

**LITERATURE REVIEW:
KORELASI KADAR MALONDIALDEHID DENGAN ANSIETAS
PADA LANJUT USIA**

Muhammad Ramazali¹, Fakhurrrazy², Fujiati³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: rama.rr623@gmail.com

Abstract: *The global population of elderly is estimated continue to increase every year. Elderly can get various kinds of physical and psychological disorders related to the degenerative process. One of the disorders that can occur by elderly is anxiety disorder. Pathogenesis of anxiety is still unclear, but it is believed to be the accumulation of various factors such as environmental influences, life experiences, problematic mindset, genetics and oxidative stress. One of the oxidative stress marker compounds that are often associated with anxiety is malondialdehyde. Through this literature review, the author aims to provide an explanation of the correlation between malondialdehyde levels and anxiety in elderly. Writing this review performed with analyzing related literature obtained from search results on databases in Google Scholar, PubMed, and Science Direct for the last 20 years (2000-2020). The results of this literature review show a correlation between malondialdehyde levels and anxiety in elderly.*

Keywords: *malondialdehyde, anxiety, elderly, oxidative stress*

Abstrak: **Populasi lanjut usia(lansia) secara global diperkirakan akan terus mengalami peningkatan setiap tahunnya.** Lansia dapat mengalami berbagai macam gangguan fisik maupun psikis yang berkaitan dengan proses degeneratif. Salah satu gangguan yang dapat dialami lansia adalah gangguan ansietas. Patogenesis ansietas masih belum jelas, namun diyakini merupakan akumulasi berbagai macam faktor seperti pengaruh lingkungan, pengalaman hidup, pola pikir yang bermasalah, genetik dan stres oksidatif. Salah satu senyawa penanda stres oksidatif yang sering dikaitkan dengan kejadian ansietas adalah malondialdehid (MDA). Melalui *literature review* ini, penulis bertujuan untuk memberikan penjelasan mengenai korelasi kadar MDA dengan ansietas pada lansia. Penulisan review ini dilakukan dengan menganalisis literatur terkait yang didapatkan dari hasil pencarian pada database berupa Google Scholar, PubMed, dan Science Direct selama 20 tahun terakhir (2000–2020). Hasil dari *literature review* ini terdapat korelasi antara kadar MDA dengan ansietas pada lansia.

Kata-kata kunci: malondialdehid, ansietas, lansia, stres oksidatif

PENDAHULUAN

Populasi lanjut usia (lansia) secara global diperkirakan akan terus mengalami peningkatan setiap tahunnya. Pada tahun 2019 jumlah lansia di seluruh dunia mencapai angka 703 juta jiwa. Pada tahun 2050 diperkirakan akan menjadi dua kali lipat menjadi 1,5 milyar orang di seluruh dunia.¹ Presentase jumlah lansia di Indonesia berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS) dalam kurun waktu lima dekade terakhir(1971-2019) terjadi peningkatan sekitar dua kali lipat menjadi 9,6 persen atau sekitar 25,66 juta orang dari total penduduk Indonesia pada tahun 2019.² Peningkatan jumlah lansia ini akan berpengaruh pada meningkatnya Usia Harapan Hidup (UHH) yang merupakan salah satu indikator kualitas perbaikan pembangunan nasional dalam bidang kesehatan. Namun hal ini tentu akan menjadi suatu tantangan baru, karena akan dapat menimbulkan permasalahan kesehatan lainnya terutama yang berkaitan dengan penyakit degeneratif.³

Pada lansia dapat terjadi berbagai macam gangguan fisik maupun psikis yang berkaitan dengan proses degeneratif, contohnya penyakit kardiovaskular, osteoporosis, diabetes melitus tipe 2 dan gangguan mental atau neurologis. Lebih dari 20 persen lansia mengalami gangguan mental atau neurologis. Salah satu gangguan mental yang dialami lansia adalah gangguan ansietas. Gangguan ansietas ditemukan pada 3,8 persen populasi lansia.⁴ Ansietas yang dialami lansia muncul karena perasaan terhadap perubahan fisik dirinya, cemas terhadap hubungan sosialnya, takut akan berbagai penyakit yang dapat dideritanya, merasa takut akan kematian dan masalah finansial.⁵ Apabila rasa cemas ini tidak ditangani maka akan menimbulkan berbagai dampak dari penurunan aktivitas fisik,

keseharian, penggunaan biaya yang besar, pandangan diri tentang kesehatan, menurunnya kepuasan hidup dan kualitas hidup.⁶ Berbagai macam faktor berperan dalam munculnya gangguan ansietas ini seperti lingkungan, pengalaman buruk yang pernah terjadi, pola pikir yang bermasalah, genetik dan stres oksidatif.^{6,7,8} Berbagai macam senyawa telah diteliti dan dijadikan penanda bahwa terjadinya stres oksidatif didalam tubuh, salah satu adalah malondialdehid.⁹

