



Malondialdehid sebagai Penanda Stres Oksidatif pada Berbagai Penyakit Kulit

Nurrachmat Mulianto

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Kulit merupakan sistem pertahanan pertama tubuh. Lapisan kulit menjadi pelindung organ dalam dari paparan luar baik kimia maupun berbagai polutan dan racun. Paparan tersebut akan menyebabkan kondisi kulit rentan terkena stres oksidatif. Kondisi stres oksidatif yang terus-menerus dapat menjadi faktor risiko atau memperparah penyakit kulit. Malondialdehid (MDA) merupakan produk sekunder peroksidasi lipid pada kondisi stres oksidatif. Berbagai laporan penelitian menunjukkan kadar malondialdehid berbeda signifikan pada beberapa penyakit kulit seperti akne vulgaris, dermatitis atopi, melasma, psoriasis, dan vitiligo jika dibandingkan kontrol. Nilai MDA juga berbanding lurus dengan derajat keparahan penyakit-penyakit kulit tersebut.

Kata kunci: Malondialdehid, penyakit kulit, stres oksidatif

ABSTRACT

Skin is the first defense system in the body. The skin layer provides protection from oxidative stress due to external chemical exposure and various pollutants and poisons. Persistent oxidative stress can be a risk factor for skin disorders. Malondialdehyde (MDA) is a secondary product of lipid peroxidation under oxidative stress. Various researches show that the level of malondialdehyde differs significantly in some skin diseases such as acne vulgaris, atopic dermatitis, melasma, psoriasis, and vitiligo as compared with controls. MDA value is also directly proportional to the severity of skin diseases. **Nurrachmat Mulianto. Malondialdehid as a Marker for Oxidative Stress in Various Skin Conditions**

Keywords: Malondialdehyde, oxidative stress, skin diseases

PENDAHULUAN

Kulit merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia, menjadi pembatas utama antara lingkungan luar dan tubuh, sehingga akan terus-menerus terpapar lingkungan kimia dan polutan fisik.¹ Berbagai racun polutan lingkungan atau metabolitnya secara langsung atau tidak langsung mendorong produksi berbagai oksidan reaktif yang juga dikenal sebagai *reactive oxygen species* (ROS).² Pembentukan ROS yang terus-menerus akan menyebabkan kondisi stres oksidatif. Stres oksidatif adalah keadaan ketidakseimbangan antara pro-oksidan dan antioksidan disebabkan oleh pembentukan ROS yang melebihi kemampuan sistem pertahanan antioksidan.³

Kulit menjadi target utama stres oksidatif karena spesies reaktif terus dihasilkan dalam keratinosit sebagai respons terhadap lingkungan dan agen endogen oksidan.

Aktivitas fisik dan stres psikologis juga dapat menimbulkan stres oksidatif pada kulit. Peningkatan kadar radikal bebas dapat mengganggu mekanisme pertahanan antioksidan kulit dan berkontribusi pada gangguan kulit.⁴

Malondialdehid (MDA) adalah senyawa dialdehid yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid dalam tubuh.⁴ Konsentrasi MDA tinggi menunjukkan proses oksidasi dalam membran sel.⁵ Kadar MDA eritrosit dan plasma telah digunakan sebagai *marker* kerusakan jaringan akibat radikal bebas *in vivo*.⁶ Sifat MDA yang lebih stabil secara kimiawi membuat senyawa ini lebih sering digunakan sebagai petanda stres oksidatif dibanding senyawa lain.⁷ Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa MDA merupakan komponen pengukuran peroksidasi lipid yang bersifat stabil dan akurat dan telah membantu menjelaskan peranan stres oksidatif pada

sejumlah penyakit termasuk penyakit kulit.⁴

Peran ROS telah diteliti pada kasus ekzema dan penyakit kulit lain.⁸ Penyakit kulit seperti akne,⁹ vitiligo,¹⁰ psoriasis,¹¹ dan melasma¹² mempunyai keterkaitan dengan kadar MDA tubuh. Berbagai penelitian juga menunjukkan hubungan antara peningkatan kadar MDA dan pasien dermatitis atopi (DA) dibandingkan kontrol.¹³

