

Mekanisme Vitamin C Menurunkan Stres Oksidatif Setelah Aktivitas Fisik

Junian Cahyanto Wibawa^a, Muhammad Zainul Arifin^b, Lilik Herawati^{a,c*}

^aMaster Program of Sport Health Science, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

^bInstitute of Health Science, Insan Cendekia Medika, Jombang, Indonesia

^cDepartment of Physiology, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Correspondence: lilik_heraw@fk.unair.ac.id

Received: 2 Mei 2020 **Accepted:** 21 Mei 2020 **Published:** 27 Mei 2020

Abstract

The writing of this article aims to find out how the mechanism of vitamin C in reducing oxidative stress after physical activity. The method used is a systematic literature review. The result showed that vitamin C can inhibit oxidative stress after physical activity. Vitamin C is a water-soluble substance and it acts as chain-breaking antioxidant. It scavenges free radicals and reactive oxygen species (ROS), which are produced during metabolic process. Exercise can produce an imbalance between ROS and antioxidants, which leads to tissue damage related to oxidative stress. Vitamin C also acts as a supporting factor in several enzymatic reactions in the body and can increase components of the immune system. Because of the pivotal role of vitamin C in reducing free radical levels, this review article presents a characteristics and functions of vitamin C as an antioxidant to lessen the levels of free radicals which focused in exercise condition. It can be concluded that supplementation of vitamin c after physical activity can inhibit oxidative stress.

Keywords: vitamin c; antioxidants; oxidative stress; exercise

Abstrak

Penulisan artikel ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana mekanisme vitamin C dalam menurunkan stres oksidatif setelah aktivitas fisik. Metode yang digunakan adalah sistematik literatur review. Hasil penelitian menunjukkan bahwa vitamin C dapat menghambat stres oksidatif setelah aktivitas fisik. Vitamin C adalah antioksidan pemecah rantai radikal bebas yang larut dalam air. Vitamin C memulung radikal bebas dan spesies oksigen reaktif (ROS), yang diproduksi selama metabolisme. Olahraga melibatkan metabolisme penyediaan energi, dapat menghasilkan ketidakseimbangan antara ROS dan antioksidan, yang menyebabkan kerusakan jaringan terkait stres oksidatif. Vitamin C juga bertindak sebagai faktor pendamping dalam beberapa reaksi enzimatik di dalam tubuh dan dapat meningkatkan komponen sistem imun. Mengingat peran penting vitamin C dalam menurunkan kadar radikal bebas, artikel ini membahas karakteristik dan fungsi vitamin C sebagai antioksidan untuk menurunkan kadar radikal bebas yang difokuskan pada kondisi latihan fisik. Dapat disimpulkan bahwa suplementasi vitamin C setelah aktivitas fisik dapat menghambat terjadinya stress oksidatif.

Kata kunci: vitamin c; antioksidan; stres oksidatif; latihan fisik

1. Pendahuluan

Aktivitas fisik berat diketahui memicu ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan antioksidan yang ada didalam tubuh (Rusiani *et al.*, 2020). Aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur

atau disebut juga latihan fisik dapat meningkatkan derajat kesehatan pada tubuh manusia. Selain para atlet, setiap orang tidak dapat menghindari aktivitas fisik berat. Tentara, petani, dan kuli bangunan merupakan contoh profesi yang sering melakukan aktivitas fisik berat. Nyeri otot dan kelelahan merupakan efek nyata yang dirasakan apabila melakukan aktivitas fisik berat, bahkan dapat terjadi kerusakan pada otot, sehingga dapat menurunkan prestasi pada atlet.