Malondialdehid (MDA) adalah salah satu penanda stres oksidatif dan tergolong senyawa aldehid yang merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid melalui proses enzimatis maupun nonenzimatis. Kadar MDA yang tinggi dapat menunjukkan proses peroksidasi lipid terjadi pada membran sel.¹⁰ Selain MDA produk akhir dari proses peroksidasi lipid adalah *Thiobarbituric Acid Reactive Species* (TBARS), *gaseous alkanes*, dan golongan prostaglandin *F2-like product/ F2-isoprostan*.¹¹

METODE PENULISAN

Metode penulisan yang digunakan adalah *narrative review* terhadap artikel berbahasa Inggris yang terdapat di *database* berupa *Google Scholar, PubMed, dan Science Direct*. dengan kata kunci "*anxiety, malondialdehyde, elderly, stress oxidative*". Artikel yang digunakan dalam review ini adalah artikel yang diterbitkan pada periode 2000-2020.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Literatur review ini akan dibahas mengenai korelasi kadar MDA dengan ansietas pada lansia. Dari penelusuran literatur diperoleh 6 artikel yang dipilih berdasarkan tahun terbit, judul dan abstrak serta topik yang relevan (tabel 1).

Tabel 1. Krelasi kadar malondialdehid dengan ansietas pada lanjut usia

No.	Peneliti/ Tahun	Judul Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Kesimpulan
1.	Liu Z, et al, 2018 ¹²	<i>High serum levels of malondialdehyde and antioxidant enzymes are associated with post-stroke anxiety</i>	203 subjek yang menderita stroke akut dengan rentang usia 56-71 tahun	<i>Cohort</i>	Hasil penelitian ini menunjukkan adanya korelasi antara kadar MDA dengan <i>post stroke anxiety</i> (PSA). Pada kelompok ansietas memiliki kadar MDA lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya.
2.	Atmaca M, et al, 2008 ¹³	<i>Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with social phobia</i>	36 subjek penelitian dengan 18 subjek terdiagnosis dengan gangguan kecemasan sosial dan 18 subjek sebagai control.	<i>Cross sectional</i>	Ada korelasi positif antara MDA dan keparahan gangguan kecemasan sosial yang diukur menggunakan <i>Liebowitz Social Anxiety Scale</i> (LSAC)
3.	Bal N, et al, 2012 ¹⁴	<i>Altered levels of malondialdehyde and vitamin e in major depressive disorder and generalized anxiety disorder</i>	117 subjek penelitian dengan 37 subjek didiagnosis dengan <i>Generalized Anxiety Disorder</i> (GAD), 42 subjek didiagnosis dengan <i>Major Depressive Disorder</i> (MDD) dan 38 subjek sebagai control	<i>Cross sectional</i>	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa stres oksidatif memiliki pengaruh terhadap gejala ansietas.
4.	Islam M R, et al, 2014 ¹⁵	<i>Comparative analysis of serum malondialdehyde, antioxidant vitamins and immunoglobulin levels in patients suffering from generalized anxiety disorder</i>	101 subjek penelitian yang terbagi atas 50 subjek dengan diagnosis GAD dan 51 subjek sebagai kontrol	<i>Cross sectional</i>	Pada penelitian ini didapatkan pada pasien dengan GAD memiliki kadar MDA yang lebih tinggi dibandingkan kelompok subjek yang sehat
5.	Kuloglu M, et al, 2002 ¹⁶	<i>Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder</i>	40 subjek penelitian yang terbagi menjadi 20 subjek terdiagnosis gangguan panik menggunakan kriteria DSM-IV dan 20 subjek sebagai kontrol	<i>Cross sectional</i>	Pada penelitian ini didapatkan adanya korelasi positif antara skor <i>Panic Agoraphobia Scale</i> (PAS) dengan kadar MDA pada kelompok pasien gangguan panik
6.	Ma H F, et al, 2017 ¹⁷	<i>Correlation of anxiety state with blood glucose control, microinflammation and oxidative</i>	138 subjek penelitian yang dibagi berdasarkan nilai <i>Self-rating Anxiety Scale</i> (SAS) menjadi 43 subjek tergolong	<i>Cross sectional</i>	Pada penelitian ini didapatkan pada kelompok <i>severe anxiety</i> memiliki kadar MDA yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya. Meningkatnya keparahan

