

TELAAH PUSTAKA

EFEK *STUNTING* TERHADAP KADAR GLUTATION SEBAGAI PENANDA STRES OKSIDATIF PADA ANAK
(*THE EFFECT OF STUNTING ON GLUTATHIONE LEVELS AS A MARKER OF OXIDATIVE STRESS IN CHILDREN*)

Hania Asmarani Rahmanita¹, Dwirini Retno Gunarti^{2,3}, Diyah Eka Andayani¹

¹Departemen Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia – Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

²Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

³Pusat Studi Hipoksia dan Stres Oksidatif, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

Email korespondensi: hania.asmarani@gmail.com

ABSTRAK

Stunting merupakan masalah kesehatan yang dikenal luas dan merupakan masalah malnutrisi yang paling umum terjadi di dunia. Pada tahun 2022, ada sekitar 148 juta atau 22,3% anak di bawah usia lima tahun di seluruh dunia mengalami *stunting*. Kekurangan gizi kronis dan infeksi berulang pada anak *stunting* dapat menyebabkan kondisi stres oksidatif, yaitu suatu fenomena yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan yang terjadi di dalam sel tubuh. Glutation (GSH) merupakan antioksidan endogen non enzimatis dengan jumlah terbesar di dalam tubuh yang merupakan tripeptida, terdiri dari glutamat, sistein, dan glisin. Pada anak-anak terutama balita, kadar GSH sangat dipengaruhi oleh faktor nutrisi sehingga kondisi *stunting* dapat menyebabkan perubahan kadar GSH. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk menjelaskan efek dari *stunting* terhadap salah satu penanda stres oksidatif yaitu antioksidan glutation (GSH) pada anak. Hasil dari penelusuran menunjukkan bahwa terdapat perubahan kadar GSH pada anak *stunting* yang berkaitan dengan perubahan fungsi tubuh dalam jangka pendek maupun jangka panjang yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas.

Kata kunci : antioksidan, glutation, GSH, stres oksidatif, *stunting*

ABSTRACT

Stunting is a widely recognized health issue and is the most common form of malnutrition worldwide. In 2022, it was estimated that around 148 million, or about 22.3% of children under the age of five worldwide, were affected by *stunting*. Chronic malnutrition and recurring infections in stunted children can lead to oxidative stress, which is an imbalance between prooxidants and antioxidants within the body's cells. Glutathione (GSH) is a major endogenous non-enzymatic antioxidant in the body, composed of glutamate, cysteine, and glycine. In children, especially toddlers, GSH levels are heavily influenced by nutritional factors, so

stunting can cause changes in GSH levels. This literature review aims to explain the effects of stunting on one oxidative stress marker, namely the antioxidant glutathione (GSH), in children. The results of the investigation show that there are changes in GSH levels in stunted children associated with changes in short-term and long-term body function, which can increase morbidity and mortality.

Keywords: anti-oxidant, glutathione, GSH, oxidative stress, stunting

PENDAHULUAN

Stunting merupakan masalah kesehatan yang dikenal luas dan merupakan masalah malnutrisi yang paling umum terjadi di dunia.^{1,2} Pada tahun 2022, diperkirakan sekitar 148 juta atau 22,3% anak di bawah usia lima tahun di seluruh dunia mengalami *stunting*.² Prevalensi *stunting* di Indonesia mencapai 21,6% pada tahun 2022 dengan prevalensi terbanyak pada kelompok usia 2-5 tahun dengan rata – rata sekitar 30,6%.³ *Stunting* ditandai dengan indeks tinggi badan menurut usia (TB/U) berada di bawah standar deviasi (-2 SD) menurut kurva pertumbuhan *World Health Organization* (WHO). Penyebab *stunting* dikaitkan dengan berbagai faktor penyebab seperti faktor keluarga dan rumah tangga, pola asuh serta dipengaruhi oleh faktor lainnya seperti faktor ekonomi, politik, pendidikan, kesehatan dan fasilitas kesehatan, kebudayaan, agrikultural, dan sanitasi.^{4,5} Sedangkan penyebab *stunting* yang paling utama yaitu kekurangan gizi kronis dan infeksi berulang.^{6,7} Akibat

kedua kondisi tersebut, pada anak *stunting* dapat terjadi kondisi stres oksidatif.⁸⁻¹⁰

