

## MALONDIALDEHYDE (MDA)

NOVRINA SITUMORANG<sup>1</sup>, ZULHAM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

<sup>2</sup>DEPARTEMEN HISTOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS  
SUMATERA UTARA

e-mail: [novrinasisitumorang@gmail.com](mailto:novrinasisitumorang@gmail.com)

DOI : <https://doi.org/10.35451/jkf.v2i2.338>

### Abstract

*Malondialdehyde (MDA) is the end product of fat peroxidation due to the breakdown of fatty acid chains which are compounds that toxic to cells. Fat peroxidation is caused by body fat bound to free radicals such as hydroxyl radicals, superoxide anion radicals, and hydrogen peroxide, which are compounds or atoms that have unpaired electrons in their outer orbitals so that they are very reactive to cells or surrounding cell components including lipids. As a result of the lipid peroxidation reaction which is continuous which can cause various diseases and accelerate the aging process, because malondialdehyde causes cell damage. The aging process is the weakening of cells and organs as a whole starting from adulthood slowly and progressing quickly after the age of 50 years, marked by the body begins to ache and wrinkled skin. Naturally, the aging process will occur in every human being, but the process is different, some are fast (the process of premature aging) and some are slow (ageless). Although the aging process occurs for several reasons, free radicals such as melondialdehyde also contribute to accelerating the aging process. Efforts to slow down premature aging due to free radicals, namely antioxidants. As an active ingredient, antioxidants are used to protect skin from oxidation damage and prevent premature aging.*

**Keywords:** *malondialdehyde, aging, oxidant.*

### 1. PENDAHULUAN

Penuaan merupakan proses fisiologis yang ditandai dengan hilangnya integritas fisiologis secara progresif yang menyebabkan terjadinya gangguan fungsi organ tubuh yang mengakibatkan penurunan kualitas hidup (Blasco *et al.*, 2013). Ada beberapa faktor yang mempercepat terjadinya penuaan diantaranya usia, gaya hidup yang tidak sehat dan stress oksidatif, peroksidasi lipid dan

kerusakan mitokondria (Sadigh-Eteghad *et al.*, 2017).

Malondialdehyde (MDA) adalah senyawa dialdehyde yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid dalam tubuh, melalui proses enzimatis atau non enzimatis. Konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel tubuh manusia memiliki suatu system antioksidan yang terorganisir, baik antioksidan enzimatis maupun

antioksidan nonenzimatik yang bekerja secara sinergis, disamping itu kadar MDA yang tinggi menjadi tanda dari adanya penuaan (Gil *et al.*, 2002)

Antioksidan melindungi sel tubuh terhadap kerusakan oksidatif dan dapat mencegah produksi dari produk-produk oksidatif. Ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan, yaitu jika produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) melebihi kapasitas antioksidan, berpotensi menyebabkan kerusakan, yang disebut dengan stres oksidatif. Di antara *biomarker* (penanda) stres oksidatif yang paling sering digunakan sebagai parameter laboratorium adalah malondialdehide. MDA dapat dijumpai di plasma, serum dan urin. Peroksidasi lipid dan kerusakan seluler merupakan indikasi terjadinya stress oksidatif. Pada kondisi kadar MDA yang turun biasanya disertai dengan peningkatan kadar antioksidan (Ames, Shigenaga and Hagen, 1993).

Radikal bebas adalah salah satu unsur yang mempercepat proses penuaan, bersifat sangat reaktif, dan cenderung bereaksi dengan molekul-molekul lain terutama lipid membran sel, protein, dan DNA. Sebagai produk rutin dalam proses metabolisme sel, radikal bebas bersifat tidak stabil karena satu atau lebih elektron dalam orbit terluarnya tidak berpasangan (Wahdaningsih, Setyowati and Subagyo, 2011).

