

**LITERATURE REVIEW:
KORELASI KADAR MALONDIALDEHID PLASMA DENGAN INSOMNIA
PADA LANJUT USIA**

Rahmat Dwi Kurniawan¹, Fakhurrrazy², Eko Suhartono³

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

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

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

Email korespondensi: rahmatdwik0212@gmail.com

Abstract: *One of the most common sleep disorders experienced by the elderly is insomnia, insomnia can be caused by an increase in hormone cortisol that can cause oxidative stress. Oxidative stress occurs whenever there is an imbalance between oxidant production and antioxidant defenses, one of the biomarkers of oxidative stress is an increase in malondialdehyde. Through this literature review, the authors would like to provide an explanation of the correlation between malondialdehyde and insomnia. Writing is done by analyzing related literature obtained from search results on medical journal databases, PubMed - MEDLINE and Google Scholar. Articles that included are in English and published in 2006-2020. A total of 7 articles were included in this literature review. Based on a literature review, it was found that insomnia is associated with oxidative stress, this is evidenced by the level of malondialdehyde.*

Keywords: *Oxidative stress, malondialdehyde, insomnia, elderly*

Abstrak: Salah satu gangguan tidur yang paling banyak dialami terutama oleh lansia adalah insomnia, insomnia dapat disebabkan oleh peningkatan hormon kortisol yang dapat menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif terjadi setiap kali ada ketidakseimbangan antara produksi oksidan dan pertahanan antioksidan, salah satu biomarker dari stres oksidatif ada peningkatan malondialdehid. Melalui tinjauan literatur ini, penulis ingin memberikan penjelasan mengenai korelasi malondialdehid dengan insomnia. Penulisan dilakukan dengan menganalisis literatur terkait yang didapatkan dari hasil pencarian pada database jurnal kedokteran, yaitu PubMed – MEDLINE dan Google Scholar. Artikel yang disertakan menggunakan bahasa Inggris dan dipublikasikan pada tahun 2006-2020. Sebanyak 7 artikel disertakan pada literature review ini. Berdasarkan literature review didapatkan insomnia berhubungan dengan stres oksidatif, hal ini dibuktikan dengan meningkatnya kadar malondialdehid.

Kata-kata kunci: stres oksidatif, malondialdehid, insomnia, lanjut usia

PENDAHULUAN

Lanjut Usia (lansia) adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas. Keberhasilan pembangunan di berbagai bidang terutama bidang kesehatan menyebabkan terjadinya peningkatan usia harapan hidup.³ Semakin bertambah usia seseorang, maka semakin banyak terjadi perubahan pada berbagai sistem dalam tubuh. Perubahan yang terjadi cenderung mengarah pada perubahan penurunan dari berbagai fungsi tubuh.⁴ Seiring dengan peningkatan usia, terdapat penurunan kapasitas fungsional baik pada tingkat selular maupun pada tingkat organ.⁵ Penurunan degenerasi sel yang terjadi pada lansia dapat menyebabkan berbagai macam gangguan salah satunya gangguan pola istirahat dan tidur. Salah satu gangguan tidur yang paling banyak dialami terutama oleh lansia adalah insomnia.⁶

Menurut DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), insomnia di definisikan sebagai keluhan dalam hal kesulitan untuk memulai atau mempertahankan tidur yang berlangsung setidaknya selama satu malam dan terjadi paling tidak tiga kali dalam satu minggu dan menyebabkan berbagai macam gangguan.⁷ Banyak faktor yang dapat menyebabkan gangguan tidur salah satunya yaitu peningkatan hormon kortisol yang dapat menyebabkan stres oksidatif.⁸

