

Malondialdehyde (MDA) sebagai Marker Stres Oksidatif Berbagai Penyakit

Alief Gusnirwan Sulaiman^{1*}, Putu Ristyanying Ayu Sangging²

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Indonesia

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Indonesia

Abstrak

Stres oksidatif merupakan kondisi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh. Hal ini dapat disebabkan oleh produksi berlebihan reaktif oksigen spesies (ROS) atau reaktif nitrogen spesies (RNS), yang dapat merusak biomolekul seperti lipid, protein, dan asam nukleat. Kondisi ini dapat dipicu oleh berbagai faktor, termasuk lingkungan seperti sinar UV, radiasi, polutan, merokok, logam berat, serta paparan obat-obatan. Malondialdehid (MDA) merupakan biomarker stress oksidatif yang bersifat stabil dan akurat serta dapat menunjukkan proses oksidasi dalam membran sel. Konsentrasi MDA yang tinggi terkait dengan kondisi patologis dan dapat menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah, perkembangan penyakit jantung, perubahan sifat membran sel, dan mutasi DNA, yang dapat berkontribusi pada pembentukan kanker dan penyakit genetik. Berbagai penelitian telah menunjukkan kadar MDA yang berbeda signifikan dibandingkan kontrol antara pasien sehat dan pasien dengan penyakit tertentu dan nilai MDA berjalan beriringan dengan derajat keparahan berbagai penyakit. Pemahaman tentang mekanisme stress oksidatif dan pengukuran biomarker seperti MDA dapat memberikan wawasan penting terhadap peran stress oksidatif dalam patologi berbagai penyakit, membuka potensi untuk pengembangan strategi pencegahan dan penanganan yang lebih efektif.

Kata Kunci: DNA, mutasi, malondialdehid, reactive oxygen spesies, stres oksidatif

Malondialdehyde (MDA) as a Marker of Oxidative Stress in Various Diseases

Abstract

Oxidative Stress is a condition of imbalance between free radicals and antioxidants in the body. This can be caused by the excessive production of reactive oxygen species (ROS) or reactive nitrogen species (RNS), which can damage biomolecules such as lipids, proteins, and nucleic acids. Various factors, including environmental elements like UV rays, radiation, pollutants, smoking, heavy metals, and exposure to drugs, can trigger this condition. Malondialdehyde (MDA) serves as a stable and accurate biomarker of oxidative stress and can indicate the oxidation processes within cell membranes. Elevated concentrations of MDA are associated with pathological conditions and can lead to damage to blood vessel walls, the development of heart diseases, changes in cell membrane properties, and DNA mutations, contributing to the formation of cancer and genetic diseases. Numerous studies have shown significantly different MDA levels between healthy individuals and those with specific diseases, and MDA values correlate with the severity of various illnesses. Understanding the mechanisms of oxidative stress and measuring biomarkers like MDA provide crucial insights into the role of oxidative stress in the pathology of diverse diseases, opening avenues for the development of more effective prevention and treatment strategies.

Keywords: DNA, mutation, malondialdehyde, oxidative stress, reactive oxygen species

Korespondensi: Alief Gusnirwan Sulaiman., alamat Jl. Kopi No. 17A Kel. Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp 082211642116, e-mail: gusnirwansulaiman@gmail.com

Pendahuluan

Stres Oksidatif merupakan suatu keadaan ketika terjadinya ketidakseimbangan antara oksidan atau radikal bebas dan antioksidan.¹ Stres oksidatif terjadi ketika produksi berlebih reaktif nitrogen spesies (RNS) atau reaktif oksigen spesies (ROS), yang dapat bereaksi dengan biomolekul lain, seperti lipid, untuk menghasilkan senyawa berbeda termasuk Malondialdehyde (MDA).² Stres oksidatif menyebabkan gangguan kontrol redoks dan/atau kerusakan molekuler. Hal ini

dapat dipicu oleh dua kondisi umum yaitu jumlah antioksidan yang sedikit dan atau produksi radikal bebas berlebih.³