Mekanisme Keseimbangan dan Pertahanan Sel

Tubuh manusia memiliki sistem keseimbangan antioksidan yang terorganisir, baik antioksidan enzimatis maupun antioksidan non-enzimatis, yang bekerja sinergis. Antioksidan melindungi sel tubuh terhadap kerusakan oksidatif dan dapat mencegah produksi produk-produk oksidatif.¹⁴ Pada sistem pertahanan enzimatis, *glutathione peroxidase* (GPx), *catalase* (CAT), dan *superoxide dismutase* (SOD) memainkan

Alamat Korespondensi email: nurrachmatdv@gmail.com



peranan utama. Di sisi lain, sel dan plasma memiliki *free radical scavengers* non-enzimatik seperti asam askorbat (vitamin C), *alpha-tocopherol* (vitamin E), dan kelompok sulfhidril (Gambar 1).¹⁵

Reactive Oxygen Species (ROS)

Reactive Oxygen Species (ROS) adalah senyawa atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit luarnya. Adanya elektron tidak berpasangan menyebabkan senyawa tersebut sangat reaktif mencari pasangan, dengan cara menyerang dan mengikat elektron molekul di sekitarnya. Elektron yang terikat radikal bebas akan sangat berbahaya, karena ikatan bebas akan digunakan secara bersama-sama untuk dapat mengikat senyawa yang lain. Umumnya senyawa yang memiliki ikatan kovalen adalah biomakromolekul seperti lipid, protein, dan DNA. Yang paling rentan terhadap serangan radikal bebas adalah asam lemak tak jenuh. Senyawa radikal bebas dalam tubuh merusak asam lemak tak jenuh ganda pada membran sel, bahkan menyebabkan kerusakan sel.¹⁶

Jenis-jenis ROS:¹⁷

1. Radikal ion superoksida (O₂⁻).
2. Radikal Peroksil (•OOH).
3. Hidrogen Peroksida (H₂O₂).
4. Radikal Hidroksil (•OH).
5. Oksigen Singlet (O₂).

Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu keadaan ketidakseimbangan antara pro-oksidan dan antioksidan. Hal ini disebabkan oleh pembentukan ROS yang melebihi kemampuan sistem pertahanan antioksidan, atau menurun, atau menetapnya kemampuan antioksidan. Pada kondisi fisiologis, antioksidan sebagai sistem pertahanan tubuh dapat melindungi sel dan jaringan melawan ROS ini.¹⁶ Sebuah postulat 'Teori Radikal Bebas' menyatakan bahwa, dengan terakumulasinya kerusakan akibat radikal bebas dan stres oksidatif, sejumlah proses biokimia dan proses seluler mulai berjalan tidak normal.¹⁷

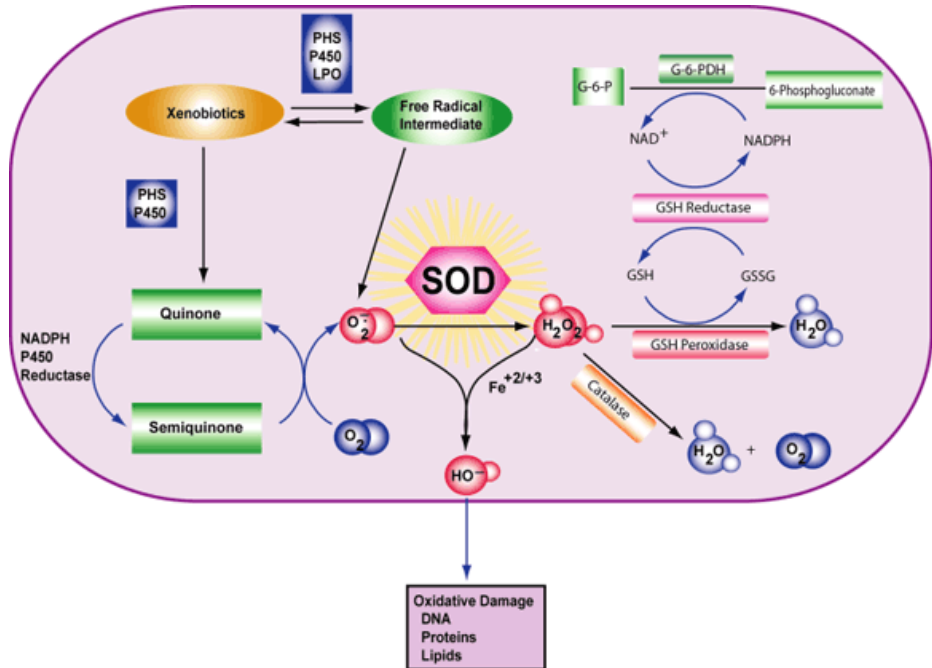
Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid merupakan proses ketika radikal bebas berinteraksi dengan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) membran sel dan lipoprotein plasma. Peningkatan produksi radikal bebas akan meningkatkan peroksidasi lipid. Proses ini dapat berlangsung terus-menerus, menyebabkan terbentuknya