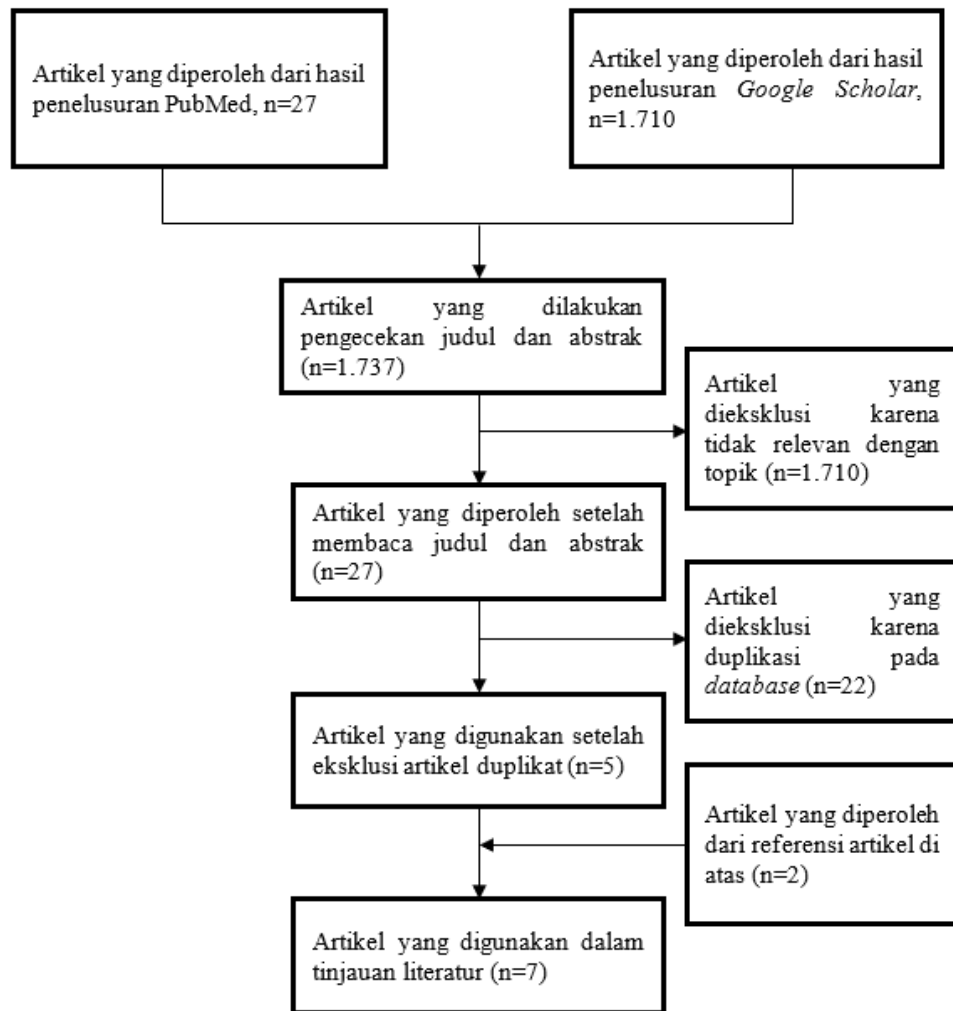
Stres oksidatif adalah salah satu faktor yang berkontribusi pada peningkatan kecepatan siklus sel yang mengakibatkan kematian sel prematur dan menyebabkan banyak gangguan degeneratif, serta gangguan psikiatris. Banyak proses fisiologis dan patologis, seperti penuaan, infeksi, limbah lingkungan, stres emosional atau

psikologis, asap rokok, dan alkohol yang meningkatkan konsentrasi tubuh yang dikenal sebagai radikal bebas. Stres oksidatif terjadi setiap kali ada ketidakseimbangan antara produksi oksidan dan pertahanan antioksidan, baik karena produksi meningkat atau karena pertahanan menurun, atau keduanya.⁹

METODE

Metode yang digunakan berupa *Narrative review*. Adapun pencarian literatur ini menggunakan database elektronik seperti *PubMed-MEDLINE* dan *Google Scholar*. Pencarian menggunakan Bahasa Inggris yang dipublikasi di atas 2005. Kata kunci yang digunakan untuk mendapatkan informasi yang akurat antara lain *Oxidative stress/stres oksidatif*, *malondialdehyde/malondialdehid*, *insomnia*, *elderly/lanjut usia*.

Penulisan *literature review* ini dilakukan dengan penelusuran pada dua *database*, yaitu *PubMed* dan *Google Scholar* menggunakan kata kunci yang telah dicantumkan di atas. Berdasarkan penelusuran tersebut ditemukan sebanyak 27 artikel dari *PubMed* dan 1.710 artikel dari *Google Scholar* sehingga total ditemukan sebanyak 1.737 artikel. Dilakukan pemilihan dari seluruh artikel tersebut berdasarkan judul dan abstrak, sehingga diperoleh sebanyak 27 artikel. Oleh karena ditemukannya duplikasi artikel pada beberapa *database*, maka artikel yang sama akan dieksklusi dari keseluruhan artikel sebanyak 22 artikel. Penulis juga melakukan *screening* terhadap referensi pada artikel yang diperoleh dan mendapatkan 2 artikel yang dapat digunakan dalam *literature review* ini, sehingga jumlah artikel yang digunakan adalah 8 artikel. (Gambar 1)