Stres oksidatif menjadi suatu fenomena yang terjadi akibat akumulasi ROS dalam sel dan jaringan. Reactive oxygen spesies dihasilkan sebagai produk sampingan dari metabolisme oksigen dan pada dasarnya bergantung pada reaksi enzimatik serta non enzimatik. Selain itu, stress lingkungan misalnya sinar UV, radiasi pengion, polutan, merokok, logam berat dan

xenobiotic (misalnya obat antiblastic) memberikan kontribusi besar dalam peningkatan produksi ROS. Ketidakseimbangan produksi ROS menyebabkan kerusakan sel yang dimulai dari struktur seluler penting seperti protein, lipid dan asam nukleat hingga kerusakan di tingkat organ.⁴

Dalam melindungi sel dan organel terhadap bahaya stress oksidatif, tubuh memiliki sistem pertahanan untuk menetralkan atau mengkatalis ROS dan memperbaiki kerusakan akibat ROS. Tubuh menghasilkan pertahanan berupa antioksidan endogen dalam bentuk superoksida dismutase (SOD), Katalase (CAT), Glutathione Peroksidase (GPx), dan Glutathione (GSH).^{5,6}

Dalam terjadinya stress oksidatif secara akut dalam berbagai penelitian salah satunya penelitian fagundes, 2016 didapatkan hasil kadar SOD, CAT, GPx, dan GSH yang cenderung menurun dan memiliki kaitan erat dalam fungsinya menangkal radikal bebas sehingga antioksidan endogen ini dapat menjadi gambaran terjadinya atau marker dari stress oksidatif.⁷

Selain itu, Ghezzi P dalam Sies, 2020 mengklasifikasikan biomarkers yang memiliki kaitan dengan stress oksidatif menjadi 5 tipe. Pertama, Tipe 0 melibatkan pengukuran langsung terhadap molekul Reactive Oxygen Species (ROS), seperti H₂O₂ dalam tubuh. Kedua, Tipe 1 mencakup Karbonil Protein seperti MDA, HNE, Isoprostan, oxLDL, dan 8-oxo-dG. Ketiga, Tipe 2 melibatkan HOCl dan biomarkers seperti asam urat dan alantonin. Keempat, Tipe 3 mencakup enzim antioksidan seperti SOD, CAT, GPX, PON1, NOX, XO, DUOX, serta vitamin dan bilirubin seperti Vit E, Vit C, dan Bilirubin. Terakhir, Tipe 4 melibatkan faktor genetik dan mutasi sebagai biomarkers terkait stress oksidatif.³

Malondialdehid (MDA) merupakan salah satu biomarker dari stress oksidatif yang termasuk dalam tipe 1. Konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan proses oksidasi dalam membrane sel. Senyawa ini merupakan senyawa toksik yang dihasilkan dari proses peroksidasi lemak akibat aktivitas radikal bebas dalam tubuh MDA merupakan produk sekunder dari reaksi lipoperoksidasi. Dalam berbagai penelitian MDA telah menunjukkan bahwa

senyawa ini menjadi senyawa yang bersifat stabil dan akurat serta telah membantu menjelaskan peranan stress oksidatif pada berbagai penyakit.^{3, 8, 9, 10}

Kondisi MDA secara berlebihan memiliki kaitan dengan kondisi patologis dan senyawa ini dihasilkan oleh dekomposisi asam arakidonat dan PUFA yang lebih besar. MDA yang berlebihan dibuktikan dalam perannya menjadi faktor dalam mekanisme kerusakan dinding pembuluh darah dan perkembangan penyakit jantung yang didasari oleh agresifitas MDA yang tidak hanya dapat memodifikasi apoprotein LDL dan protein lainnya, tetapi juga mengubah sifat membran sel, termasuk biomembran endoteliosit. Selain itu MDA dikatakan toksik karena senyawa ini dapat bereaksi secara fisiologis dengan berbagai nukleosida yang memberikan kontribusi penting dalam kerusakan dan Mutasi DNA. Perubahan DNA yang diinduksikan MDA ini dapat memberikan pengaruh signifikan terhadap terbentuknya kanker dan penyakit genetik lainnya.^{10,11}