Stres oksidatif adalah keadaan yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara produksi dan akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) dalam sel dan jaringan dengan kemampuan sistem biologis untuk mendetoksifikasi produk reaktif ini. Sehingga dapat disederhanakan bahwa stres oksidatif adalah tingkat prooksidan dan antioksidan yang tidak seimbang di dalam sel tubuh.¹¹ Asupan makronutrien dan mikronutrien yang tidak adekuat serta infeksi dan inflamasi berkepanjangan yang terjadi pada anak *stunting* akan menghasilkan radikal bebas (ROS) yang berlebihan, sehingga menyebabkan penurunan dari berbagai antioksidan dalam tubuh salah satunya yaitu glutathione (GSH).⁸⁻¹⁰

Glutation (GSH) merupakan antioksidan endogen non enzimatik dengan jumlah terbesar di dalam tubuh yang merupakan tripeptida, terdiri dari glutamat, sistein, dan glisin.^{12,13} GSH dapat bertindak langsung sebagai

antioksidan untuk melindungi sel dari radikal bebas dan pro-oksidan dengan menguraikan peroksida menjadi air, serta berperan sebagai koenzim untuk enzim antioksidan dan detoksifikasi seperti *glutathione peroxidase*.^{14,15} Aktivitas GSH sebagai antioksidan hampir sama pada semua usia, baik anak-anak maupun dewasa. Pada anak-anak, kadar GSH terutama dipengaruhi oleh faktor nutrisi.⁹ Aly *et al* menyatakan bahwa rata-rata anak dengan *stunting* memiliki kadar glutathion (GSH) yang lebih rendah dibandingkan dengan anak yang tidak *stunting*.⁸ Seperti sebuah siklus yang saling berkaitan, kadar GSH yang rendah pada anak *stunting* akan menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas sehingga akan semakin menyebabkan penurunan kadar IGF-1 yaitu salah satu hormon yang berkaitan dengan kejadian *stunting*.^{8,9} Telaah pustaka ini disusun dengan tujuan untuk menjelaskan efek dari *stunting* terhadap salah satu penanda stres oksidatif yaitu antioksidan glutathion (GSH) pada anak.

BAGIAN ISI

Stunting

a. Definisi

Stunting adalah gangguan pertumbuhan dan perkembangan anak yang ditandai dengan tinggi badan di bawah standar usia menurut kurva

pertumbuhan WHO <-2 SD dan disebabkan oleh kekurangan gizi dan infeksi berulang.⁴

b. Etiologi

Stunting dapat terjadi pada berbagai masa perkembangan anak (pra dan post natal). Penyebab *stunting* dikaitkan dengan berbagai faktor penyebab diantaranya yaitu faktor keluarga dan rumah tangga yang meliputi faktor maternal dan lingkungan serta pola asuh, faktor asupan yang tidak adekuat meliputi kualitas pemberian makanan yang kurang baik, pemberian makanan yang tidak adekuat, higienitas makanan yang kurang baik, serta faktor menyusui yang tidak adekuat yang menyebabkan defisiensi makro dan mikronutrien. Faktor lainnya seperti adanya infeksi kronis dan penyakit kronis.⁵

c. Dampak

Stunting menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas terkait dengan dampak yang dapat terjadi dalam jangka pendek ataupun waktu yang lebih panjang. Dampak jangka pendek meliputi gangguan perkembangan otak dan fungsi kognitif serta disregulasi dan penurunan respon sistem.^{2,16,17} Dampak jangka panjang diantaranya yaitu perawakan yang pendek pada masa dewasa akibat

kegagalan pertumbuhan pada 2 tahun pertama serta peningkatan risiko terjadinya penyakit kronik saat dewasa akibat perubahan metabolisme jangka panjang dalam tubuh yang menyebabkan terjadinya hipertensi dan obesitas di masa depan¹⁸

Stres Oksidatif

Stres oksidatif merupakan suatu fenomena yang disebabkan oleh produksi dan akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) dalam sel dan jaringan yang tidak sepadan dengan kemampuan tubuh untuk mendetoksifikasi produk reaktif ini. Dengan kata lain stres oksidatif merupakan keadaan tidak seimbangnya antara prooksidan dan antioksidan yang terjadi di sel tubuh.¹¹