Gambar 1. Diagram Alur Penelusuran

HASIL DAN PEMBAHASAN

Seiring dengan peningkatan usia, terdapat penurunan kapasitas fungsional baik pada tingkat selular maupun pada tingkat organ. Penurunan degenerasi sel yang terjadi pada lansia dapat menyebabkan berbagai macam gangguan salah satunya gangguan pola istirahat dan tidur. Penuaan adalah kejadian yang ditandai dengan penurunan progresif dalam efisiensi proses biokimia dan fisiologis serta meningkatnya kerentanan terhadap penyakit. RS dan ROS memungkinkan untuk menentukan konsentrasi peroksida, sebagai indeks kerusakan oksidatif, kapasitas pengurang zat

besi, dan sebagai indeks cadangan antioksidan. Antioksidan cadangan mewakili kemampuan pasif plasma untuk melawan kejadian oksidatif. Akumulasi ROS dapat menyebabkan penuaan dan patogenesis penyakit yang berkaitan dengan usia. Inilah sebabnya mengapa kondisi stres oksidatif yang berkepanjangan, khususnya peningkatan ROS dan cadangan antioksidan yang tidak mencukupi sangat berbahaya. Kerusakan oksidatif pada lipid juga dapat terjadi secara tidak langsung melalui produksi aldehida yang sangat reaktif dan ditandai dengan meningkatnya kadar MDA.¹⁰

Insomnia dapat menyebabkan penurunan pemanfaatan glukosa otak, perubahan dalam keseimbangan simpatovagal, peningkatan kortisol malam hari, dan penurunan sekresi GH.¹¹

ROS dan peroksida lipid, yang diproduksi oleh reaksi berantai radikal bebas, telah terlibat dalam patogenesis berbagai kondisi.¹² Radikal bebas memiliki sifat yang sangat reaktif dan waktu paruh yang tergolong cepat, juga bereaksi dengan cepat untuk mengambil elektron yang berada disekitarnya. Kerusakan jaringan normal dapat terjadi apabila jumlah radikal bebas terlalu banyak.¹³ Umumnya radikal bebas diperlukan bagi kelangsungan beberapa proses fisiologis tubuh, terutama untuk transportasi elektron. Apabila terjadi ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas maka akan terjadi stres oksidatif yang akan mengganggu kerja sistem imun.¹⁴ Dilakukan peninjauan terhadap jurnal-jurnal yang membahas mengenai korelasi stres oksidatif dengan insomnia, yang ditampilkan pada tabel 1.

Studi oleh Liang *et al* yang melakukan penelitian pada 29 pasien insomnia dan 25 pasien kontrol yang sehat, didapatkan antioksidan total serum yang lebih rendah, sedangkan status oksidan total dan indeks stres oksidatif lebih tinggi pada kelompok

insomnia dibandingkan pada kelompok kontrol.⁸ Penelitian yang dilakukan Gulec *et al* didapatkan Kadar MDA secara signifikan lebih tinggi, sedangkan aktivitas glutathione peroksidase secara signifikan lebih rendah pada kelompok insomnia primer dibandingkan pada kelompok kontrol sehat. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok sehubungan dengan kadar glutathione atau aktivitas mieloperoksidase dan superoksida dismutase.⁹

Penelitian lain yang dilakukan oleh Yagihara F *et al.* pada tahun 2012 dengan subjek 30 pasien *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* (OSAS) dan 27 subjek tanpa OSAS didapatkan hasil konsentrasi dasar enzim antioksidan katalase lebih tinggi pada kelompok dengan OSAS dibandingkan kelompok kontrol. Penggunaan *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) adalah pengobatan yang efektif untuk OSAS karena CPAP dapat memperbaiki posisi tidur dan mengurangi mengantuk di siang hari yang berlebihan. Pengobatan CPAP juga dapat mencegah hipoksia dan cedera oksigenasi dan menurunkan stres oksidatif. Kelompok OSAS yang telah diberikan perawatan CPAP menunjukkan penurunan kadar stres oksidatif, seperti yang ditunjukkan oleh penurunan kadar peroksidasi lipid yang diukur dari konsentrasi MDA.¹⁵

Tabel 1 Literatur Terkait Korelasi Kadar Malondialdehid Plasma dengan Insomnia pada Lanjut Usia

No	Penulis	Subjek	Metode Penelitian	Hasil
1	Brandão <i>et al.</i> , 2009	38 wanita berusia 50-65 tahun	<i>Double-blind dan placebo controlled</i>	Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan antara kelompok yang diamati. Namun, semua pasien tampak mengalami peningkatan status stres oksidatif yang diukur dengan biomarker MDA dan konsentrasi homosistein setelah pengobatan.
2	Chang <i>et al.</i> , 2009	70 pasien rawat inap dengan diagnosis klinis depresi dan gangguan tidur	<i>Cohort study</i>	Kelompok perlakuan menunjukkan kadar serotonin serum yang lebih tinggi setelah pengenalan FIR, sedangkan tidak ada perubahan yang diamati pada kelompok kontrol.