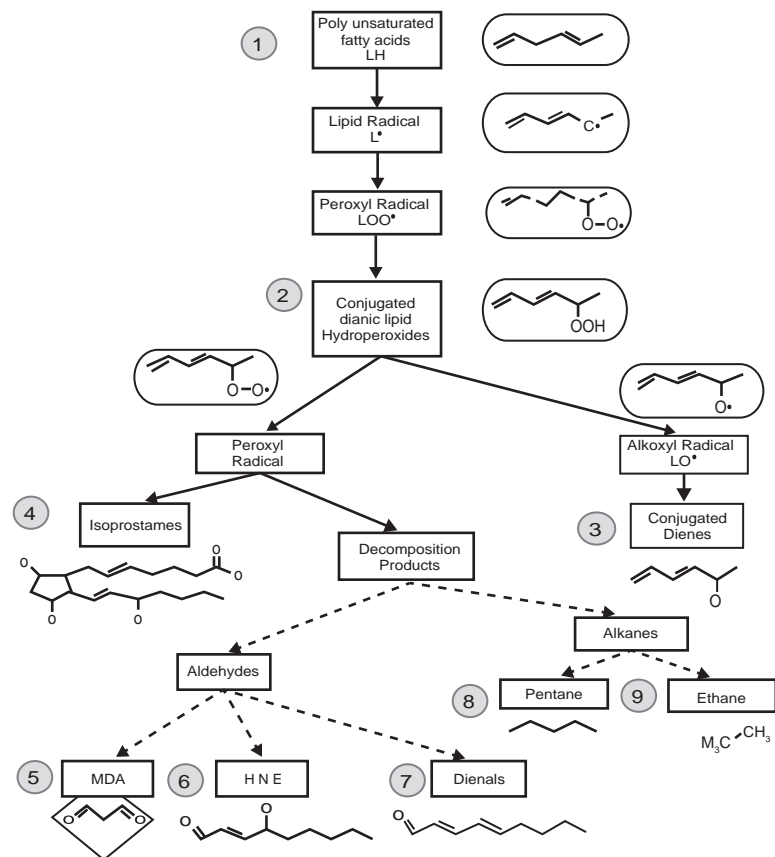
serangkaian oksidasi lipid.¹⁸

Peroksidasi lipid terjadi melalui reaksi

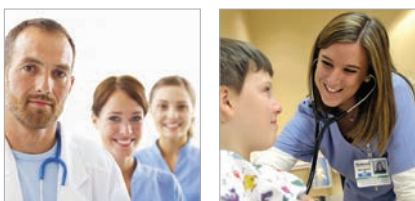
enzimatik ataupun non-enzimatik melibatkan spesies kimia aktif yang dikenal sebagai spesies oksigen reaktif, yang bertanggung



Gambar 1. Peran antioksidan melindungi kerusakan sel¹⁵



Gambar 2. Produk peroksidasi lipid¹⁸



jawab terhadap efek toksik melalui berbagai kerusakan jaringan tubuh. Terdapat banyak molekul lemak mengandung ikatan ganda yang dapat mengalami peroksidasi. Mekanisme pemicu peroksidasi lipid sangat kompleks.¹⁹

Peningkatan produksi peroksidasi lipid secara tipikal diinisiasi oleh spesies radikal bebas yang sangat reaktif, dapat dinilai dengan banyak metode termasuk pengukuran produk primer ataupun sekunder hasil peroksidasi tersebut. Produk primer peroksidasi lipid termasuk *conjugated dienes* dan lipid hidroperoksida, produk sekundernya di antaranya malondialdehid (MDA), *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS), *gaseous alkanes*, dan kelompok *prostaglandin F2-like product* yang disebut F2-isoprostan (**Gambar 2**).¹⁸

MALONDIALDEHID (MDA)