Radikal bebas dapat berasal dari luar tubuh, dapat juga terbentuk di dalam tubuh sebagai bagian dari proses fisiologis seperti saat pembentukan energi di dalam mitokondria melalui fosforilasi oksidatif. Sumber utama *Reactive Oxygen Species* (ROS) dari dalam tubuh adalah fosforilasi oksidatif akibat melakukan aktivitas fisik maksimal (Arsana, 2016). Stres oksidatif memiliki peran dalam terjadinya berbagai penyakit khususnya penyakit degeneratif seperti kanker, diabetes melitus, aterosklerosis yang merupakan penyebab penyakit jantung koroner ataupun gagal jantung (Berawi & Agverianti, 2017). Tubuh mempunyai sistem pertahanan tubuh salah satunya adalah antioksidan. Antioksidan adalah molekul yang memiliki kemampuan untuk mengatasi efek radikal bebas. Peran antioksidan adalah untuk menurunkan atau menghentikan reaksi berantai dengan menghilangkan radikal bebas atau menghambat reaksi oksidasi lainnya (Elsayed & Azab, 2019). Antioksidan dapat berupa antioksidan endogen, yang terdapat di dalam tubuh, dan antioksidan eksogen, yang berasal dari luar tubuh, seperti dari makanan dan suplemen. Tubuh manusia juga dilengkapi oleh antioksidan endogen enzimatik diantaranya adalah superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX), dan katalase (Parwata, 2016).

Vitamin C adalah vitamin yang paling umum digunakan sebagai antioksidan. Vitamin C mempunyai nama lain yaitu asam askorbat adalah vitamin yang larut dalam air dan tersedia di beberapa sumber makanan. Vitamin C dengan dosis yang tepat berfungsi sebagai antioksidan yang efektif dalam menghambat radikal bebas. Vitamin C secara kimia mampu bereaksi dengan sebagian besar radikal bebas dan oksidan yang ada didalam tubuh. Asupan harian yang direkomendasikan untuk wanita dewasa adalah 75 mg dan untuk pria dewasa adalah 90 mg. Suplemen vitamin C disarankan diberikan pasca melakukan aktivitas fisik berat sebagai perlindungan dan antioksidan terhadap stres oksidatif (Yimcharoen *et al.*, 2019).

2. Metode Penelitian

Metode yang digunakan merupakan *systematic literature review* dengan menggunakan data sekunder. Data base artikel yang di gunakan yaitu sinta, sciencedirect.com, elsevier journal dan beberapa jurnal nasional dan internasional dengan rentan tahun yang digunakan 5 tahun yang diterbitkan paling lama tahun 2015.

3. Hasil Penelitian

Adapun hasil dari peneltian yang digunakan dalam *system literature review* ini menggunakan data sekunder sebagai berikut:

Tabel 1. Review Hasil Penelitian

Author	Sampel	Protokol Test	Hasil
(Ammar <i>et al.</i> , 2020)	10 remaja laki-laki sehat tidak terlatih yang dibagi 3 kelompok random, kelompok perlakuan 1 (<i>anaerobic test</i>), kelompok perlakuan 2 (<i>aerobic test</i>), kelompok perlakuan 3 (kombinasi <i>aerobic and anaerobic test</i>)	<i>Ergocycle</i>	Kadar MDA tertinggi terjadi pada kelompok aerobik

Author	Sampel	Protokol Test	Hasil
(Algul <i>et al.</i> , 2018)	10 Remaja laki-laki terlatih, dan 10 remaja laki-laki tidak terlatih	<i>Ergocycle</i> 30 menit	Kadar MDA lebih tinggi pada remaja yang tidak terlatih
(Ilyas <i>et al.</i> , 2017)	5 Tikus jenis wistar laki-laki pada kelompok kontrol, dan 5 jenis tikus wistar laki-laki pada <i>training group</i> (kelompok perlakuan)	Animal Treadmill 20 menit, 5x seminggu selama 8 minggu	Kadar MDA meningkat pada kelompok perlakuan dengan <i>training group</i>
(Yimcharoen <i>et al.</i> , 2019)	9 wanita sehat kelompok perlakuan yang diberi 1000 mg vitamin C sebelum aktivitas fisik dan dengan kelompok kontrol 10 wanita sehat yang diberikan plasebo	<i>Ergocycle</i> 30 menit	Kadar SOD meningkat pada kelompok pemberian vitamin c 1000 mg
Rusiani <i>et al.</i> (2020)	30 hewan coba jenis tikus jantan wistar dibagi 5 kelompok yaitu kontrol, perlakuan I adalah aktivitas fisik maksimal, perlakuan II adalah aktivitas fisik maksimal dan 1,8 mg vitamin C, perlakuan III adalah aktivitas fisik maksimal dan 1,44 mg vitamin E, dan perlakuan IV adalah aktivitas fisik maksimal dan 1,8 mg vitamin C + 1,44 mg vitamin E.	Animal Treadmill selama 14 hari	Kelompok suplementasi vitamin C dan E mengalami penurunan kadar MDA secara signifikan
(Baltaci <i>et al.</i> , 2017)	5 pria sehat pada kelompok perlakuan yang diberikan intervensi vitamin C 300 mg satu kali seminggu selama 4 minggu dan 5 pria kelompok kontrol	Treadmill	Kadar MDA menurun pada kelompok pemberian vitamin C

