengan $p > 0,05$. Rerata kadar CTx dalam serum sebelum melakukan protokol aktivitas fisik *treadmill* pada kelompok kontinyu dengan jumlah rerata $0,930 \pm 0,566$ ng/mL lebih tinggi dari pada hasil setelah melakukan protokol dan istirahat selama 1 jam, yaitu dengan jumlah rerata $0,559 \pm 0,398$ ng/mL. Nilai tersebut menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar CTx setelah melakukan aktivitas *treadmill* dengan metode kontinyu. Berdasarkan uji *paired sample T test* pada penelitian ini, tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kelompok kontinyu sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan ($p = 0,17 > 0,05$). Hal ini menandakan bahwa aktivitas fisik *treadmill* metode kontinyu hingga 1 jam istirahat tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar CTx dalam serum. Namun berdasarkan nilai rerata menunjukkan perbedaan kecenderungan pada nilai *pretest* 0,93 ng/ml dan untuk *posttest* menunjukkan nilai 0,559 ng/ml. Hasil pada penelitian ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Bemben, *et al.* (2015) bahwa CTx tidak mengalami penurunan yang signifikan

setelah melakukan latihan resisten, namun berdasarkan nilai rerata menunjukkan perbedaan kecenderungan. Perbedaan kecenderungan rerata kemungkinan disebabkan aktivitas fisik kontinyu yang dilakukan.

Aktivitas fisik kontinyu akan menyebabkan stres fisik pada tubuh dan akan merangsang hipotalamus untuk mengaktifkan HPA axis (Hipotalamik Pituitari Adrenal axis) dan sistem saraf simpatis. Setelah aktifnya HPA axis, terjadi peningkatan sekresi ACTH, yang merangsang peningkatan kortisol di korteks adrenal (Sugiharto, 2012). Aktivasi dari HPA axis dapat menyebabkan penekanan dari GH/IGF-1 (Vanltallie, 2002). Tetapi, peningkatan akut konsentrasi GH dalam plasma dapat terjadi pada permulaan respons stress atau setelah administrasi akut glukokortikoid (Tsigos & Chrousos, 2002). GH melalui IGF-1 merangsang proliferasi tulang rawan epifisis sehingga terbentuk ruang yang lebih banyak untuk pembentukan tulang dan merangsang aktivitas osteoblas (Sherwood, 2014). Osteoblas dan prekursor-prekursor imaturnya menghasilkan dua sinyal kimiawi yang mengatur perkembangan dan aktivitas osteoklas dalam cara yang berlawanan – *ligan RANK* (*Reactor Activator Nuclear*

Kappa-β) dan *osteoprotegerin* – (Sherwood, 2014). *Ligan RANK* berikatan dengan *RANK* akan memicu aktivitas osteoklas disisi lain osteoblas juga mensekresikan osteoprotegerin (OPG) untuk berikatan dengan *ligan RANK* serta menghambat *ligan RANK* untuk berikatan dengan *RANK*, sehingga aktivitas tersebut akan mencegah apoptosis sel-sel osteoblas dan menekan aktivitas osteoklas (Sherwood, 2014). Karena hal tersebut CTx menunjukkan penurunan kecenderungan rerata dari *pretest* ke *posttest* karena aktivitas fisik kontinyu pada *treadmill* yang dilakukan.

Selain itu perbedaan kecenderungan rerata pada aktivitas kontinyu terhadap CTx dapat disebabkan karena irama diurnal biomarker tulang tersebut. Menurut Bemben, *et al.* (2015) konsentrasi CTx cenderung mengalami peningkatan pada malam hari dan akan mengalami penurunan pada siang hari. Pada penelitian ini perlakuan dan juga pengambilan sampel darah dilakukan pada pagi hari hingga menjelang siang hari.