<i>stress in patients with type 2 diabetes mellitus</i>	kelompok <i>non-anxiety</i> , 71 subjek tergolong kelompok <i>mild to moderate anxiety</i> dan 24 subjek tergolong kelompok <i>severe anxiety</i>	ansietas pada pasien merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap keadaan stres oksidatif
---	---	--

Penuaan pasti terjadi pada setiap individu yang bersifat sangat kompleks dan dipengaruhi berbagai faktor. Proses ini ditandai dengan terjadinya degenerasi dari tingkat sel hingga organ. Berbagai macam faktor mengambil peran penting pada proses ini seperti genetik, lingkungan, pola hidup (diet, olahraga dan tidur), paparan polutan dan paparan radiasi.¹⁸ Seiring bertambahnya usia banyak terjadi perubahan anatomis dan fisiologis pada individu serta terjadi peningkatan risiko mengalami penyakit-penyakit, sehingga muncul masalah kesehatan pada kurun waktu yang tidak menentu. Pada penelitian Bal *et al*, pada tahun 2012 didapatkan adanya korelasi antara penambahan usia dengan kadar MDA.¹⁴ Permasalahan kesehatan yang sering dialami pada lansia, antara lain gangguan fungsi pendengaran, peng-lihatan, penyakit kardiovaskular, stroke, gangguan pernapasan kronis, kanker, demensia, diabetes, osteoarthritis dan gangguan mental (depresi dan ansietas).¹⁹ Penelitian Liu *et al*, pada tahun 2018 Dari hasil penelitian menunjukkan adanya korelasi antara kadar MDA dengan perkembangan *Post Stroke Anxiety* (PSA) ketika diamati dalam 1 bulan.¹²

Ansietas menurut *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM) dapat diklasifikasikan menjadi *Generalized Anxiety Disorder* (GAD), gangguan panik, agorafobia, fobia spesifik, gangguan kecemasan sosial, *selective mutism*, *separation anxiety disorder*, gangguan ansietas karena kondisi medis lain, *other specified anxiety disorder* dan *unspecified anxiety disorder*.²⁰ Penelitian Atmaca *et al*, pada tahun 2008 didapatkan

bahwa ada hubungan antara peningkatan MDA dan gangguan panik.¹³ Pada penelitian Kuloglu *et al*, pada tahun 2002 diketahui bahwa adanya korelasi positif antara keparahan ansietas pada gangguan panik yang diukur menggunakan *Panic Agoraphobia Scale* (PAS) dengan kadar MDA.¹⁶ Malondialdehid adalah salah satu penanda stres oksidatif dan tergolong senyawa aldehid yang merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid melalui proses enzimatik maupun nonenzimatik.¹⁰ Produk akhir dari proses peroksidasi lipid yang terbagi menjadi produk akhir primer dan produk akhir sekunder. Produk akhir primer proses peroksidasi lipid adalah hidroperoksida dan diene terkonjugasi. Sedangkan produk akhir sekundernya adalah MDA, *gaseous alkanes*, TBARS dan prostaglandin *F2-like product* atau F2-isoprostan.^{11,21} Kadar MDA yang tinggi dapat menunjukkan proses peroksidasi lipid terjadi pada membran sel.⁷ Selain itu, MDA memiliki efek sebagai inhibitor pada reseptor serotonin.¹³ Serotonin memiliki efek untuk menenangkan ansietas dan stres.²² Pengukuran MDA merupakan pengukuran tidak langsung terhadap radikal bebas dan mudah untuk menentukan jumlahnya. Pengukuran radikal bebas langsung sangat sulit karena senyawa radikal bebas yang sangat tidak stabil.¹¹ Penelitian Ma *et al*, pada tahun 2017 didapatkan bahwa didapatkan pada kelompok *severe anxiety* memiliki kadar MDA yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya.¹⁷