4. Pembahasan

Aktivitas Fisik Meningkatkan Kadar Radikal Bebas

Stres oksidatif yang dipicu oleh olahraga terbukti dapat meningkatkan Reaktif Oksigen Spesies (ROS). Dalam hal ini, antioksidan endogen (antioksidan yang ada didalam tubuh) juga dapat diatur melalui olahraga, yang merangsang secara akut terjadinya peradangan (He *et al.*, 2016). Secara khusus tubuh manusia tanpa beraktivitas atau pada saat istirahat, 1-3% dari *respiratory electron transport* pada mitokondria menghasilkan ROS (Margaritelis *et al.*, 2020). ROS dihasilkan selama fungsi seluler normal dan merupakan bagian dari proses fisiologis alami semua makhluk hidup (Jiao *et al.*, 2017). Ketika kita sedang melakukan aktivitas fisik kebutuhan oksigen meningkat 20 kali lebih besar dari pada saat istirahat. Hal ini membuat peningkatan proses metabolisme didalam tubuh, termasuk peningkatan *respiratory electron transport* pada mitokondria. ROS dapat dihasilkan di mitokondria melalui metabolisme oksidasi aerobik ketika tubuh sedang melakukan aktivitas fisik (Aritanoga *et al.*, 2019). Enzim nikotinamid adeninin denukleotida fosfat (NADPH) oksidase merupakan sumber

utama produksi ROS selama aktivitas kontraktil pada otot rangka seperti saat latihan fisik (Simioni *et al.*, 2018).

Stres oksidatif merupakan faktor pemicu pada banyak penyakit kronis dan inflamasi. Ketidakseimbangan antara produksi ROS dan sistem antioksidan akan menyebabkan stres oksidatif. ROS adalah molekul kecil turunan oksigen yang diproduksi sebagai zat antara dalam proses reaksi oksidasi, seperti anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (OH^\cdot), dan hidrogen peroksida (H_2O_2). ROS memainkan peran penting dalam proses timbulnya sebuah penyakit yang diakibatkan oleh akumulasi radikal bebas didalam tubuh. Ketika terjadi ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan antioksidan, atau radikal bebas lebih banyak, kompensasi sistem pertahanan yang ada di dalam tubuh berusaha menghambat proses produksi radikal bebas dan mencegah terjadinya stres oksidatif (Ziaadini *et al.*, 2017).

Radikal bebas sebagai hasil dari konsumsi oksigen pada tingkat seluler, merupakan mediator utama peroksidasi lipid. Radikal bebas memiliki satu atau bahkan lebih dari satu elektron bebas tidak berpasangan. Radikal bebas ini sangat reaktif yang dapat merusak organisme molekul dan menimbulkan stres oksidatif yang dapat merusak sel tubuh. Komponen sel tubuh, salah satunya adalah lemak atau lipid. Lipid menyusun membran sel sehingga berstruktur *lipid bilayer*. Lipid rentan terhadap oksidasi. Ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas, dimana radikal bebas lebih banyak, dapat merusak struktur membran *lipid bilayer*, sehingga akan menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid (Rastegar Moghaddam Mansouri *et al.*, 2018).