Faktor penyebab penuaan dini meliputi faktor internal dan eksternal. Faktor internal terdiri dari faktor genetik, hormon, stress dan ras. Faktor internal tidak bisa dihindari karena ia berlangsung secara alamiah pada manusia. Faktor eksternal antara lain adalah sinar matahari, merokok, mengkonsumsi minuman alkohol

berlebihan, pola makan yang buruk, dan radikal bebas (Sgarbieri, Teresa and Pacheco, 2017).

Penuaan dapat terjadi pada berbagai organ tubuh. Organ tubuh yang paling sering mengalami penuaan adalah kulit. Kulit dapat mengalami penuaan baik secara intrinsik maupun secara ekstrinsik, namun yang terjadi pada umumnya adalah kombinasi dari keduanya (Ahmad, 2017).

Organ lain yang sering kali mengalami penuaan adalah otak. Manifestasi penuaan otak adalah terjadinya defisit perilaku seperti kecemasan dan gangguan fungsi kognitif. Kerusakan pada hipokampus dapat mengakibatkan amnesia anterograde, yaitu hilangnya kemampuan untuk menerima ingatan baru, meskipun ingatan yang sudah ada tetap aman. Hipokampus sangat sensitif terhadap menurunnya kadar oksigen dalam tubuh. Dengan berkurangnya kadar oksigen dalam waktu yang sama (hipoksia), meskipun tidak fatal akan tetap menghasilkan kerusakan bagian tertentu pada hipokampus (Kusyariadi, 2016)

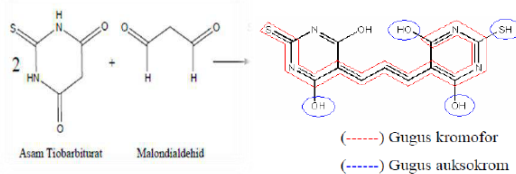
## 2. TINJAUAN PUSTAKA

### a. Malondialdehyde (MDA)

Malondialdehyde banyak didapatkan dalam sirkulasi dan merupakan hasil akhir dari peroksidasi lemak akibat terputusnya rantai asam lemak dan menjadi senyawa toksik bagi sel. MDA ini diproduksi secara konstan sesuai dengan proporsi peroksidasi lipid yang terjadi (Siswonoto, 2008). Pengukuran radikal bebas secara langsung sangat sulit dilakukan karena radikal bebas tidak menetap lama, waktu paruhnya pendek, dan segera hilang dalam hitungan detik. Substansi yang sudah

dikenal dan banyak dipakai sebagai petanda biologis peroksidasi lipid dan stres oksidatif adalah MDA. Senyawa ini pertama kali digunakan pada tahun 1950 sebagai petanda kerusakan pada makanan. Saat ini MDA sering digunakan sebagai petanda stres oksidatif khususnya pada berbagai keadaan klinis yang berkaitan dengan proses peroksidasi lipid (Anggraeni, Setyaningrum and Listiawan, 2017).

Gambar 1 Struktur malondialdehid



Malondialdehid menghambat *brain mitochondrial complex I, II, dan V*. Penghambatan ini menyebabkan destabilisasi membran potensial mitokondria yang berperan dalam terjadinya kekurangan 47 cadangan energi seluler. MDA juga menghambat *pyruvate dehydrogenase (PDH)* mitokondria otak dan *ketoglutarate dehydrogenase (KGDH)* dengan pembentukan langsung dengan kelompok sulfhydryl pada asam lemak yang ada pada kompleks enzim tersebut. Enzim ini sangat vital dalam siklus Krebs dan reaksi oksidasi fosforilasi dengan mengatur penurunan  $\text{NAD}^+$  menjadi  $\text{NADH}$ . Penelitian pada hipokampus tikus menunjukkan MDA sangat toksik pada sel. MDA bereaksi dengan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase membrane plasma menyebabkan depolarisasi membrane, terbukanya *voltage gate channel*,  $\text{Ca}^{2+}$  akan masuk ke sitosol dan mengaktifkan kaskade apoptosis. Di tingkat neuron kortikal MDA dapat mengaktifkan *phospo-p53* dan *cyclins*

*D1 dan D3* yang hasil akhirnya juga akan mengaktifkan *effector protease caspase 3*. Semakin banyaknya apoptosis sel neuron di otak oleh MDA maka risiko gangguan kognitif akan semakin tinggi (Long *et al.*, 2009; Antara, 2018).