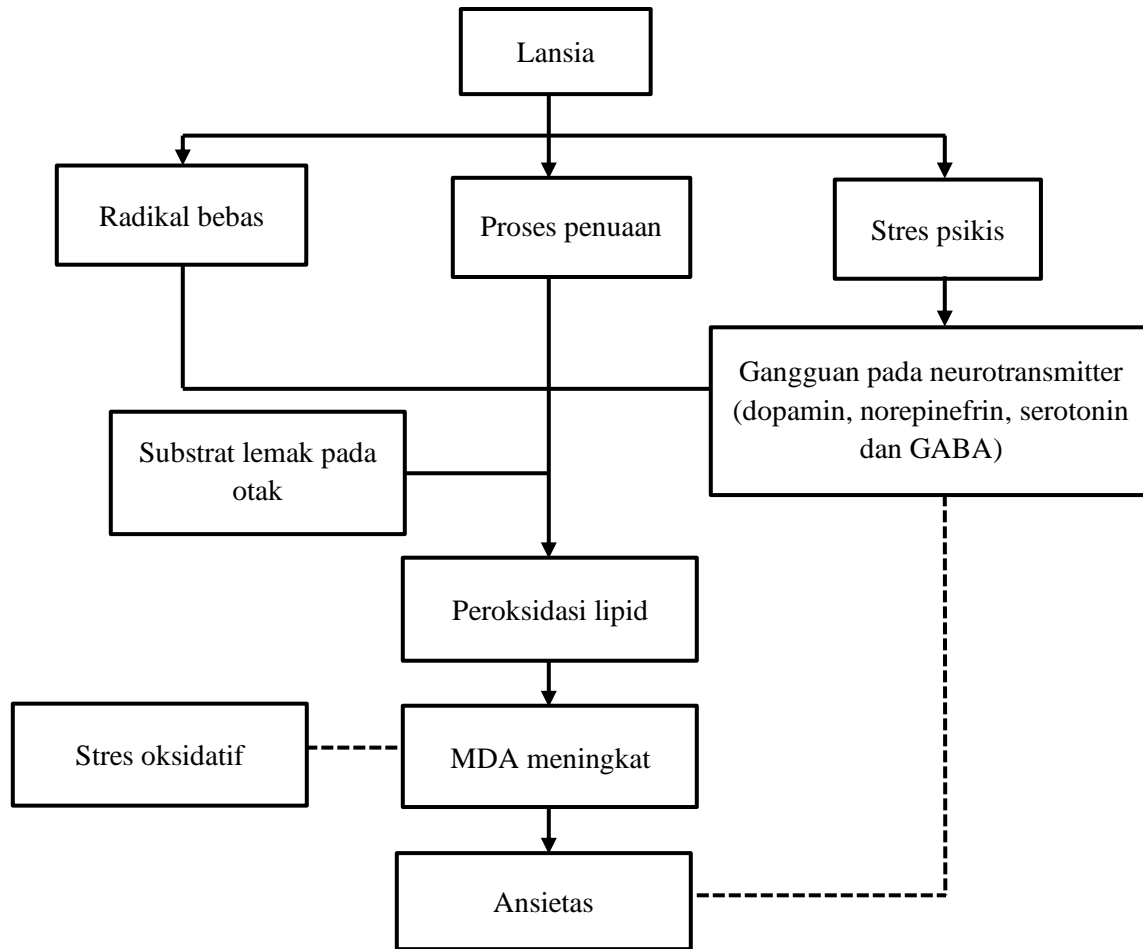
Stres oksidatif memiliki peran penting dalam terjadinya gangguan ansietas yaitu transmisi berlebihan glutamatergik selama

kondisi stres menyebabkan disfungsi mitokondria yang diakibatkan masuknya kalsium ke dalam sel secara berlebihan. Jumlah kalsium yang berlebihan ini memicu terjadinya apoptosis sel pada sistem saraf yang akan menyebabkan degenerasi sistem saraf.^{8,23} Otak hanya memiliki berat 2% dari berat total tubuh manusia, namun keperluan oksigen yang diperlukan otak sekitar 20% dari total konsumsi oksigen di tubuh. Sehingga otak sangat rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif.^{13,24} Selain itu, otak rentan terhadap stres oksidatif karena beberapa faktor seperti: 1) regenerasi sel saraf yang terbatas²⁴; 2) metabolisme intrinsik dan struktur neuron membuat sel-sel di otak menjadi lebih sensitif dibandingkan dengan sel-sel di organ lain²⁵; 3) membran sel saraf kaya akan asam lemak tak jenuh sehingga rentan terhadap oksidasi lipid²⁶; dan 4) beberapa neurotransmitter (dopamin, norepinefrin dan serotonin) dapat dengan mudah mengalami oksidasi.²⁷ Dari faktor-faktor tersebut dapat meningkatkan kejadian stres oksidatif di otak.