Malondialdehid merupakan produk peroksidasi lipid yang merupakan aldehid reaktif, merupakan spesies elektrofil reaktif yang menyebabkan stres toksik pada sel dan membentuk produk protein kovalen yang dikenal sebagai *advance lipoxidation end products* (ALE). MDA dapat bereaksi dengan deoksiganosin dan deoksiadenosin pada DNA membentuk substansi M1G yang bersifat mutagenik.¹⁹

Malondialdehid dibentuk sebagai bahan dikarbonil (C₃H₄O₂) dengan berat molekul rendah (berat formula = 72,07), rantai pendek, dan bersifat volatil asam lemah (pK_a = 4,46), dihasilkan sebagai produk sampingan pembentukan eikosanoid enzimatis dan produk akhir degradasi oksidatif asam lemak bebas non-enzimatis (**Gambar 3**).²⁰

Malondialdehid adalah produk dekomposisi PUFA peroksidasi. Analisis MDA merupakan analisis radikal bebas secara tidak langsung dan cukup mudah untuk menentukan jumlah radikal bebas yang terbentuk. Analisis radikal bebas secara langsung sangat sulit karena senyawa radikal ini sangat tidak stabil dan cenderung merebut elektron senyawa lain agar lebih stabil. Reaksi ini berlangsung sangat cepat, sehingga pengukurannya sangat sulit.¹⁶

Malondialdehid ditemukan hampir di seluruh cairan biologis, termasuk plasma, urin, cairan sendi, cairan bronkoalveolar, cairan empedu, cairan getah bening, cairan mikrodialisis, dari berbagai organ, cairan amnion, cairan perikardial, dan cairan seminal. Plasma dan urin merupakan sampel yang paling umum digunakan karena paling mudah didapat dan paling tidak invasif.²¹ Hingga saat ini MDA merupakan *marker* yang paling banyak diteliti, dianggap sebagai *marker* peroksidasi lipid *in vivo* yang baik, baik pada manusia maupun pada binatang, yang signifikan akurat dan stabil dibandingkan senyawa lainnya.⁴ Malondialdehid sangat cocok sebagai *biomarker* untuk stres oksidatif karena beberapa alasan, yaitu: (1) Pembentukan MDA meningkat sesuai stres oksidatif, (2) Kadarnya dapat diukur secara akurat dengan berbagai metode, (3) Bersifat stabil dalam sampel cairan tubuh yang diisolasi, (4) Tidak dipengaruhi oleh variasi diurnal dan tidak dipengaruhi oleh kandungan lemak diet, (5) Merupakan produk spesifik dari peroksidasi lemak, (6) Terdapat dalam jumlah yang dapat dideteksi pada semua jaringan tubuh dan cairan biologis, sehingga memungkinkan untuk menentukan referensi interval.^{20,22}

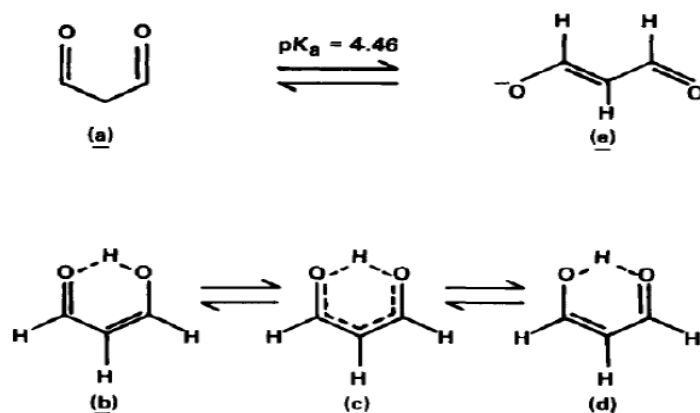
PEMERIKSAAN MALONDIALDEHID PADA PENYAKIT KULIT

1. Akne Vulgaris

Beberapa penelitian makin menguatkan dugaan keterlibatan stres oksidatif dalam patogenesis akne vulgaris (AV).⁹ Lipid oksidan yang terbentuk dapat merangsang produksi sitokin pro-inflamasi dan aktivasi *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR).⁹ PPAR adalah faktor transkripsi nuklear yang berperan dalam metabolisme lipid dan reaksi radang. PPAR- α sering dikaitkan dengan oksidasi- β asam lemak dan katabolisme lipid, sedangkan PPAR- γ berkaitan dengan proses lipidogenesis. Aktivasi PPAR- γ juga dapat menginduksi ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2) dan prostaglandin E2 (PGE2), menyebabkan proses radang lebih lanjut dalam patogenesis AV.⁹