Radikal bebas akan berinteraksi dengan molekul-molekul sel di sekitarnya untuk mendapatkan pasangan elektron, sehingga menjadi lebih stabil. Namun, ketika radikal bebas mengambil elektron dari molekul-molekul sel tubuh, molekul-molekul tersebut akan berubah menjadi radikal bebas juga. Proses reaksi ini terus-menerus berlangsung dalam tubuh, dan jika tidak dihentikan, dapat menyebabkan stres oksidatif yang berpotensi mengakibatkan peradangan, kerusakan DNA atau sel, serta berbagai penyakit. Reaksi radikal di dalam tubuh merupakan faktor penyebab atau dasar

dari berbagai kondisi patologis yang terkait dengan penyakit.^{11,19}

Antioksidan

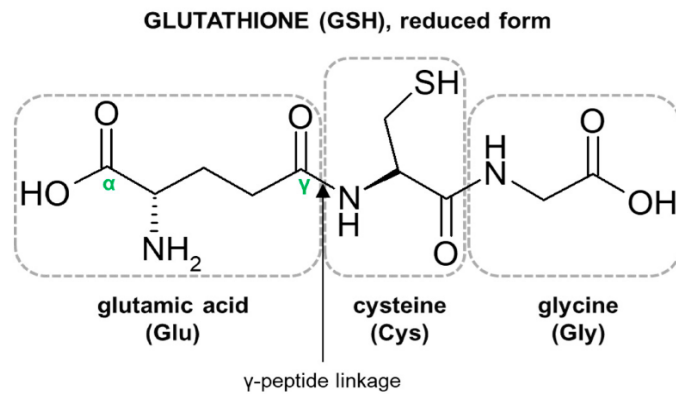
Antioksidan dikenal sebagai senyawa yang memiliki kemampuan untuk menghentikan dan memperlambat oksidasi substrat tubuh, seperti DNA, karbohidrat, lemak, dan protein.¹⁵ Antioksidan biologis dibagi menjadi antioksidan endogen dan eksogen. Antioksidan endogen yaitu antioksidan yang disintesis oleh tubuh dibagi menjadi antioksidan enzimatis seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), *Glutathion Peroxidase* (GPx) dan katalase (CAT) dan antioksidan non enzimatis seperti glutation, bilirubin, asam α lipoat, dan lain lain. Sebaliknya antioksidan yang berasal dari luar tubuh adalah antioksidan eksogen yang biasanya berasal dari makanan.¹⁵

Glutation

Glutation termasuk ke dalam antioksidan endogen non enzimatis paling penting dengan jumlah terbesar di dalam tubuh.¹² Glutation merupakan tripeptida yang tersusun dari asam amino glisin, asam glutamat, dan sistein dengan ikatan peptida gamma yang menghubungkan gugus amino sistein (melekat pada ikatan peptida glisin) dengan gugus karboksil pada sisi glutamat. rantai (Gambar 1).¹³ Glutation

sering disingkat GSH, karena gugus sulfhidril (-SH) yang terdapat pada sistein senyawa ini juga merupakan

bagian dari molekul glutatation yang berperan aktif dalam reaksi redoks.¹³



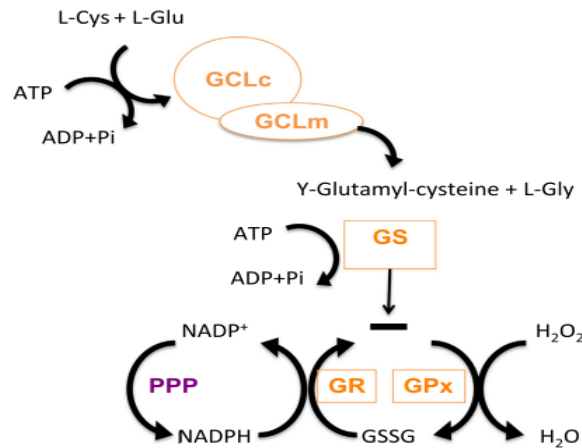
Gambar 1 Glutation (*γ-L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine*) adalah tripeptida yang tersusun dari asam amino glisin, asam glutamat, dan sistein. Ikatan peptida gamma menyambungkan gugus amino dari sistein (yang terikat pada ikatan peptida di atas glisin) dengan gugus karboksil yang berada pada rantai samping dari asam glutamat. Glutation