Stress oksidatif menyebabkan terjadinya disfungsi mitokondria sehingga menimbulkan kekurangan energi seluler, akumulasi mediator sitotoksik, dan kerusakan seluler. Otak sangat rentan terhadap kerusakan yang diakibatkan oleh stress oksidatif melalui ROS. Sel glia memerlukan lebih banyak oksigen dan glukosa agar memasok suplai ATP yang diperlukan dalam menjaga fungsi otak yang normal sehingga sangat rentan terhadap overload oksigen dan timbulnya ROS. Neuron sangat sensitif terhadap ROS, karena komposisi biokimia dari neuron terdiri dari asam lemak yang tinggi sehingga rentan terjadi peroksidasi lemak dan modifikasi oksidatif. Ikatan ganda dari asam lemak tak jenuh merupakan target dari radikal bebas sehingga timbul kaskade kerusakan asam lemak disekitarnya. Membran lipid mengalami oksidasi menghasilkan MDA dan *4 hydroxynonenal (4-HNE)* yang toksik terhadap neuron (Butterfield *et al.*, 2009; Antara, 2018).

Kadar MDA dapat diukur dengan beberapa cara, yaitu dengan cara tes *thiobarbituric-reactive substance (TBARS)*, dimana metode pengukuran TBA ini dapat dilakukan dengan metode kolorimetri, dan metode fluoresens. Metode pengukuran MDA yang lain adalah HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) yang merupakan metode pengukuran kadar MDA serum yang paling sensitive dan spesifik (Arkhaesi, 2008).

## **b. Penuaan**

Penuaan merupakan perubahan fisiologis yang tidak dapat dihindari dan terjadi pada semua organisme. Pada penuaan terjadi disfungsi bertahap semua organ yang terjadi pada manusia, tumbuhan, hewan, dan juga organisme bersel satu. Proses fisiologis yang terjadi pada penuaan adalah berkurangnya jumlah sel jaringan, menurunnya laju metabolisme, juga meningkatnya kejadian penyakit. Penuaan juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan, seperti stress, olahraga berlebihan, merokok, dan adanya radiasi sinar ultraviolet (Pangkahila, 2013).

Kulit merupakan organ tubuh yang paling luas. Penuaan dapat terjadi dikulit dan merupakan organ yang langsung terlihat apabila terjadi penuaan, untuk itu orang akan menghabiskan banyak uang untuk melakukan perawatan terhadap kulit agar penuaan dapat dicegah dan tidak terlihat dari luar (Zhang *et al.*, 2018).

Stres oksidatif merupakan kondisi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan, ketidakmampuan dalam pengaturan reaksi oksidasi-reduksi atau redoks yang terjadi didalam sel bertanggung jawab terhadap rusaknya keseimbangan secara oksidatif didalam sel, hal ini lah yang mendasari terjadinya proses penuaan. Penuaan akan terjadi bila secara terus menerus sel dirusak oleh radikal bebas yang menumpuk. Hal ini mengakibatkan munculnya berbagai penyakit degeneratif seperti kanker, katarak, penyakit jantung, penurunan system imun dan gangguan kognitif (Ames, Shigenaga and Hagen, 1993).