Arican, dkk. meneliti kadar stres oksidatif menggunakan katalase (CAT), *super oxide dismutase* (SOD), dan MDA dari darah vena secara spektrofotometri pada 43 pasien AV dan 46 kontrol. Kadar CAT dilaporkan lebih rendah, sedangkan kadar SOD dan MDA lebih tinggi dibanding kadar pada kontrol normal. Tidak ada hubungan antara keparahan dan distribusi lesi dengan kadar penanda stres oksidatif.^{9,23} Sahib, dkk. melakukan uji coba penggunaan antioksidan (*silymarin*, *N-acetylcysteine*, dan selenium) pada AV dalam berbagai derajat keparahan. Penelitian tersebut melibatkan 56 subjek dan 28 kontrol. Subjek dibagi dalam 4 kelompok perlakuan. Grup pertama mendapat *silymarin* 210 mg/hari, grup kedua mendapat *N-acetylcysteine* 1200 mg/hari, grup ketiga mendapat selenium 200 mcg/hari, dan grup 4 mendapat kapsul plasebo. Kadar MDA, *glutathion* (GSH), dan interleukin-8 (IL-8) diukur dari darah vena sebelum dan setelah perlakuan. Peningkatan kadar MDA dan IL-8 serta penurunan kadar GSH bermakna secara statistik pada grup pertama, kedua, dan ketiga menunjukkan keterlibatan stres oksidatif dan reaksi radang pada patogenesis AV, sehingga antioksidan dianggap sebagai pilihan rasional dan target terapeutik potensial dalam tatalaksana AV.^{9,24}

Sutono melakukan penelitian *in vitro* ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia*



Gambar 3. Struktur kimia MDA²⁰



mangostana). Ekstrak kulit buah manggis mengandung *xanthone* yang telah terbukti bersifat antibakteri^{9,25} terhadap bakteri penyebab jerawat. Anggraini (2017) melakukan penelitian kadar MDA pada berbagai derajat AV dan didapatkan terdapat perbedaan bermakna kadar rerata MDA pada berbagai derajat keparahan AV.⁹

2. Dermatitis Atopi

Terdapat dugaan bahwa pada keadaan stres oksidatif yang disertai produk oksidatifnya, akan melepaskan mediator proinflamasi seperti sitokin pada tingkat seluler, menyebabkan inflamasi serta pelepasan histamin yang menimbulkan gatal dan memicu garukan yang merusak fungsi sawar kulit.²⁶ Peningkatan radikal bebas berkepanjangan dapat membanjiri mekanisme pertahanan antioksidan kulit dan memberikan kontribusi pada gangguan kulit, termasuk dermatitis.²⁶ Chung, dkk. menunjukkan kapasitas antioksidan darah berkurang dan kadar MDA lebih tinggi pada pasien dermatitis atopi (DA) dibandingkan dengan kontrol.²⁷ Penelitian Amin (2015) di Noakhali Medical College Hospital, Bangladesh, membuktikan konsentrasi serum MDA pasien DA meningkat signifikan dibanding kontrol dan kadar antioksidan termasuk vitamin A, C, dan E rendah.¹³ Sivaranjani (2013) menunjukkan peningkatan stres oksidatif dan menurunnya antioksidan enzimatik dan antioksidan non-enzimatik, status peroksidasi lipid yang dinilai berdasarkan kadar MDA meningkat pada pasien DA dibandingkan kontrol.⁸ Ayuningati, dkk. (2018) mendapatkan bahwa kadar MDA plasma pasien DA lebih tinggi signifikan dibandingkan pada nonDA.²⁶

3. Melasma

Radiasi ultraviolet (UV) penting dalam patogenesis melasma. Paparan radiasi UV terus-menerus pada kulit dapat menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) dan meningkatkan stres oksidatif sel secara signifikan.¹² Radikal bebas yang dihasilkan oleh stres oksidatif berinteraksi dengan semua komponen penting dalam sel seperti lipid, protein, DNA, karbohidrat, dan enzim. Interaksi dengan lipid membran menghasilkan