Isi

Mekanisme stress oksidatif diinisiasi oleh ROS yang dapat diproduksi lewat metabolisme tubuh melalui aktivitas mitokondria baik secara fisiologis ataupun patologis. Radikal Superoksida O⁻ dibentuk dalam respirasi sel oleh enzim lipoksigenase (LOX) dan Siklooksigenase (COX) selama metabolisme. Selain itu, produksi ROS bergantung pada reaksi enzimatik dan non enzimatik. Reaksi Enzimatik menghasilkan produk ROS dari reaksi yang terlibat dalam rantai pernapasan, sintesis prostaglandin, fagositosis dan sistem sitokrom P450, misalnya radikal superoksida dihasilkan dari reaksi metabolisme dengan enzim NADPH Oksidase, Xantin Oksidase dan Peroksidase. Secara non enzimatik, produksi radikal bebas terjadi ketika Oksigen (O₂) bereaksi dengan senyawa organik atau ketika terjadi kerusakan sel akibat radiasi.⁴

Radikal Bebas dihasilkan dari sumber endogen dan eksogen. Aktivasi sel inflamasi, iskemia, infeksi, kanker, olahraga yang berlebihan, tekanan mental dan penuaan bertanggung jawab atas produksi radikal bebas endogen. Secara Eksogen produksi radikal bebas dihasilkan oleh paparan polutan lingkungan, logam berat (Cd, Hg, Pb, Fe, dan As),

Obat-obatan tertentu (Siklosporin, tacrolimus, gentamisin dan bleomisin), pelarut kimia, pemasakan (daging asap, minyak jelantah, lemak), asap rokok, dan radiasi. Senyawa eksogen yang masuk akan terdegradasi atau dimetabolisme, dan radikal bebas dihasilkan sebagai produk sampingan.⁴

Dalam penelitian Adytia dkk, 2014 dan Prayitno dkk, 2018 membuktikan bahwa paparan asam rokok memberikan pengaruh terhadap peningkatan kadar MDA pada hewan coba. Radikal bebas dari asap rokok mengakibatkan terbentuknya proses peroksidasi lipid atau asam lemak tak jenuh membrane sel dan berdampak pada peningkatan stress oksidatif. Berdasarkan Omar dan Wasan dalam Adytia dkk, 2014, merokok dapat meningkatkan kadar MDA secara signifikan pada perokok pasif dan perokok aktif baik pada hewan coba maupun manusia. Hal ini ditunjukkan pada kadar MDA yang meningkat secara signifikan pada tikus yang diberikan paparan asap rokok dengan nilai $13,743 \pm 2,839$ ppm dan $1504,6 \pm 36,0$ ng/mL. Nilai tersebut mampu menggambarkan kerusakan yang terjadi akibat reaksi radikal bebas dalam tubuh serta rantai kerusakan yang terbentuk akibat paparan asap rokok.^{12, 13}

Selain itu, Fagundes, 2016 dalam penelitiannya mengatakan bahwa alkohol yang diminum secara berlebih mampu memberikan peningkatan kadar MDA pada organ kelenjar parotid dan submandibularis hewan coba. Hal ini dikaitkan dengan terjadinya ketidak seimbangan produksi radikal bebas yang mengarah ke stress oksidatif. Tingkat MDA yang lebih tinggi menandakan terjadinya proses oksidasi pada lipid akibat konsumsi alkohol.⁷