No	Penulis	Subjek	Metode Penelitian	Hasil
		dibagi menjadi 35 pasien dalam kelompok perlakuan dan 35 pasien dalam kelompok kontrol		Ditemukan bahwa kadar MDA serum lebih rendah pada kelompok perlakuan setelah pengenalan FIR, sedangkan tidak ada perubahan yang diamati pada kelompok kontrol.
3	Gulec <i>et al.</i> , 2012	kelompok perlakuan terdiri dari 30 subjek dengan insomnia primer dan kelompok kontrol terdiri dari 30 orang sehat dengan usia 36-42 tahun	<i>Prospective case-control</i>	Kadar MDA secara signifikan lebih tinggi, sedangkan aktivitas glutathione peroksidase secara signifikan lebih rendah pada kelompok insomnia primer dibandingkan pada kelompok kontrol sehat. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok sehubungan dengan kadar glutathione atau aktivitas mieloperoksidase dan dismutase superoksida.
4	Yagihara F <i>et al.</i> , 2012	30 pasien sindrom apnea tidur obstruktif dan 27 subjek tanpa sindrom apnea tidur obstruktif dengan usia 60-75 tahun	<i>Cross sectional</i>	Konsentrasi dasar enzim antioksidan katalase lebih tinggi pada kelompok dengan <i>Obstructive sleep apnea syndrome</i> (OSAS) dibandingkan kelompok kontrol. Setelah perawatan <i>Continuous Positive Airway Pressure</i> (CPAP), Kelompok OSAS menunjukkan penurunan kadar stres oksidatif, seperti yang ditunjukkan oleh penurunan kadar peroksidasi lipid yang diukur dari konsentrasi malondialdehida (MDA).
5	Liang <i>et al.</i> , 2013	29 pasien insomnia dan 25 pasien kontrol yang sehat	<i>Cross sectional</i>	Pasien dengan insomnia memiliki aktivitas paraoksonase dan arilesterase yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Antioksidan total serum lebih rendah, sedangkan status oksidan total dan indeks stres oksidatif lebih tinggi pada kelompok insomnia dibandingkan pada kelompok kontrol.
6	Belcaro <i>et al.</i> , 2018	40 pasien direkrut dari pasien dengan tingkat stres oksidatif tinggi yang dinilai dengan tes d-ROM.	penelitian <i>cohort</i> dengan pendekatan Observasional analitik	Tingkat stres oksidatif tinggi pada awal penelitian pada semua subjek dan menurun secara signifikan dengan suplementasi Robuvit® setelah 4 dan 8 minggu, skor <i>Regensburg Insomnia Scale</i> menurun