Ada banyak teori yang menjelaskan tentang penuaan, tetapi teori radikal bebas lebih diterima secara luas sebagai reaksi kimia utama

proses penuaan. Harman (1950) berpendapat bahwa faktor genetik dan lingkungan mempengaruhi proses penuaan, di mana akumulasi oksigen endogen radikal yang dihasilkan oleh sel menjadi penyebab penuaan dan kematian semua makhluk hidup. Teori ini direvisi pada tahun 1972 ketika ditemukan bahwa mitokondria memiliki peran dalam inisiasi reaksi radikal bebas yang berkaitan dengan proses penuaan. Selain menyampaikan radikal bebas sebagai reaksi utama proses penuaan, teori ini juga mengemukakan bahwa usia hidup ditentukan oleh tingkat kerusakan mitokondria oleh radikal bebas. Peningkatan stres oksidatif-terkait usia terjadi akibat ketidakseimbangan produksi radikal bebas dan antioksidan (Gladyshev, 2013).

Mekanisme terjadinya kerusakan sel oleh radikal bebas yaitu terjadinya peroksidasi lipid tidak jenuh yang memiliki ikatan rangkap yang diselingi oleh metilen pada komponen fosfolipid membran sel. Reaksi perioksidasi adalah reaksi berantai yang menghasilkan kembali radikal bebas, sehingga terjadi reaksi peroksidasi asam lemak tidak jenuh pada fosfolipid membran sel berikutnya. Akibatnya permeabilitas lipid membran sel akan menurun. Penurunan ini akan menyebabkan terjadinya penurunan pengikatan insulin oleh reseptor insulin, serta penurunan aktivitas enzim  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase sehingga akan memicu penurunan sistem transpor aktif glukosa dan asam amino serta peningkatan kadar insulin plasma. Akibatnya terjadi penurunan kecepatan produksi energi sel dan biosintesis makromolekul sel (Salminen, Kaarniranta and Kauppinen, 2013).

Ciri-ciri penuaan dapat dilihat pada berbagai organ tubuh diantaranya:

pada kulit terlihat kering, penurunan elastisitas kulit, peningkatan pigmentasi, pelebaran pori-pori kulit. Pada orofaring terjadi penurunan produksi saliva akibatnya faring terasa kering, gangguan motilitas esofagus, gangguan waktu pengosongan lambung. Pada jantung terjadi penurunan kapasitas vital jantung. Pada saluran pencernaan terjadi gangguan motilitas saluran cerna, obstipasi. Terjadi penurunan produksi urin, gangguan fungsi kognitif dan penurunan ingatan (Sgarbieri, Teresa and Pacheco, 2017).

### c. Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan suatu molekul yang tidak stabil dimana atom pada orbit terluarnya memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Elektron yang tidak berpasangan tersebut menjadi tidak stabil. Untuk itu elektron ini akan mencari pasangan elektronnya yang berasal dari molekul lain, hal ini menyebabkan terjadinya kerusakan dari molekul yang elektronnya sudah diambil oleh electron radikal bebas tersebut. Radikal bebas disebut dengan ROS. Ada banyak jenis radikal bebas diantaranya adalah  $\text{OH}^-$ ,  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{ROO}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NO}^-$  dan  $\text{HOCl}$  (Kaira, 2010). Seluruh makhluk hidup menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS). Respirasi mitokondria melepaskan ROS dari rantai transpor elektron (*electron transport chain*, ETC). Sifat universal radikal bebas adalah oksidatif dan *superoxide dismutase* (SOD) berfungsi untuk menangkap anion superoksida ( $\text{O}_2^-$ ). Radikal bebas ini dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada DNA bahkan dapat menyebabkan rantai DNA terputus yang menyebabkan terjadinya gangguan pada pembelahan sel (Cadet and

Wagner, 2013). Asam lemak tak jenuh ganda yang merupakan komponen terpenting dari membrane sel sangat rentan terhadap radikal bebas. Bila radikal bebas tinggi, maka struktur dan fungsi membrane akan terganggu dan pada akhirnya akan mematikan sel. Kematian sel yang tinggi ini mendasari terjadinya proses penuaan (Liguori *et al.*, 2018) (Xu *et al.*, 2018).