Olahraga berlebih juga mampu meningkatkan terjadinya stress oksidatif yang berdampak pada peningkatan MDA dalam tubuh. Pada dasarnya, saat berolahraga terjadi peningkatan aktifitas mitokondria akibat adanya alur metabolisme yang tinggi. Aktifitas mitokondria memberikan hasil sampingan berupa radikal bebas sehingga dengan semakin tinggi intensitas olahraga maka makin tinggi pula aktifitas mitokondria dan hasil sampingannya berupa radikal bebas. Hal ini dijelaskan dalam Wang, *et. al*, 2021 bahwa olahraga akut mampu meningkatkan produksi ROS secara berlebih yang disebabkan oleh peningkatan konsumsi oksigen

yang cepat dan akan menghasilkan banyak radikal bebas selama olahraga berat dan olahraga yang melelahkan dengan intensitas tinggi dapat menyebabkan peningkatan kandungan malondialdehyde (MDA) yang signifikan dan MDA secara obyektif dapat mencerminkan tingkat radikal bebas dalam tubuh.^{9, 14}

Malondialdehyde (MDA) menjadi senyawa yang stabil dan akurat sebagai marker stress oksidatif yang bertanggung jawab terhadap tanda patologis yang muncul pada berbagai penyakit. Pizzino *et al* mengatakan bahwa stress oksidatif harus dianggap sebagai penyebab primer atau sekunder dari berbagai penyakit kardiovaskuler dan berdasarkan penelitian *in vivo* maupun *ex vivo* memberikan bukti yang mendukung peran stress oksidatif pada aterosklerosis, iskemia hipertensi, kardiomiopati, hipertrofi jantung dan gagal jantung kongestif.⁴ Hal ini dibuktikan Dalam penelitian Verma *et. Al*, yang membandingkan kadar MDA pada pasien hipertensi dan pasien normal membuktikan bahwa pada pasien-pasien yang memiliki penyakit hipertensi memiliki kadar MDA yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan pasien normal.¹⁵

Selain itu, pada perkembangan sel *Colorectal cancer* (CRC) dalam penelitian Rašić *et. Al*, 2018 menggunakan MDA sebagai produk peroksidasi lipid yang menjadi indikator aktivitas oksidatif yang dipantau selama perkembangan CRC. Didapatkan hasil bahwa konsentrasi MDA meningkat selama perkembangan penyakit ganas usus besar jika dibandingkan dengan pasien sehat.¹⁶

Penyakit neurodegenerative seperti Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinson (PD), Alzheimer dan Huntington disease memiliki kaitan terhadap peningkatan produksi ROS dan aktivitasnya dengan mekanisme pertahanan antioksidan yang tidak mencukupi.¹⁷ Menurut Christen Y dalam Pizzino, 2017 menyatakan bahwa kerusakan oksidatif memainkan peran penting terhadap hilangnya neurin dan perkembangan menjadi demensia, β -amiloid menjadi suatu peptida beracun yang sering ditemukan di otak pasien demensia alzheimer diproduksi oleh aksi radikal bebas dan diketahui setidaknya bertanggung jawab atas degenerasi saraf.⁴ Selain itu, stress oksidatif memainkan peran penting pula dalam penyakit stroke

iskemik. Dalam penelitian Lorente et al menggunakan MDA sebagai marker stres oksidatif pada pasien stroke iskemik arteri cerebral media dan didapatkan hasil bahwa pada pasien stroke iskemik arteri media cerebral memiliki kadar MDA yang lebih tinggi dan memiliki perbedaan yang signifikan jika dibandingkan subjek yang sehat.¹⁸