peroksidasi lipid pada membran seluler yang melepaskan *diacylglycerol* (DAG) kemudian mengaktifkan protein kinase C beta ($PKC-\beta$) untuk menstimulasi melanogenesis dan kemudian stimulasi melanogenesis oleh aktivasi tirosinase.¹² Sintesis melanin dapat karena paparan sinar matahari langsung ataupun tidak langsung. Efek oksidatif radiasi ultraviolet berkontribusi dalam aktivasi melanogenesis.¹² Radiasi ultraviolet dapat memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) pada kulit yang dapat menginduksi melanogenesis dengan aktivasi tirosinase.¹² Agen redoks dapat juga mempengaruhi pigmentasi kulit melalui interaksi dengan tembaga (*copper*) sebagai lokasi aktif tirosinase atau *O-quinon* untuk menghalangi polimerasi oksidatif intermediat melanin.¹² Penelitian kasus kontrol oleh Ismailov dan Galdava mendapatkan peningkatan kadar malondialdehid (MDA) pada pasien melasma dibandingkan kontrol ($p < 0,05$). Kadar lipid peroksidase yang tinggi mengurangi proteksi antioksidan.^{12,28} Penelitian Hamadi, dkk. tahun 2009 menunjukkan korelasi positif yang signifikan kuat antara rendahnya nilai MASI dan rendahnya kadar MDA ($r=0,78$, $p<0,01$).^{12,29} Seckin, *et al*, tidak berhasil menunjukkan hubungan bermakna (nilai $p > 0,05$) antara stres oksidatif dan MASI.⁶

4. Psoriasis

Psoriasis adalah penyakit kulit inflamasi berulang, ditandai dengan peningkatan proliferasi karatinosit serta diferensiasi abnormal. Pemeriksaan histopatologi epidermis pasien psoriasis menggambarkan adanya infiltrasi leukosit polimorfonuklear.³⁰ Leukosit polimorfonuklear akan melepaskan sitokin seperti TNF alfa dan interleukin di jaringan sekitar dengan ROS sebagai mediator. Hal tersebut dapat memicu reaksi inflamasi yang merupakan dasar psoriasis.³⁰ Selain itu, stres oksidatif juga bertanggung jawab terhadap aktivasi fosfolipase A2 dan produksi mediator arakhidonat, peningkatan ekspresi gen, penonaktifan *adenylate cyclase* dan aktivasi *guanylate cyclase* yang menyebabkan penurunan rasio cAMP / cGMP.³⁰ Efek stres oksidatif secara bersamaan tersebut menjadi dasar terjadinya proliferasi epidermis pada

pasien psoriasis.³⁰

Leukosit yang terinfiltrasi dan teraktivasi dapat menyebabkan pelepasan ROS.³⁰ Leukosit polimorfoneuklear (PMN) berpotensi merusak jaringan sekitar dengan melepaskan radikal anion superoksida yang dihasilkan melalui NADPH oxidase/ *myeloperoxidase* yang selanjutnya akan memicu spesies oksigen aktif lain, kemudian akan terjadi peroksidasi lipid. ROS akan merangsang PMN untuk meningkatkan perlekatan ke endotelium. Peningkatan ROS akibat peningkatan infiltrasi dan aktivasi PMN akan menjadi target asam lemak tak jenuh ganda seluler untuk proses peroksidasi lipid yang dapat menjadi indikasi peningkatan konsentrasi MDA serum pasien psoriasis.³⁰

Berbagai penelitian menunjukkan peningkatan kadar MDA serum yang signifikan pada pasien psoriasis serta terdapat korelasi positif antara peningkatan kadar MDA serum dan keparahan psoriasis. Penelitian Pujari, dkk. (2014) menunjukkan peningkatan kadar serum MDA secara signifikan ($p < 0,001$) pada pasien psoriasis dibandingkan kontrol.³⁰ Kadam, dkk. menemukan kadar *malondialdehyde* serum meningkat signifikan berdasarkan derajat keparahan psoriasis.³¹ Aturk, dkk. membandingkan kadar MDA plasma secara signifikan lebih tinggi daripada kontrol (masing-masing 33,6 $\mu\text{mol/L}$, 2,03 $\mu\text{mol/L}$). Tingkat MDA jaringan dalam jaringan lesi (49,18 nmol/gr) secara signifikan lebih tinggi daripada di jaringan non-lesional (28,41 nmol/gr).³² Kaur, dkk. (2016) menemukan tingkat *malondialdehyde* pro-oksidan meningkat pada pasien psoriasis ($0,42 \pm 0,13 \text{ nmol/mL}$) signifikan berbeda ($p < 0,001$) dari kontrol ($0,08 \pm 0,06 \text{ nmol/mL}$) yang juga sangat tinggi.³³