Sifat radikal bebas sebagai oksidan terletak pada kecenderungannya untuk menarik elektron. Itulah sebabnya dalam kepustakaan kedokteran, radikal bebas digolongkan dalam oksidan. Radikal bebas adalah oksidan tetapi tidak setiap oksidan adalah radikal bebas. *Malondialdehyde*, yang dikenal sebagai MDA, adalah molekul yang terbentuk sebagai akibat dari aktivitas yang dilakukan oleh radikal bebas. MDA merupakan penanda paling sering pada peroksidasi lipid dan penanda stres oksidatif paling populer (Yi *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh El Abed *et al.*, 2019 mengungkapkan bahwa kadar MDA mengalami peningkatan setelah aktivitas fisik. Penelitian serupa yang dilakukan oleh Ammar *et al.*, 2020 membuktikan bahwa kadar MDA juga mengalami peningkatan ketika aktivitas fisik yang bersifat aerobik.

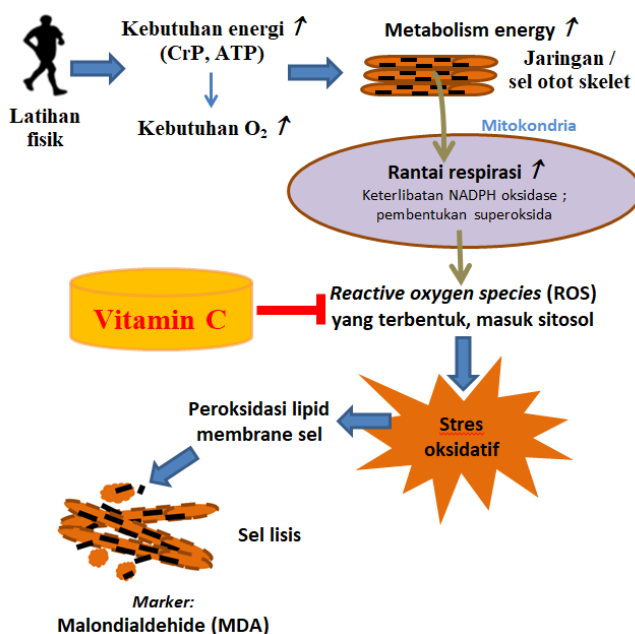
Mekanisme Vitamin C Terhadap Radikal Bebas Saat *Exercise*

Antioksidan merupakan substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan olehnya. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif. Stres oksidatif (*oxidative stress*) adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas (prooksidan) dan antioksidan yang dipicu oleh dua kondisi umum yaitu kurangnya antioksidan dan kelebihan produksi radikal bebas. Tubuh manusia secara alami akan memproduksi antioksidan endogen yang berasal dari dalam tubuh yang berfungsi sebagai donor elektron bagi ROS, sehingga dapat menghambat dampak negatif yang akan dihasilkan oleh ROS. Dikarenakan banyaknya akumulasi radikal bebas yang ada didalam tubuh ketika aktivitas fisik berat, maka untuk membantu antioksidan endogen dan mencegah terjadinya stres oksidatif, dapat dilakukan suplementasi antioksidan eksogen yang berasal dari luar tubuh (Sylviana *et al.*, 2017).

Suplemen antioksidan yang populer digunakan adalah asam askorbat atau vitamin C. Vitamin C telah menjadi subjek penting dalam bidang biokimia dan makanan. Vitamin C berperan penting dalam menjaga kesehatan manusia (Rusiani *et al.*, 2020). Vitamin C merupakan antioksidan yang mampu menetralkan stres oksidatif melalui proses donasi/ transfer elektron (Caritá *et al.*, 2020). Vitamin C dengan dosis yang tepat mampu mengurangi ROS. Selain itu, penelitian dengan plasma

manusia telah menunjukkan bahwa vitamin C efektif dalam mencegah peroksidasi lipid yang disebabkan oleh akumulasi ROS (Sunil Kumar *et al.*, 2017). Vitamin C bertindak dengan cara menyumbang elektron untuk mencegah senyawa lain yang sedang teroksidasi dan memulung anion superoksida, radikal hidroksil, dan lipid hidroperoksida (Popovic *et al.*, 2015). Suplementasi vitamin C sebagai antioksidan eksogen dapat mereduksi radikal bebas sehingga dapat menghambat terjadinya peroksidasi lipid dan mencegah terjadinya kerusakan sel (Yimcharoen *et al.*, 2019).