Selain itu, dalam berbagai penyakit kulit salah satunya dermatitis atopi yang diduga memiliki kaitan dengan stress oksidatif. Peningkatan radikal bebas dalam waktu yang lama memiliki kemungkinan terjadinya ketidak seimbangan mekanisme pertahanan antioksidan pada kulit serta memberikan efek pada gangguan kulit salah satunya dermatitis.⁸ Dalam penelitian Ayuningati et. Al (2018) menggunakan MDA sebagai marker terjadinya stress oksidatif yang menjadi salah satu etiologi terjadinya dermatitis atopi dan didapatkan hasil bahwa kadar MDA plasma pada pasien dermatitis atopi lebih tinggi dan memiliki perbedaan yang signifikan pada pasien non dermatitis atopik.¹⁹

Ringkasan

Stress oksidatif terjadi ketika terdapat ketidakseimbangan antara radikal bebas atau oksidan dan antioksidan dalam tubuh. Hal ini disebabkan oleh produksi berlebih reaktif nitrogen spesies (RNS) atau reaktif oksigen spesies (ROS), yang dapat merusak biomolekul seperti lipid dan menghasilkan senyawa sekunder berupa Malondialdehyde (MDA). Faktor-faktor seperti kurangnya antioksidan, produksi radikal bebas berlebih, dan paparan lingkungan seperti sinar UV, radiasi, polutan, merokok, logam berat, dan obat-obatan, dapat memicu stress oksidatif.

Pada dasarnya, tubuh memiliki sistem pertahanan berupa antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathione peroksidase (GPx), dan glutathione (GSH), untuk menangkal dan memperbaiki kerusakan akibat stress oksidatif. Penelitian menunjukkan bahwa kadar antioksidan endogen cenderung menurun saat terjadi stress oksidatif. Hal ini tentunya dapat menjadi biomarker stress oksidatif selain MDA.

Malondialdehyde (MDA) adalah salah satu biomarker stress oksidatif yang stabil. Tingginya

konsentrasi MDA menandakan proses oksidasi pada membrane sel dan dapat memicu kerusakan pembuluh darah, penyakit jantung, perubahan sifat membran sel, dan bahkan mutasi DNA, berkontribusi pada pembentukan kanker dan penyakit genetik.

Stress oksidatif dapat terjadi lewat produksi ROS dari metabolisme tubuh, baik secara fisiologis maupun patologis. Sumber radikal bebas dapat berasal dari faktor endogen seperti inflamasi, iskemia, dan kanker, serta faktor eksogen seperti paparan polutan lingkungan, logam berat, obat-obatan, merokok, dan radiasi.

Paparan asap rokok, konsumsi alkohol berlebih, dan olahraga intens dapat meningkatkan stress oksidatif dengan menghasilkan radikal bebas. Penelitian menunjukkan bahwa paparan asap rokok dan alkohol dapat meningkatkan kadar MDA pada hewan coba, sementara olahraga berlebih dalam jangka waktu tertentu juga dapat meningkatkan stress oksidatif.

MDA digunakan sebagai marker stress oksidatif pada berbagai penyakit seperti penyakit kardiovaskular, colorectal cancer, penyakit neurodegeneratif (ALS, Parkinson, Alzheimer, Huntington), stroke iskemik, dan dermatitis atopi. Kadar MDA yang tinggi terkait dengan perubahan patologis dan degeneratif pada organ dan jaringan tubuh.

Simpulan

Kondisi stres oksidatif terbentuk akibat ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh. Radikal bebas dalam tubuh berperan dalam perkembangan dalam proses patologis dan degenerative berbagai penyakit kardiovaskuler, neurologis, kulit, hingga perkembangan kanker. Malondialdehid menjadi senyawa yang stabil dan akurat serta merupakan produk sekunder dari reaksi antara radikal bebas dengan lipid mampu menjadi biomarker dari stres oksidatif yang terbentuk akibat paparan endogen atau eksogen pada berbagai penyakit. Berbagai penelitian telah menunjukkan kadar MDA yang berbeda signifikan dibandingkan kontrol antara pasien sehat dan pasien dengan penyakit tertentu dan nilai MDA berjalan beriringan dengan derajat keparahan penyakit-penyakit tersebut.