Pada penelitian Bal et al, pada tahun 2012 diketahui bahwa stres oksidatif memiliki peran penting dalam perjalanan penyakit GAD. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan pada struktur sel seperti membran fosfolipid, protein, dan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) pada inti sel serta mitokondria. Stres oksidatif juga dapat menyebabkan inaktivasi pada reseptor sel membran, enzim dan kanal ion.²⁸ Dalam kondisi ini, perubahan dapat terjadi pada sistem neurotransmitter yang akan mengarah pada perubahan perilaku dan

kognitif pada beberapa gangguan kejiwaan.^{29,30} Gangguan fungsi dari serotonin, dopamin dan katekolamin diyakini memiliki peran dalam patofisiologi GAD.¹⁴

Studi tentang gangguan ansietas banyak dikaitkan dengan *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA) dan sistem serotonergik.^{31,32} Gamma aminobutyric acid merupakan neurotransmitter inhibitor di Sistem Saraf Pusat (SSP) dan memiliki peran untuk mempertahankan homeostasis dengan menyeimbangkan rangsangan saraf.³³ Menurut Goddard pada tahun 2016 didapatkan GABA berperan dalam patogenesis ansietas dan stres. Keadaan GABA yang abnormal bisa menjadi mediator penyakit-penyakit neuropsikiatri contohnya ansietas.³⁴ Pada penelitian Islam et al, pada tahun 2014 didapatkan pasien dengan GAD memiliki kadar MDA yang lebih tinggi daripada kelompok orang tanpa GAD.¹⁵ Gangguan neuro-transmisi serotonergik dapat berperan dalam patofisiologi gangguan ansietas.³² Hal ini dibuktikan dengan studi pada agen yang berfokus pada sistem molekuler tertentu, seperti *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs) dan *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors* (SNRIs) memiliki efek pada terapi ansietas.³⁵ Ditinjau dari berbagai penelitian diatas dapat dikatakan bahwa dengan terjadinya peningkatan kejadian stres oksidatif yang salah satu produk akhirnya adalah MDA memiliki keterkaitan dengan peningkatan gejala ansietas. Penjelasan singkat mengenai mekanisme stres oksidatif dengan ansietas dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme terjadinya stres oksidatif dan ansietas

PENUTUP

Berdasarkan hasil *literature review* ini didapatkan bahwa terdapat korelasi antara kadar MDA dengan ansietas pada lansia. Korelasi tersebut dibuktikan dengan berbagai studi yang menjelaskan bahwa kadar MDA meningkat diikuti juga meningkatnya keparahan gejala ansietas.

Penelitian korelasi antara MDA dengan ansietas yang subjek penelitiannya adalah lansia masih belum ada. Berdasarkan ini diperlukannya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui korelasi serta mekanisme terjadinya ansietas pada lansia dengan stres oksidatif. *Literature review* ini dapat dijadikan sebagai tinjauan untuk penelitian lebih lanjut mengenai korelasi kadar MDA dengan ansietas pada lanjut usia. Dapat

dipertimbangkan pemberian vitamin yang berperan sebagai antioksidan dapat diberikan pada penderita ansietas bersamaan dengan pemberian terapi ansietas.

DAFTAR PUSTAKA

1. United Nation. World population ageing 2019. Economic and Social Affairs, Population Division. New York; 2019.
2. Maylasari I, Rachmawati Y, Wilson H, Nugroho S W, Sulistyowati N P, Dewi F W R. Statistik penduduk lanjut usia 2019. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2019.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi lanjut usia (lansia). Kementerian Kesehatan RI. Jakarta; 2016.