Hal lain yang dapat berpengaruh terhadap perbedaan kecenderungan rerata dapat disebabkan karena asupan makanan. Menurut Scott, *et al.* (2012) puasa

menurunkan ritme sirkadian *C-terminal Teleopeptide* (CTx), marker spesifik untuk resorpsi tulang, sementara asupan makanan menekan CTx istirahat dalam 1 jam, dan setelah 2 sampai 3 jam konsentrasinya akan menurun hingga 50%. Konsumsi nutrisi mengubah konsentrasi sirkulasi dari peptida usus, peptida sel beta pankreas dan anggota keluarga Y neuropeptida, yang mana dapat mempengaruhi metabolisme tulang (Walsh & Henriksen, 2010). Walaupun pada penelitian kali ini tidak diteliti mengenai efek asupan makanan, tetapi hal ini dapat menjelaskan mengapa terjadi penurunan pada CTx selama berpuasa sebelum perlakuan.

KESIMPULAN

Dari pembahasan yang telah diutarakan sebelumnya, baik aktivitas fisik akut interval maupun kontinyu tidak memiliki pengaruh yang bermakna terhadap kadar CTx. Namun, berdasarkan nilai rerata pada statistik menunjukkan perbedaan kecenderungan pada aktivitas fisik kontinyu, yang mana menunjukkan penurunan dari nilai *pretest* ke *posttest*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih saya sampaikan untuk pembimbing, keluarga, sahabat,

semua pihak yang mendukung, dan seseorang yang selalu mendukung saya.

REFERENSI

- Banfi, G., Lombardi, G., Colombini, A., Lippi, G. (2010). Bone Metabolism Markers in Sport Medicine. *Journal of Sport Medicine*, (Online), 40(8): 697-711.
- Banu, J. (2013). Causes, Consequences, and Treatment of Osteoporosis in Men. *Drug Design, Development and Therapy*, (Online), 2013(7): 849-860.
- Bemben, D. A., Sharma-Ghimire, P., Chen, Z., Kim, E., Kim, D., Bemben, M. G. (2015). Effects of Whole Body Vibration on Acute Bone Turnover Marker Responses to Resistance IOF. 2014. *Osteoporosis in Men: Why Change Needs to Happen*. Switzerland: International Osteoporosis Foundation, (Online), (www.iofbonehealth.org).
- Kementrian Kesehatan RI. (2015). *Data dan Kondisi Penyakit Osteoporosis di Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan, (www.depkes.go.id).
- Gardinier, J. D., Rostami, N., Juliano, L., Zhang, C. (2018). Bone Adaptation in Response to Treadmill Exercise in Young and Adult Mice. *Journal Bone Reports*, (Online), 8(2018): 29-37.
- Guillemant, J., Accarie, C., Peres, G., Guillemant, S. 2004. Acute Effects on an Oral Calcium Load on Markers of Bone Metabolism During Endurance Cycling Exercise in Male Athletes. *Calcifed Tissue International*, (Online), 2004 (74): 407-414.
- Hannan, A. L., Hing, W., Simas, V., Climstein, M., Coombes, J. S., Jayasinghe, R., Byrnes, J., Furness, J. 2018. High Intensity Interval