Dikutip dari: Potęga, 2022²⁰

Konsentrasi GSH di dalam pada hati dapat mencapai 5-10 mM. GSH disimpan di 3 lokasi utama dalam sel eukariotik, khususnya hampir 90% GSH sel ditemukan di sitosol, 10-15% ditemukan di mitokondria dan sisanya ditemukan di retikulum endoplasma dalam jumlah kecil.²⁰ Glutation (*γ*-glutamyl-cysteinyl-glycine) disintesis *de novo* dalam dua reaksi yang bergantung pada ATP enzimatik (Gambar 2)²⁰ Langkah pertama dikatalisis oleh *glutamate-cysteine ligase* (GCL), yang terdiri dari subunit katalitik dan modifikasi (GCLC dan GCLM). Langkah ini menggabungkan sistein dengan glutamat,

menghasilkan dipeptida *γ*-glutamylcysteine. Langkah kedua dikatalisis oleh enzim *glutathione synthetase* (GSS), yang menambahkan glisin ke *γ*-glutamylcysteine untuk membentuk *γ*-glutamylcysteinylglycine atau GSH. Pada tingkat ekstraseluler, *Gamma-L-glutamyl transpeptidase* (GGT) dapat menghidrolisis GSH. GGT mengangkut gugus *γ*-glutamyl fungsional ke gugus H₂O untuk membentuk glutamat bebas. Enzim ini juga dapat mengangkut *gamma-glutamyl* dari GSH ke asam amino dan peptida. Pada umumnya, hasil hidrolisis GSH diambil

oleh sel dalam bentuk asam amino atau dipeptida.^{13,20}

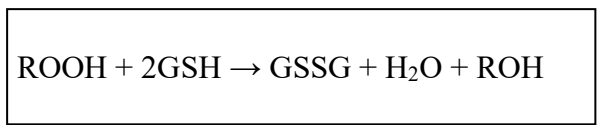


Gambar 2 Sintesis glutation. Langkah pertama dikatalisis oleh *glutamate-cysteine ligase* (GCL), yang terdiri dari subunit katalitik dan modifikasi (GCLC dan GCLM). Langkah ini menggabungkan sistein dengan glutamat, menghasilkan *dipeptida γ-glutamylcysteine*. Langkah kedua dikatalisis oleh enzim *glutathione syntethase* (GSS), yang menambahkan glisin ke *γ-glutamylcysteine* untuk membentuk *γ-glutamylcysteinylglycine* atau GSH

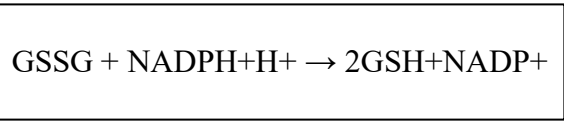
Dikutip dari: Espinosa-Diez,2015²¹

Aktivitas Glutation sebagai Antioksidan

GSH dapat bertindak langsung sebagai antioksidan untuk melindungi sel dari radikal bebas dan pro-oksidan, serta berperan sebagai koenzim untuk enzim antioksidan dan detoksifikasi seperti glutathione peroxidase, glutathione S-transferases, dan glyoxalases. *Glutathione peroxidase* mendetoksifikasi peroksida melalui reaksi yang dikaitkan dengan oksidasi GSH menjadi *glutathione disulfide* (GSSG).¹⁴



GSH adalah antioksidan hidrofilik yang paling penting yang melindungi sel dari toksin eksogen dan endogen, termasuk spesies oksigen ROS. GSH juga berperan penting dalam menjaga keseimbangan redoks seluler dan mencegah peroksidasi lipid yang terkait dengan stres oksidatif. Dengan menggunakan enzim NADPH sebagai sumber hidrogen, enzim *glutathione reduktase* akan mengubah GSSG menjadi GSH kembali.¹⁴