Ikatan ganda dari asam lemak tak jenuh merupakan target dari radikal bebas sehingga timbul kaskade kerusakan asam lemak disekitarnya. Membrane lipid akan mengalami oksidasi menghasilkan malondialdehyde (MDA) dan 4 hydroxynonenal (4-HNE) yang toksik terhadap neuron (Butterfield *et al.*, 2009)(Antara, 2018).

Radikal bebas tidak menetap dalam waktu yang lama, waktu paruhnya pendek dan dapat menghilang dalam hitungan detik sehingga pengukuran kadar radikal bebas sangat sulit dilakukan. Berbagai substansi biologis dikembangkan sebagai petanda biologis (biomarker) stres oksidatif. Substansi yang sudah dikenal dan banyak dipakai sebagai petanda biologis peroksidasi lipid dan stres oksidatif adalah malondialdehyde. MDA banyak didapatkan dalam sirkulasi dan merupakan hasil akhir dari peroksidasi lemak akibat terputusnya rantai asam lemak yang menjadi senyawa yang bersifat toksik terhadap sel. MDA di produksi secara konstan sesuai dengan proporsi peroksidasi lipid yang terjadi (Siswonoto, 2008). Senyawa ini pertama kali digunakan pada tahun 1950 sebagai petanda kerusakan pada makanan. Saat ini MDA lebih sering digunakan dalam penelitian biomedis sebagai petanda stres oksidatif khususnya pada

berbagai keadaan klinis yang berkaitan dengan proses peroksidasi lipid. (Anggraeni, Setyaningrum and Listiawan, 2017).

Ketidakseimbangan antara oksidan dalam hal ini ROS dengan antioksidan akan menimbulkan stress oksidatif. Untuk itulah diperlukan antioksidan yang akan mengatasi oksidan. Antioksidan ada dua yaitu antioksidan endogen yaitu enzim antioksidan yaitu *glutathione peroxidase, catalase, and superoxidodismutase* (SOD). Antioksidan eksogen yaitu antioksidan yang berasal dari luar tubuh yaitu: vitamin, flavonoid, antosianin ini adalah antioksidan eksogen yang bersifat natural. *Butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluene dan gallates* adalah antioksidan external yang disintetis (Anuj *et al.*, 2016).

Pemberian antioksidan terbukti dapat menurunkan kadar MDA. Antioksidan dapat menurunkan MDA dengan cara langsung dan tidak langsung, secara langsung yaitu dengan cara menangkap ROS dan mekanisme tidak langsung dengan menginduksi enzim antioksidan, menghambat enzim prooksidan, dan menghasilkan enzim detoksifikasi fase II dan enzim antioksidan (Youn *et al.*, 2006).

### 3. KESIMPULAN

1. Malondialdehyde (MDA) merupakan zat oksidan atau radikal bebas sebagai hasil akhir dari peroksidasi lemak
2. Reaksi peroksidasi lipid yang terus menerus dapat mempercepat proses penuaan, karena malondialdehyde menyebabkan kerusakan sel.

3. Proses penuaan adalah melemahnya sel dan organ secara keseluruhan mulai sejak usia dewasa secara perlahan dan berlangsung cepat setelah usia 50 tahun
4. Upaya memperlambat penuaan dini akibat radikal bebas yaitu antioksidan yang berguna untuk melindungi kulit dari kerusakan akibat oksidasi dan mencegah penuaan dini

### DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, D. (2017) 'Penuaan Kulit: Patofisiologi dan Manifestasi Klinis', *jurnal berkala ilmu kesehatan kulit dan kelamin*, 30, pp. 208-215.
- Ames, B. N., Shigenaga, M. K. and Hagen, T. M. (1993) 'Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging.', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(17), pp. 7915-7922.
- Anggraeni, S., Setyaningrum, T. and Listiawan, M. Y. (2017) 'Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) sebagai Petanda Stres Oksidatif pada Berbagai Derajat Akne Vulgaris', *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin*, 29(1), pp. 1-8.
- Antara, I. N. B. S. (2018) *Kadar malondialdehid serum tinggi meningkatkan faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV dengan haart*. Universitas Udayana.
- Anuj, Y. *et al.* (2016) 'Antioxidants and its functions in human body', *Research in Environment and Life Sciences*, 9(11), pp. 1328-1331.
- Arkhaesi, N. (2008) *Kadar Malondialdehid (MDA) serum sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum*.
- Blasco, M. A. *et al.* (2013) 'Review The Hallmarks of Aging', (Figure 1). doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

- Butterfield, D. *et al.* (2009) 'Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options', *Current neuropharmacology*, 7(1), pp. 65-74.
- Cadet, J. and Wagner, R. (2013) 'DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation', *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 5(2), pp. 1-18.
- Gil, P. *et al.* (2002) 'Malondialdehyde: A possible marker of ageing', *Gerontology*, 48(4), pp. 209-214. doi: 10.1159/000058352.
- Gladyshev, V. N. (2013) 'The Free Radical Theory of Aging Is Dead. Long Live the Damage Theory!', *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(4), pp. 727-731.
- Kaira, K. (2010) 'Menangkal Radikal Bebas dengan Antioksidan', *Saintek*, 2, pp. 183-187.
- Kusyariadi (2016) 'Elderly Memory Care Use Slow-Stroke Back Massage In Unit Technical', *NurseLine Journal*, 1(1), pp. 100-112.
- Liguori *et al.* (2018) 'Oxidative stress, aging, and diseases', *Clinical Interventions in Aging*, 13, pp. 757-772.
- Long, J. *et al.* (2009) 'Neuronal mitochondrial toxicity of malondialdehyde: Inhibitory effects on respiratory function and enzyme activities in rat brain mitochondria', *Neurochemical Research*, 34(4), pp. 786-794.
- Pangkahila, J. A. (2013) 'PENGATURAN POLA HIDUP DAN AKTIVITAS FISIK MENINGKATKAN UMUR HARAPAN HIDUP', *Sport and Fitness Journal*, 1(1), pp. 1-7.
- Sadigh-Eteghad, S. *et al.* (2017) 'D-galactose-induced brain ageing model: A systematic review and meta-analysis on cognitive outcomes and oxidative stress indices', *PLoS ONE*, 12(8), pp. 1-13.
- Salminen, A., Kaarniranta, K. and Kauppinen, A. (2013) 'Crosstalk between Oxidative Stress and SIRT1: Impact on the Aging Process', pp. 3834-3859.
- Sgarbieri, V. C., Teresa, M. and Pacheco, B. (2017) 'Healthy human aging: intrinsic and environmental factors', *Brazilian Journal Of Food Technology*, 20, pp. 1-23.
- Siswono, S. (2008) 'Hubungan Kadar Malondialdehid Plasma Stroke Iskemik Akut Correlation of Plasma Malondyaldehyde With Program Pasca Sarjana Program Pendidikan Dokter Spesialis I', pp. 1-116.
- Wahdaningsih, S., Setyowati, E. P. and Subagus, W. (2011) 'Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Dari Batang Pakis ( *Alsophila glauca* J . Sm )', *Majalah Obat Tradisional*, 16(3), pp. 156-160.
- Xu, H. *et al.* (2018) *Reactive Oxygen Species in Skin Repair, Regeneration, Aging, and Inflammation, Intechopen*.
- Youn, H. S. *et al.* (2006) 'Suppression of MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways of toll-like receptor by (-)-epigallocatechin-3-gallate, a polyphenol component of green tea', *Biochemical Pharmacology*, 72(7), pp. 850-859.
- Zhang *et al.* (2018) 'Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside', *Cell Transplantation*, 27(5), pp. 729-738.