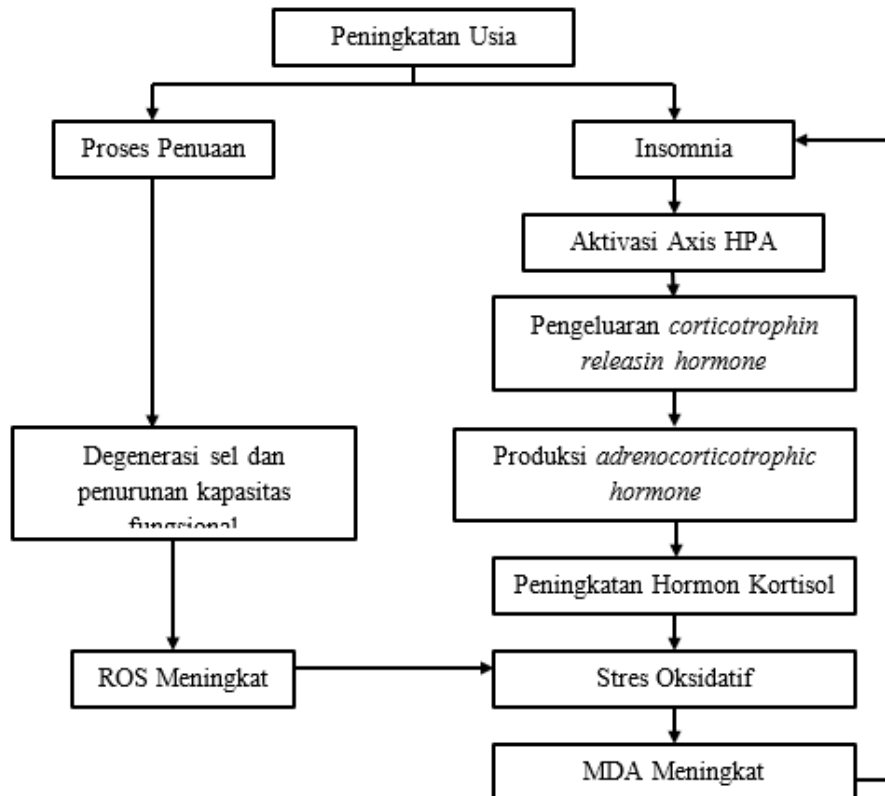
No	Penulis	Subjek	Metode Penelitian	Hasil
				tergantung waktu selama periode pengobatan.
7	Vitalaru <i>et al.</i> , 2020	30 pasien yang terdiri dari 15 orang dengan gangguan depresi, 5 orang dengan gangguan insomnia, dan 10 orang kontrol yang sehat.	<i>Cross sectional</i>	Terdapat penurunan yang signifikan dalam aktivitas spesifik superoksida dismutase (SOD) dan glutathione peroksidase pada pasien depresi dan insomnia dibandingkan dengan kelompok kontrol. Konsentrasi malondialdehid serum meningkat secara signifikan pada pasien dengan depresi dan pada pasien dengan insomnia, dibandingkan dengan kelompok kontrol sesuai usia.

Penelitian Belcaro *et al.* pada tahun 2018 dengan subjek penelitian 40 pasien yang direkrut dari pasien dengan tingkat stres oksidatif tinggi yang dinilai dengan tes d-ROM tingkat stres oksidatif subjek pada awal penelitian tinggi dan menurun secara signifikan dengan suplementasi setelah 4 dan 8 minggu, namun tidak ada perubahan yang berarti pada kelompok kontrol. Stres oksidatif menurun secara signifikan setelah pemberian suplementasi Robuvit® yang mengandung flavonoid dan berperan sebagai antioksidan, sedangkan tidak ada perubahan signifikan yang diamati pada kelompok kontrol.¹⁶

Penelitian yang dilakukan Vitalaru *et al.* pada tahun 2020 dengan subjek penelitian 30 pasien yang terdiri dari 15 orang dengan gangguan depresi, 5 orang dengan gangguan insomnia, dan 10 orang kontrol yang sehat. Dilaporkan pada penelitian ini terjadi peningkatan produksi ROS pada pasien dengan gangguan depresi, yang bahkan lebih meningkat pada pasien dengan insomnia. Selain itu, kurang tidur juga dapat menyebabkan neurokimia dan perubahan biokimia dalam tubuh, seperti akumulasi radikal bebas. Sehingga didapatkan hasil

pada penelitian ini yaitu peningkatan spesies oksigen reaktif secara signifikan terjadi pada pasien dengan depresi dan insomnia, dibandingkan dengan kelompok kontrol. Terjadi peningkatan stres oksidatif terutama MDA pada pasien dengan insomnia dibandingkan dengan pasien yang mengalami depresi pada penelitian ini.¹⁷

Studi yang dilakukan Brandão *et al* 2009 dengan 38 subjek wanita yang berusia 50-65 tahun didapatkan pasien tampak mengalami peningkatan status stres oksidatif yang diukur dengan biomarker MDA.¹⁸ Hasil ini didukung oleh penelitian Chang *et al* dengan subjek 70 pasien rawat inap dengan diagnosis klinis depresi dan gangguan tidur dibagi menjadi 35 pasien dalam kelompok perlakuan dan 35 pasien dalam kelompok kontrol, kelompok perlakuan menunjukkan kadar serotonin serum yang lebih tinggi (dari 0,39 ng/ml menjadi 0,43 ng/ml) setelah pengenalan FIR. Ditemukan bahwa kadar MDA serum lebih rendah pada kelompok perlakuan (dari 1.61µg/ml menjadi 1.25µg/ml) setelah pengenalan FIR.¹⁹ Penjelasan singkat mengenai mekanisme stres oksidatif dengan ansietas dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 2. Bagan Korelasi Stres Oksidatif dan Insomnia pada Lanjut Usia

PENUTUP

Berdasarkan *literature review* didapatkan insomnia berhubungan dengan stres oksidatif, hal ini dibuktikan dengan meningkatnya kadar malondialdehid yang merupakan salah satu biomarker untuk stres oksidatif pada subjek penelitian yang mengalami gangguan tidur.