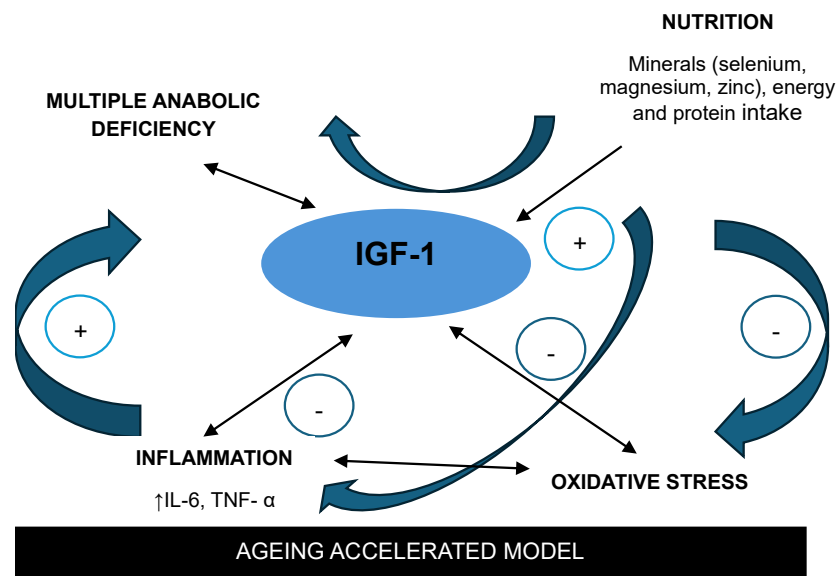
Aktivitas GSH sebagai antioksidan hampir serupa pada semua kelompok usia, baik anak – anak maupun dewasa. Kadar GSH pada anak – anak cenderung lebih rendah dibandingkan pada usia remaja dan dewasa.¹⁴ Pada anak – anak terutama balita, kadar GSH sangat dipengaruhi oleh faktor nutrisi. Status gizi memengaruhi konsentrasi GSH dengan memengaruhi *uptake* GSH ekstraseluler ke dalam jaringan ekstra hepatic melalui *γ-glutamyl traspeptidase* dan memengaruhi transpor asam amino plasma ke dalam jaringan.⁹ Selain itu asupan protein dan asam amino juga memengaruhi konsentrasi GSH dalam tubuh anak. Anak yang memiliki kadar protein dan asam amino yang cukup dalam tubuh berkaitan dengan produksi GSH yang baik dan mencukupi.⁹

PEMBAHASAN

Perubahan Stres Oksidatif dan GSH pada Anak *Stunting*

Stunting berkaitan dengan berbagai perubahan dalam tubuh, salah satunya yaitu terhadap stres oksidatif dan kerusakan sel.^{8,9} Stres oksidatif dapat disebabkan oleh peningkatan dari *reactive oxygen species* (ROS), penurunan produksi antioksidan atau kombinasi dari keduanya sehingga terjadi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan.⁸

Infeksi dan inflamasi berkepanjangan yang terjadi pada anak *stunting* akan menghasilkan radikal bebas (ROS) yang berlebihan.^{8,9} Ketika tubuh mengalami infeksi, sistem imun tubuh akan merespons dengan meningkatkan produksi ROS untuk melawan patogen, yang juga dapat menyebabkan peningkatan stres oksidatif sementara, yang kemudian mengarah pada inflamasi ringan.²² Bila infeksi terjadi secara kronik maka proses inflamasi akan terjadi terus menerus dan produksi ROS akan meningkat.²²



Gambar 3 Mekanisme inflamasi dan nutrisi memengaruhi stres oksidatif dan kadar IGF-1. Nutrisi seperti mineral dan *intake* protein, inflamasi, dan stres oksidatif memiliki keterkaitan dan hubungan timbal balik dengan IGF-1.