5. Vitiligo

Etiologi vitiligo sampai sekarang belum secara jelas, diduga disebabkan oleh faktor genetik dan beberapa faktor pencetus lain; yaitu trauma fisik, stres emosional, penyakit sistemik parah, stres oksidatif, dan akumulasi radikal bebas.³⁴ Stres oksidatif adalah salah satu mekanisme patologis pada vitiligo, juga merupakan faktor pemicu degenerasi melanosit akibat akumulasi H_2O_2 pada pasien vitiligo.³⁴ Selain itu, MDA yang



merupakan produk sekunder peroksidasi lipid bersifat sitotoksik terhadap melanosit dan dapat menghambat enzim tirosinase yang diduga berperan dalam patogenesis vitiligo.³⁴

Penelitian Ozturk, dkk. menunjukkan peningkatan tingkat aktivitas *malondialdehyde*, *hydroxyproline*, dan *glutathione peroxidase* dalam plasma kelompok vitiligo ($p < 0,05$) dibandingkan kontrol.³⁵ Riyanto, dkk. mendapatkan korelasi positif dan signifikan ($p = 0,001$; $r = 0,94$) antara tingkat plasma MDA dan

tingkat keparahan vitiligo berdasarkan Indeks Severitas Area Vitiligo (VASI).³⁴ Metaanalisis oleh Shi, dkk. (2017) mengemukakan bahwa pasien vitiligo aktif atau stabil memiliki kadar MDA lebih tinggi (stabil: SMD = 2,70; 95% CI 1,81-3,59; $p < 0,001$; aktif: SMD = 3,50, 95% CI 2,29-4,71; $p < 0,001$) dibandingkan kontrol sehat.³⁶