Hingga saat ini, hanya ada beberapa studi yang menjelaskan korelasi antara stres oksidatif dengan insomnia. Hal ini menjadi alasan diperlukannya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme yang menjelaskan hubungan antara stres oksidatif dengan insomnia. Kemudian, *literature review* ini diharapkan dapat menjadi tinjauan untuk penelitian lebih lanjut mengenai korelasi stres oksidatif dengan insomnia.

DAFTAR PUSTAKA

1. United Nations Population Division. World Population Prospects. The 2015 Revision. New York: United Nations; 2015.
2. Edelberg JM dan Reed MJ. Aging and angiogenesis. *Front Biosci* 2003; 8: 1199-209.
3. Setiati S, Kuntjoro AM, dan Arya GR. Proses menua dan implikasi klinis. Dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, dkk (Editor). Jakarta: Interna Publishing; 2007: 757-67.
4. Suastari NM, Tirtayasa PN, Aryana IG, Kusumawardhani RT. Hubungan antara sikap sleep hygiene dengan derajat Insomnia pada lansia di Poliklinik Geriatri RSUP Sanglah, Denpasar. *EJ Medika Udayana*. 2014;3(9):1-8.

5. Indrawati L. Pengaruh relaksasi otot progresif terhadap insomnia pada lansia di PSTW Budhi Dharma Bekasi 2014. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. 2018 Jun 4;6(2):140-6.
6. Suzuki K, Miyamoto M, Hirata K. Sleep disorders in the elderly: Diagnosis and management. *Journal of general and family medicine*. 2017 Apr;18(2):61-71.
7. Fadila N, Oenzil F, Endrinaldi E. Pengaruh pemberian tempe terhadap kadar malondialdehid hati mencit jantan putih yang di induksi timbal asetat. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2018 Mar 10;7(1):88-93.
8. Liang B, Li YH, Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Sep 1;17(18):2517-22.
9. Gulec M, Ozkol H, Selvi Y, Tuluçe Y, Aydin A, Besiroglu L, Ozdemir PG. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012 Jun 1;37(2):247-51.
10. Setiati S, Kuntjoro AM, dan Arya GR. Proses menua dan implikasi klinis. Dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, dkk (Editor). Jakarta: Interna Publishing; 2007: 757-67.
11. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the elderly: a review. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2018 Jun 15;14(6):1017-21.
12. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*. 2010 Jul;4(8):118-24.
13. Meidhiyanto R, Uddin I, Sofia SN. Hubungan jumlah leukosit terhadap kadar troponin I pada pasien infark miokard (Doctoral dissertation, Diponegoro University).
14. Werdhasari A. Peran antioksidan bagi kesehatan. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 2014;3(2):59-68.
15. Yagihara F, Lucchesi LM, D'Almeida V, Mello MT, Tufik S, Bittencourt LR. Oxidative stress and quality of life in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: are there differences after six months of Continuous Positive Airway Pressure treatment?. *Clinics*. 2012;67(6):565-72.
16. Belcaro G, Saggino A, Cornelli U, Luzzi R, Dugall M, Hosoi M, Feragalli B, Cesarone MR. Improvement in mood, oxidative stress, fatigue, and insomnia following supplementary management with Robuvit®. *Journal of neurosurgical sciences*. 2018 Aug;62(4):423.
17. Vitalaru R, Ciobica A, Paduraru M, Cantemir A, Stefanescu C. Evaluation of some oxidative stress markers in depressive disorder and insomnia. *Journal of Experimental and Molecular Biology*. 2010;11(1):1-4.
18. Brandao LC, Hachul H, Bittencourt LR, Baracat EC, Tufik S, D'ALMEIDA VÂ. Effects of isoflavone on oxidative stress parameters and homocysteine in postmenopausal women complaining of insomnia. *Biological research*. 2009;42(3):281-7.
19. Chang Y, Liu YP, Liu CF. The effect on serotonin and MDA levels in depressed patients with insomnia when far-infrared rays are applied to acupoints. *The American journal of Chinese medicine*. 2009;37(05):837-42.