Dikutip dari: Kirtonia, 2020²³

Anak yang mengalami *stunting* juga cenderung mengalami peningkatan produksi ROS dan penurunan produksi antioksidan yang disebabkan oleh asupan yang tidak adekuat.^{8,9} Asupan protein yang tidak adekuat pada anak *stunting* menyebabkan kadar protein dan asam amino yang lebih rendah pada anak *stunting* dibandingkan yang tidak *stunting*.²⁴ Asam amino merupakan prekursor dari berbagai hormon salah satunya yaitu IGF-1. Asam amino yang rendah menyebabkan produksi IGF-1 yang menurun. IGF-1, dapat menginduksi upregulasi RNA subunit GCLC pada GCL sehingga meningkatkan aktivitasnya dan meningkatkan sintesis GSH, IGF-1 yang lebih rendah dapat menurunkan kadar GSH.²⁵ Selain itu, IGF-

1 diketahui mampu menurunkan respon inflamasi (Gambar 3), sehingga kadar IGF-1 yang rendah berkaitan dengan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF α dan menyebabkan peningkatan dari ROS.²⁶ Hal ini dibuktikan dengan terjadinya penurunan antioksidan salah satunya yaitu glutathion (GSH) yang merupakan antioksidan endogen non enzimatik dengan jumlah terbesar di dalam tubuh.⁸ Aly *et al* menyatakan bahwa kadar glutathion (GSH) pada anak *stunting* cenderung lebih rendah dari anak yang tidak *stunting* di Mesir.⁸

GSH disintesis dari asam amino glisin, asam glutamat, dan sistein, sehingga kadar asam amino yang rendah di dalam tubuh akan menyebabkan penurunan

sintesisnya dan menyebabkan kadar GSH menjadi lebih rendah pada anak *stunting*.⁸ Stres oksidatif yang berlebihan dalam waktu lama dapat menyebabkan terjadinya disregulasi pensinyalan pada aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) yang menyebabkan gangguan pada sintesis berbagai hormon diantaranya yaitu kortisol.¹⁶ Disregulasi dari kortisol menyebabkan penurunan dari oksidasi lemak dan resistensi insulin sehingga akan meningkatkan risiko penyakit kronik pada anak *stunting*.¹⁶ Stres oksidatif juga dapat menyebabkan perubahan dari reseptor *growth hormone* (GHR) yang menyebabkan penurunan sensitivitas reseptor tersebut sehingga terjadi penurunan dari produksi IGF-1.¹⁶ IGF-1 yang menurun meningkatkan risiko infeksi terutama diare persisten pada anak, menurunkan produksi sel-sel neuron otak, mengganggu perkembangan dan maturasi sel otak sehingga menurunkan kecerdasan.² Selain itu IGF-1 yang menurun juga menyebabkan potensi pertumbuhan terhambat dan menjadikan suatu siklus yang berputar antara *stunting* dan stres oksidatif.¹⁸

KESIMPULAN

Stunting merupakan masalah kesehatan yang dikenal luas dan merupakan masalah malnutrisi yang paling umum terjadi di dunia. *Stunting* menyebabkan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS),

penurunan produksi antioksidan atau kombinasi dari keduanya yang disebabkan oleh proses inflamasi serta kurangnya asupan protein dalam tubuh sehingga menyebabkan kondisi stres oksidatif yang salah satunya ditandai dengan penurunan kadar glutathion (GSH). Perubahan ini, berkaitan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas anak *stunting* saat ini dan di masa depan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Dalam penulisan telaah pustaka ini tidak terdapat konflik kepentingan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu penulisan telaah pustaka ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. UNICEF, World Health Organization, World Bank Group. Joint child malnutrition estimates: levels and trends in child malnutrition. 2023;
2. de Onis M, Branca F. Childhood *stunting*: A global perspective. Vol. 12, Maternal and Child Nutrition. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 12–26.
3. Badan Kebijakan Kesehatan Pembangunan RI Kementerian