Suplementasi vitamin C secara signifikan dapat menurunkan kadar MDA serum dan menekan terjadinya peroksidasi lipid, sehingga hal ini menegaskan bahwa vitamin C mempunyai kapasitas antioksidan dalam mencegah terjadinya stres oksidatif yang diinduksi oleh aktivitas fisik (Popovic *et al.*, 2015). Salah satu pertahanan antioksidan yang penting pada tubuh manusia adalah SOD, yang merupakan keluarga enzim dengan aktivitas melawan radikal superoksida. SOD ini berperan dalam mengkatalisis pemutusan anion superoksida O_2^- menjadi O_2 dan H_2O_2 . SOD merupakan enzim untuk menghambat peningkatan reaktif oksigen spesies (ROS). SOD lebih efektif dalam menetralkan ion pada anion superoksida, yang selanjutnya diubah menjadi H_2O oleh glutathione (Shete, 2015).



Gambar 1. Mekanisme Vitamin C Menghambat *Reactive Oxygen Species* (ROS)

5. Simpulan dan Rekomendasi

Suplementasi vitamin C sebagai antioksidan terbukti dapat menghambat terjadinya peroksidasi lipid dengan cara donasi elektron pada ROS, sehingga meminimalkan terjadinya kerusakan sel setelah aktivitas fisik. Namun demikian, perlu penelitian lanjutan untuk mengungkap mekanisme dan peran vitamin C pada latihan fisik dengan menganalisis parameter yang lain seperti peran dari antioksidan endogen dan parameter peroksidasi lipid lainnya seperti isoprotan.

Daftar Pustaka

- Algul, S., Ugras, S., & Kara, M. (2018). *Comparative evaluation of MDA levels during aerobic exercise in young trained and sedentary male subjects*. 23(2), 98–101. <https://doi.org/10.5505/ejm.2018.40469>
- Ammar, A., Trabelsi, K., Boukhris, O., Glenn, J. M., Bott, N., Masmoudi, L., Hakim, A., Chtourou,