- Training Versus Moderate Intensity Continuous Training Within Cardiac Rehabilitation: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Sport Medicine*, 2018(9): 1-17.
- Khadilkar, A. V., Mandlik, R. M. 2015. Epidemiology and Treatment of Osteoporosis in Women: an Indian Perspective. *Internasional Journal of Women's Health*, (Online), 7(2015): 841-850.
- Komala, R., Riyadi, H., Setiawan B. 2016. Latihan Intensitas Berat dan Sedang Memperbaiki VO₂Max, Indeks Persen Tubuh dan Persen Lemak Tubuh Remaja Obes. *Journal Gizi Pangan*, (Online), 11 (3): 211-218.
- Kouvelioti, R., LeBlanc, P., Falk, B., Ward, W. E., Josse, A. R. Klentrou, P. 2019. Effects of High Intensity Interval Running Versus Cycling on Sclerostin, and Markers of Bone Turnover and Oxydative Stress in Young Men. *Calcified Tissue International*, (Online), (<http://doi.org/10.1007/s00223-019-00524-1>).
- Lesmana, H. S., Sari, G. M., Effendi, C., Arisanti, S. 2014. Latihan Fisik Intensitas Submaksimal dan Kalsitonin Salmon Meningkatkan Kepadatan Tulang Tikus Masa Pertumbuhan. *The Indonesian Journal of Physiology*, (Online), 11(1): 1-8.
- Mezil, Y. A., Allison, D., Kish, K., Ditor, D., Ward, W. E., Tsiani, E., Klentrou, P. 2015. Response of Bone Turnover Markers and Cytokines to High Intensity Low-Impact Exercise. *Medicine and Science in Sport and Exercise*, (Online), (<http://10.1249/MSS.0000000000000055>).
- Nguyen, V. H. 2017. Osteoporosis Prevention and Osteoporosis Exercise in Community-based Public Health Program. *Osteoporosis and Sarcopenia*, (Online), 3(2017): 18-31.
- Ooi, F. K., Norsyam, W. M., Ghosh, A. K., Sulaiman, S. A., Chen, C. K., Hung, L. 2014. Effects of Short-term Swimming Exercise on Bone Mineral Density, Geometry and Microstructural Properties in Sham and Ovariectomized Rats. *Journal of Exercise Science and Fitness*, (Online), 12(2014): 80-87.
- Rodriguez, A. L., Whitehurst, M., Fico, B. G., Dodge, K. M., Ferrandi, P. J., Pena, G., Adelman, A., Huang, C. 2018. Acute High Intensity Interval Exercise Induces Greater Levels of Serum Brain-derived Neutrophic Factor in Obese Individuals. *Experimental Biology and Medicine*, 2018 (243): 1153-1160.
- Scott, J. P., Sale, C. Greeves, J. P., Casey, A., Dutton, J., Fraser, W. D. 2012. Effect of Fasting Versus Feeding on the Bone Metabolic Response to Running. *Journal of Bone*, (Online), 2012 (51): 990-999.
- Sherwood, L. 2014. *Fisiologi Manusia: dari Sel ke Sistem*, Edisi 8. Jakarta: Penerbit Buku kedokteran EGC.
- Shetty, S., Kapoor, N., Bondu, J. D., Thomas, N., Paul, T. V. 2016. Bone Turnover Markers: Emerging Tool in the Management of Osteoporosis. *Journal of Endocrinology Metabolism*, (Online), 20(6): 846-852.
- Sugiharto. 2012. Fisioneurohormonal pada Stressor Olahraga. *Jurnal Sains Psikologi*, (Online), 2(2): 54-66.
- Szulc, P., Naylor, K., Hoyle, N. R., Eastell, R., Leary, E. T. 2017. Use of CTX-I and P1NP as Bone

- Turnover Markers: National Bone Health Alliance Recommendations to Standardize Sample Handling and Patient Preparation to Reduce Pre-analytical Variability. *Osteoporosis International*, (Online), 2017 (28): 2541-2556.
- Toumi, H., Benaitreau, D., Pallu, S., Mazor, M., Hambli, R., Ominsky, M., Lespessailles, E. 2015. Effects of Anti-Sclerostin Antibody and running on bone remodeling and strength. *Journal Bone Report*, (Online), 2(2015): 52-58.
- Tsigos, C., Chrousos, G. P. 2002. Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis, Neuroendocrine Factor and Stress. *Journal of Psychosomatic Research*, (Online), 2002 (53): 865-871.
- Ventallie, T. B. 2002. Stress: a Risk Factor for Serious Illness. *Journal of Metabolism*, (Online), 51 (6): 40-45.
- Walsh, J. S., Henriksen, D. B. 2010. Feeding and Bone. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, (Online), 2010 (503): 11-19.
- Yellayi, S. Y., Ho, A. M., Patalinghug, E. M. 2018. Update on Osteoporosis. *Primary Care: Clinic in Office Practice*, (Online), 46(1):1-16.
- Zainuddin, M. 2014. Metodologi Penelitian Kefarmasian dan Kesehatan Edisi 2. Airlangga University Press: Surabaya.