- Kesehatan. Buku saku hasil survei status gizi Indonesia (SSGI) 2022.
- World Health Organization. Levels and trends in child malnutrition: UNICEF/WHO/The World Bank Group joint child malnutrition estimates: key findings of the 2022. 2023.
 - Beal T, Tumilowicz A, Sutrisna A, Izwardy D, Neufeld LM. A review of child stunting determinants in Indonesia. Vol. 14, *Maternal and Child Nutrition*. Blackwell Publishing Ltd; 2018.
 - Khan S, Khan A. Causes, sign and symptoms of malnutrition among the children [Internet]. Vol. 1, *J Nutr Hum Health*. 2017. Available from: <http://www.alliedacademies.org/nutrition-human-health/>
 - Vonaesch P, Tondeur L, Breurec S, Bata P, Nguyen LBL, Frank T, *et al.* Factors associated with stunting in healthy children aged 5 years and less living in Bangui (RCA). *PLoS One*. 2017 Aug 1;12(8).
 - Aly GS, Shaalan AH, Mattar MK, Ahmed HH, Zaki ME, Abdallah HR. Oxidative stress status in nutritionally stunted children. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2014 Mar;62(1):28–33.
 - Cahyani D, Puryatni A, Permatasari N. Cysteine, malondyaldehyde (MDA) and glutathione (GSH) levels in marasmic type malnutrition. *J Trop Life Sci*. 2017 Apr 30;7(2):151–7.
 - Ernawati F, Prihatini M, Yuriestia A, Penelitian P, Biomedis P, Teknologi D, *et al.* Gambaran konsumsi protein nabati dan hewani pada anak balita stunting dan gizi kurang di Indonesia (The profile of vegetable-animal protein consumption of stunting and underweight children under five yearas old in Indonesia). 2016.
 - Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, *et al.* Oxidative stress: harms and benefits for human health. Vol. 2017, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2017.
 - Asantewaa G, Tuttle ET, Ward NP, Kang YP, Kim Y, Kavanagh ME, *et al.* Glutathione supports lipid abundance in vivo [Internet]. Vol. 11, *bioRxiv*. 2023. Available from: <https://doi.org/10.1101/2023.02.10.524960>
 - Yuniastuti A. Dasar molekuler glutation dan perannya sebagai antioksidan.
 - Diana A, Averill-Bates. Chapter Five - The antioxidant glutathione. In: Litwack Gerald, editor. *Vitamins and Hormones*. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2023. p. 109–41.

15. Mehta SK, Gowder SJT. Members of antioxidant machinery and their functions. In: Basic principles and clinical significance of oxidative stress. InTech; 2015.
16. Soliman A, De Sanctis V, Alaaraj N, Ahmed S, Alyafei F, Hamed N, *et al.* Early and long-term consequences of nutritional stunting: From childhood to adulthood. *Acta Biomedica*. 2021 Mar 5;92(1).
17. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. Vol. 37, *Trends in Immunology*. Elsevier Ltd; 2016. p. 386–98.
18. Soliman A, De Sanctis V, Alaaraj N, Ahmed S, Alyafei F, Hamed N, *et al.* Early and long-term consequences of nutritional stunting: from childhood to adulthood. *Acta Biomedica*. 2021 Mar 5;92(1).
19. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, *et al.* Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. Vol. 97, *Archives of Toxicology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 2499–574.
20. Potęga A. Glutathione-mediated conjugation of anticancer drugs: An overview of reaction mechanisms and biological significance for drug detoxification and bioactivation. Vol. 27, *Molecules*. MDPI; 2022.
21. Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, Cadenas S, *et al.* Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. Vol. 6, *Redox Biology*. Elsevier B.V.; 2015. p. 183–97.
22. Ramos-González EJ, Bitzer-Quintero OK, Ortiz G, Hernández-Cruz JJ, Ramírez-Jirano LJ. Relationship between inflammation and oxidative stress and its effect on multiple sclerosis. *Neurologia*. Spanish Society of Neurology; 2021.
23. Kirtonia A, Sethi G, Garg M. The multifaceted role of reactive oxygen species in tumorigenesis. Vol. 77, *Cellular and Molecular Life Sciences*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 4459–83.
24. Upendra Sindhughosa W, Sidiartha GL. Asupan protein hewani berhubungan dengan stunting pada anak usia 1-5 tahun di lingkungan kerja Puskesmas Nagi Kota Larantuka, Kabupaten Flores Timur. *Intisari Sains Medis | Intisari Sains*

- Medis [Internet]. 2023;14(1):387–93.
Available from: <http://isainsmedis.id/>
25. Takahashi S, Hisatsune A, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H. Insulin-like growth factor 1 specifically up-regulates expression of modifier subunit of glutamate-cysteine ligase and enhances glutathione synthesis in SH-SY5Y cells. *Eur J Pharmacol*. 2016 Jan 15;771:99–106.
26. Labandeira-Garcia JL, Costa-Besada MA, Labandeira CM, Villar-Cheda B, Rodríguez-Perez AI. Insulin-like growth factor-1 and neuroinflammation. Vol. 9, *Frontiers in Aging Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2017.