- H., Driss, T., Hoekelmann, A., & Abed, K. El. (2020). Effects of aerobic-, anaerobic- and combined-based exercises on plasma oxidative stress biomarkers in healthy untrained young adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(7). <https://doi.org/10.3390/ijerph17072601>
- Aritanoga, M., Effendi, C., & Herawati, L. (2019). *Kopi Arabika-Gayo Menurunkan MDA dan Meningkatkan SOD setelah Latihan Fisik Akut Submaksimal pada Pria Sedenter Gayo-Arabica Coffee Decreases MDA and Increases SOD after Single Bout Submaximal Physical Exercise in Sedentary Men*. 5(2), 58–63.
- Arsana, I. N. (2016). Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L .) Memperbaiki Fungsi Hati Selama Aktifitas Fisik. *Biologi FMIPA Universitas Hindu Indonesia*,11, 103–111.
- Berawi, K. N., & Agverianti, T. (2017). Efek Aktivitas Fisik pada Proses Pembentukan Radikal Bebas sebagai Faktor Risiko Aterosklerosis. *Jurnal Majority*, 6(2), 86–91. <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1019>
- Caritá, A. C., Fonseca-Santos, B., Shultz, J. D., Michniak-Kohn, B., Chorilli, M., & Leonardi, G. R. (2020). Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 24(xxxx), 102117. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102117>
- El Abed, K., Ammar, A., Boukhris, O., Trabelsi, K., Masmoudi, L., Bailey, S. J., Hakim, A., & Bragazzi, N. L. (2019). Independent and Combined Effects of All-Out Sprint and Low-Intensity Continuous Exercise on Plasma Oxidative Stress Biomarkers in Trained Judokas. *Frontiers in Physiology*, 10(July), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00842>
- Elsayed, A., & Azab, A. E. (2019). Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body Toxicological effects of Propoxur View project Anti-dyslipidemic and Antiatherogenic Effects of Some Natural Products View project. *Article in Journal of Biotechnology*, 6(I–2019), 43–47. <https://doi.org/10.15406/jabb.2019.06.00173>
- He, F., Li, J., Liu, Z., Chuang, C. C., Yang, W., & Zuo, L. (2016). Redox mechanism of reactive oxygen species in exercise. *Frontiers in Physiology*, 7(NOV), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00486>
- Ilyas, E. I. I., Utami, T. P., Siagian, M., Santoso, D. I. S., Prijanti, A. R., Indonesia, U., Indonesia, U., & Indonesia, U. (2017). Effects Of Moderate-Intensity Exercise Training On Stress Oxidative Marker: Malondialdehyde And Superoxide Dismutase Activity In Abdominal Aorta. *International Journal of Research - GRANTHAALAYAH*, 99–105. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1133607>
- Jiao, Y., Wang, Y., Guo, S., & Wang, G. (2017). Glutathione peroxidases as oncotargets. *Oncotarget*, 8(45), 80093–80102. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20278>
- Margaritelis, N. V., Paschalis, V., Theodorou, A. A., Kyparos, A., & Nikolaidis, M. G. (2020). Redox basis of exercise physiology. *Redox Biology*, January, 101499. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101499>
- Parwata, M. O. A. (2016). Bahan Ajar Antioksidan. *Kimia Terapan, Pascasarjana, Universitas Udayana, Bali, April*, 1–54.
- Popovic, L. M., Mitic, N. R., Miric, D., Bisevac, B., Miric, M., & Popovic, B. (2015). Influence of vitamin c supplementation on oxidative stress and neutrophil inflammatory response in acute and regular exercise. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/295497>
- Rastegar Moghaddam Mansouri, M., Abbasian, S., & Khazaie, M. (2018). Melatonin and Exercise: Their Effects on Malondialdehyde and Lipid Peroxidation. *Melatonin - Molecular Biology, Clinical and Pharmaceutical Approaches*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79561>
- Rusiani, E., Junaidi, S., Subiyono, H. S., & Sumartiningsih, S. (2020). Suplementasi Vitamin C dan E untuk Menurunkan Stres Oksidatif Setelah Melakukan Aktivitas Fisik Maksimal. *Media Ilmu Keolahragaan Indonesia*, 9(2). <https://doi.org/10.15294/miki.v9i2.23582>
- Shete, A. N. (2015). The Effect of Vitamin C on Serum Superoxide Dismutase and Blood Sugar Levels in the Patients of Type 2 Diabetes Mellitus *International Journal of Health Sciences and*

Research . May.

- Simioni, C., Zauli, G., Martelli, A. M., Vitale, M., Sacchetti, G., Gonelli, A., & Neri, L. M. (2018). Oxidative stress: Role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*, *9*(24), 17181–17198. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24729>
- Sunil Kumar, B. V., Singh, S., & Verma, R. (2017). Anticancer potential of dietary vitamin D and ascorbic acid: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *57*(12), 2623–2635. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1064086>
- Sylviana, N., Gunawan, H., Lesmana, R., Purba, A., & Akbar, I. B. (2017). The Effect of Astaxanthin and Regular Training on Dynamic Pattern of Oxidative Stress on Male under Strenuous Exercise. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, *6*(1), 46–54. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2017.6.1.46>
- Yi, X., Tang, D., Cao, S., Li, T., Gao, H., Ma, T., Yao, T., Li, J., & Chang, B. (2020). Effect of Different Exercise Loads on Testicular Oxidative Stress and Reproductive Function in Obese Male Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*. <https://doi.org/10.1155/2020/3071658>
- Yimcharoen, M., Kittikunnathum, S., Suknikorn, C., Nak-On, W., Yeethong, P., Anthony, T. G., & Bunpo, P. (2019). Effects of ascorbic acid supplementation on oxidative stress markers in healthy women following a single bout of exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *16*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0269-8>
- Ziaadini, F., Aminae, M., Mahsa Rastegar, M. M., Abbasian, S., & Memari, A. H. (2017). Melatonin Supplementation Decreases Aerobic Exercise Training Induced-Lipid Peroxidation and Malondialdehyde in Sedentary Young Women. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, *67*(3), 225–232. <https://doi.org/10.1515/pjfn-2017-0001>