4. World Health Organization. Mental health of older adults. 2017 [cited 2020 Feb 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>
5. Khasanah U, Khairani. Tingkat kecemasan pada lansia yang mengalami penyakit kronis di Banda Aceh. 2016;1-8.
6. Tampi RR, Tampi DJ. Anxiety disorders in late life: A comprehensive review. *Healthy Aging Research*. 2014;1-9.
7. Annisa DF, Ifdil I. Konsep kecemasan (anxiety) pada lanjut usia (lansia). *Konselor*. 2016;5.
8. Krolow R, Arcego DM, Noschang C, Weis SN, Dalmaz C. Oxidative imbalance and anxiety disorders. *Current Neuropharmacology*. 2014;12(2):193-204.
9. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal antonio. 2014.
10. Ayuningati LK, Murtiastutik D, Hoetomo M. Perbedaan kadar malondialdehid (mda) pada pasien dermatitis atopik dan nondermatitis atopik. *Universitas Airlangga*. 2018;30(1):58-65.
11. Mulianto N. Malondialdehid sebagai penanda stres oksidatif pada berbagai penyakit kulit. 2020;47(1):39-44.
12. Liu Z, et al. High serum levels of malondialdehyde and antioxidant enzymes are associated with post-stroke anxiety. *Neurological Sciences*. 2018;1-9.
13. Atmaca M, et al. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with social phobia. *Psychiatry Research*. 2002:95-100.
14. Bal N, et al. Altered levels of malondialdehyde and vitamin e in major depressive disorder and generalized anxiety disorder. *Dücünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik*. 2012:206-11.
15. Islam M R, et al. Comparative analysis of serum malondialdehyde, antioxidant vitamins and immunoglobulin levels in patients suffering from generalized anxiety disorder. *Drug Res*. 2014:406-11.
16. Kuloglu M, et al. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2002:186-9.
17. Ma HF, et al. Correlation of anxiety state with blood glucose control, microinflammation and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Hainan Medical University*. 2017:37-40.
18. Nigam Y, Knight J, Bhattacharya S, Bayer A. Physiological changes associated with aging and immobility. *Journal of Aging Res*. 2012.
19. World Health Organization. World report on ageing and health. 2015
20. American Psychiatric Association V. Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition DSM-5. 5th ed. American Psychiatric Publishing. Washington DC; 2013.
21. Bouayed J. Relationship between oxidative stress and anxiety: emerging role of antioxidants within therapeutic or preventive approaches. 2011.
22. Miyazaki K, et al. The role of serotonin in the regulation of patience and impulsivity. *Mol Neurobiol*. 2012:213-24.
23. Kar SK, Choudhury I. An empirical review on oxidative stress markers and their relevance in obsessive-compulsive disorder. Vol. 6, *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*. 2016.

24. Yang Y and Herrup K. Cell division in the CNS: protective response or lethal event in post-mitotic neurons. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*. 2007;1772(4):457–66.
25. Friedman J. Why is the nervous system vulnerable to oxidative stress?. *Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology*. 2011:19–27.
26. Mason JW, et al. Marked lability in urinary cortisol levels in subgroups of combat veterans with posttraumatic stress disorder during an intensive exposure treatment program. *Psychosom Med*. 2002;64(2):238–46.
27. Gunther M, et al. Neuronal vulnerability to oxidative stress is affected by genetic polymorphism and related to susceptibility to inflammation in the central nervous system. *Journal of Neurotrauma*. 2016;33(3).
28. Bemeur C. Oxidative stress in the central nervous system complications of chronic liver failure. *Studies on Hepatic Disorders*. 2015:357–70.
29. Cattaneo E and Vercelli A. Neurobiology of brain disorders biological basis of neurological and psychiatric disorders introduction. *Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders*. 2015:205-6.
30. Ruparelia A and Mobley WC. Neurobiology of brain disorders biological basis of neurological and psychiatric disorders introduction. *Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders*. 2015:15–17.
31. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2015;11:165–75.
32. Farach FJ, et al. Pharmacological treatment of anxiety disorders: current treatments and future directions. *J Anxiety Disord*. 2012;26(8):833–43.
33. Mohler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):42–53.
34. Goddard AW. Cortical and subcortical gamma amino acid butyric acid deficits in anxiety and stress disorders: Clinical implications. *World Journal of Psychiatry*. 2016;6(1):43–53.
35. Fiedorowicz JG and Swartz KL. The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *J Psychiatr Pract*. 2004;10(4):239–48.