Daftar Pustaka

1. Puspitasari ML, Wulansari TV, Widyaningsih TD, Mahar J. Aktivitas Antioksidan Suplemen Herbal Daun Sirsak (*Annona muricata* L) dan Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L) Kajian Pustaka. *Pangan Dan Agroindustri*. 2016; 4(1):283–90.
2. Caldiroli A, Auxilia AM, Capuzzi E, Clerici M, Buoli M. Malondialdehyde and bipolar disorder: A short comprehensive review of available literature. *J Affect Disorders*. 2020; 274: 31–7.
3. Sies H. Oxidative stress: Concept and some practical aspects. *Antioxidants*. 2020; 9(9):1–6.
4. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, *et al.* Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017: 8416763
5. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, *et al.* Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxidants Redox Signal*. 2015; 23(14):1144–70.
6. Murakami Y, Nakabeppu Y, Sonoda KH. Oxidative stress and microglial response in retinitis pigmentosa. *International Journal of Molecular Sci*. 2015; 21(19):1–16.
7. Fagundes NCF, Fernandes LMP, Paraense RSDO, De Farias-Junior PMA, Teixeira FB, Alves SM, *et al.* Binge Drinking of Ethanol during Adolescence Induces Oxidative Damage and Morphological Changes in Salivary Glands of Female Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2016: 7323627
8. Muliando N. Malondialdehid sebagai Penanda Stres Oksidatif pada Berbagai Penyakit Kulit. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2020; 47(1):39–44.
9. Mushab M, Hairrudin H, Abrori C. Perbandingan Peningkatan Kadar Malondialdehid (MDA) Serum setelah Olahraga Pagi dan Malam Hari pada Orang Tidak Terlatih. *J Kesehatan Andalas*. 2020; 9(2):211.
10. Lankin VZ, Tikhaze AK, Melkumyants AM. Malondialdehyde as an Important Key Factor of Molecular Mechanisms of Vascular Wall Damage under Heart Diseases Development. *International Journal of Molecular Sci*. 2023;24(1).
11. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014
12. Prayitno SA, Kusnadi J, Murtini ES. Pengaruh Ekstrak Etanol 90% Daun Sirih Merah terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan Superoksida Dismutase (SOD) Mencit Tikus yang Dipapar Asap Rokok. *Journal of Chemistry*. 2015; 6(1):1–9.
13. Adyitia A, Untari EK, Wahdaningsih S. Efek Ekstrak Etanol Daun *Premna cordifolia* terhadap Malondialdehid Tikus yang Dipapar Asap Rokok. *Pharm Sci Res*. 2014;1(2):104–15.
14. Wang F, Wang X, Liu Y, Zhang Z. Effects of Exercise-Induced ROS on the Pathophysiological Functions of Skeletal Muscle. *Oxid Med Cell Longev*. 2021:3846122.
15. Verma MK, Jaiswal A, Sharma P, Kumar P, Singh AN. Oxidative stress and biomarker of TNF- α , MDA and FRAP in hypertension. *J Med Life*; 2019; (3):253–9.
16. Rašić I, Rašić A, Akšamija G, Radović S. The relationship between serum level of malondialdehyde and progression of colorectal cancer. *Acta Clin Croat* 2018; 57(3):411–6.
17. Niedzielska E, Smaga I, Gawlik M, Moniczewski A, Stankowicz P, Pera J, *et al.* Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol*. 2016; 53(6):4094–125.
18. Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, Ramos L, Argueso M, Solé-Violán J, *et al.* Serum malondialdehyde levels in patients with malignant middle cerebral artery infarction are associated with mortality. *PLoS One*. 2015; 10(5):1–9.
19. Ayuningati LK, Murtiastutik D, Hoetomo M. Perbedaan kadar malondialdehid (MDA) pada pasien dermatitis atopik dan nondermatitis atopik. *Period Dermatology Venereol*. 2018; 30(1):58–65.