SIMPULAN

Reactive oxygen species memiliki peran dalam

perkembangan penyakit kulit. Perubahan genetik yang mengarah ke fungsi abnormal sel dan penekanan imunitas setelah paparan ROS cenderung memungkinkan berkembangnya penyakit kulit. Malondialdehid sebagai produk ikatan ROS dengan lipid dapat menjadi *biomarker* stres oksidatif berbagai penyakit kulit. Beberapa penelitian menunjukkan kadar malondialdehid berbeda signifikan pada berbagai penyakit kulit dibandingkan kontrol, nilai MDA berbanding lurus derajat keparahan penyakit kulit tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Athar M, Lloyd JR, Bickers DR, Mukhtar H. Malignant conversion of UV radiation and chemically induced mouse skin benign tumors by free-radical-generating compounds. *Carcinogenesis*. 1989;10(10):1841-5
2. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol*. 2006;126(12):2565-75
3. Yoshikawa T, Naito Y. What is oxidative stress? *JMAJ*. 2002;45(7):271-6.
4. Ayala A, Muñoz M, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;112:21-8.
5. Tüközan N, Erdamar H, Seven I. Measurement of total malondialdehyde in plasma and tissues by high-performance liquid chromatography and thiobarbituric acid assay. *Firat Tıp Dergisi*. 2006;11(2):88-92
6. Seckin HY, Kalkan G, Bas Y, Akbas A, Onder Y, Ozyurt H, et al. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;33:212-7
7. Grotto D, Maria LS, Valentini J, Paniz C, Garcia GS, Pomblum VJ, et al. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quim Nova*. 2009;32(1):169-74
8. Sivanranjani N, Rao SV, Rajeev G. Role of reactive oxygen species and antioxidant in atopic dermatitis. *JCDR*. 2013;7(12):2683-5.
9. Anggraeni S, Setyaningrum T, Listiawan MY. Significant different level of malondialdehyde (MDA) as oxidative stress marker in severity groups of acne vulgaris. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* 2017;29(1):36-43
10. Widayati, Yogyartono, Riyanto. The correlation between malondialdehyde level with vitiligo severity. *Clin Dermatol J*. 2017;2(6):1-4
11. Pujari VKM. The serum levels of malondialdehyde, vitamin E and erythrocyte catalase activity in psoriasis patients', *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8(11):14-6.
12. Sari. Kadar malondialdehid serum berkorelasi positif dengan melasma area and severity index [Thesis]. Bali: Universitas Udayana; 2014.
13. Amin, Liza, Raewar, Ahmed, Adnan, Chowdurry, et al. Effect of lipid peroxidation, antioxidants, macrominerals and trace elements on eczema. *Arch Dermatol Res*. Springer Berlin Heidelberg. 2015;307(7):617-23
14. Al-Dalaen S, A-Qtaitat Al. Review article: Oxidative stress versus antioxidants. *BIO* 2014;2(5): 60-71
15. Biri A, Kavutcu M, Bozkurt N, Devrim E, Nurlu N, Durak I. Investigation of free radical scavenging enzyme activities and lipid peroxidation in human placental tissues with miscarriage. *J Soc Gynecol Investig*. 2006;13:384-8.
16. Winarsi H. Antioksidan alami dan radikal bebas. Yogyakarta: Kanisius; 2007 .p. 50-5
17. Nindiyasari. Kadar malondialdehid serum berkorelasi positif dengan melasma area and severity index [Thesis]. Bali: Universitas Udayana; 2014.
18. Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects. *Free Radical Biol Med*. 2009;47:469-84.
19. Eberhardt MK. Reactive oxygen metabolites. 2nd ed. Washington: CRC Press; 2001 .p. 174-85
20. Surya IGP. Kadar malondialdehid yang tinggi meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia [Thesis]. Bali: Universitas Udayana; 2012.
21. Janero DR. Malondialdehid and thiobarbituric acid activity as diagnosis indices of lipid peroxidation and peroxidative tissues injury. *Free Radical Biol Med*. 2001;9:515-40
22. Mahayasa PD. Peranan kadar serum malondialdehid sebagai risiko terjadinya abortus iminens [Thesis]. Bali: Universitas Udayana; 2013
23. Arican O, Kurutas EB, Sasmaz S. Oxidative stress in patients with acne vulgaris. *Mediators Inflamm*. 2005;6:380-4
24. Sahib AS, Al-Anbari HH, Salih M, Abdullah F. Effects of oral antioxidant lesion counts associated with oxidative stress and inflammation in patients with papulopustular acne. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2012; 3: 5.
25. Sutono T. Efficacy of *Garcinia mangostana* (mangosteen rind extract) to reduce acne severity. *Med J Indones*. 2013;22:167-72.
26. Ayuningati LK, Murtiastutik D, Hoetomo M. Perbedaan kadar malondialdehid (MDA) pada pasien dermatitis atopik dan nondermatitis atopik. *Berkala*. 2018;30(1):58-65
27. Chung J, Oh S, Shin Y. Association of glutathione-S-transferase polymorphisms with atopic dermatitis risk in preschool age children. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(12): 1475-81
28. Ismailov R, Galdava G. Interrelation of immune, antioxidant and hormonal system indices and their influence on melanogenesis in patients with skin hyperpigmentation. *Ann Biomed Res and Educ*. 2004; 4:172-5
29. Hamadi SA, Mohammed MM, Aljaf AN, Abdulrazak A. The role of topical and oral melatonin in management of melasma patients. *J Arab Univ Basic Appl Sci*. 2009; 8:30-42

TINJAUAN PUSTAKA



30. Pujari VKM, Ireddy S, Itagi I, Kumar S. The serum levels of malondialdehyde, vitamin E and erythrocyte catalase activity in psoriasis patients. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(11):14–6
31. Kadam DP, Suryakar AN. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Ind J Clin Biochem.* 2010;25(4):388–92
32. Sikar Aktürk A, Özdoğan HK, Bayramgürler D, Çekmen MB, Bilen N, Kiran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(7):833-7
33. Kaur M, Sharma S, Kukreja S, Kaur J, Bassi R. Study of oxidative stress in patients of psoriasis. *Internat J Res Dermatol.* 2016; 2(4):95–8
34. Widayati R, Budiastuti A, Yogyartono P, Riyanto P. The correlation between malondialdehyde level with vitiligo severity. *Clin Dermatol J.* 2017;2(6):000135
35. Ozturk IC, Batcioglu K, Karatas F, Hazneci E, Genc M. Comparison of plasma malondialdehyde, glutathione, glutathione peroxidase, hydroxyproline and selenium levels in patients with vitiligo and healthy control. *Indian J Dermatol.* 2008;53(3):106-10
36. Shi MH, Wu Y, Li L, Cai YF, Liu M, Gao XH, et al. Meta-analysis of the association between vitiligo and the level of superoxide dismutase or malondialdehyde. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(1):21-9



**KALBE
MED**

www.kalbemed.com/CPD/Doctor