

# Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) pada Pasien Dermatitis Atopik dan Nondermatitis Atopik

## *(Difference Level of Malondialdehyde [MDA] in Atopic Dermatitis and Non-atopic Dermatitis Patients)*

Lia Kinasih Ayuningati, Dwi Murtiastutik, Marsoedi Hoetomo

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** Malondialdehid (MDA) adalah senyawa dialdehid yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid dalam tubuh. Konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel. Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit radang kulit yang bersifat kronis dan residif, dengan gejala gatal yang dapat terjadi pada bayi, anak, atau dewasa, dan biasanya terdapat riwayat asma maupun rhinitis alergika pada diri sendiri atau pada anggota keluarga. **Tujuan:** Mengevaluasi perbedaan kadar MDA antara pasien DA dengan nonDA di Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. **Metode:** Penelitian analitik observasional dengan 50 subjek penelitian yang dibagi menjadi dua kelompok (25 pasien DA dan 25 nonDA) yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan sampel. **Hasil:** Rerata kadar MDA kelompok DA  $129,14 \pm 57,31$  ng/mL sedangkan pada kelompok nonDA  $73,91 \pm 32,89$  ng/mL. Dari hasil diketahui bahwa kadar MDA plasma pada pasien DA lebih tinggi secara signifikan bila dibandingkan dengan nonDA. **Simpulan:** MDA merupakan komponen pengukuran terhadap peroksidasi lipid yang bersifat stabil dan akurat, dan telah membantu menjelaskan peranan stres oksidatif pada sejumlah penyakit termasuk pada DA yang berperan dalam proses terjadinya inflamasi.

**Kata kunci:** malondialdehid, stres oksidatif, dermatitis atopik.

### ABSTRACT

**Background:** Malondialdehyde (MDA) is a dialdehyde compound, which is the end product of lipid peroxidation in the body. High MDA concentrations indicate the presence of oxidation process in cell membranes. Atopic dermatitis (AD) is a chronic and relapsing skin inflammatory disease, with itchy symptoms occurring in infants, children, or adults, and usually there were histories of both asthma and allergic rhinitis in themselves or in family members. **Purpose:** To evaluate the difference of MDA level between AD and non-AD patients in Dermatology and Venereology outpatient clinic in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. **Methods:** Analytic observational study with 50 subjects divided into two groups (25 for AD patients and 25 non-AD), based on inclusion and exclusion criterias. **Results:** Mean of MDA level of AD group was  $129.14 \pm 57.31$  ng/mL whereas in non-AD group was  $73.91 \pm 32.89$  ng/mL. From the results it is known that plasma MDA levels in AD patients were higher significantly when compared with non-AD. **Conclusions:** MDA is a measurement component of stable and accurate lipid peroxidation. It could explain the role of oxidative stress in some diseases, including those in the AD, who played a role in the process of increasing inflammation.

**Key words:** malondialdehyde, oxidative stress, atopic dermatitis.

Alamat korespondensi: Dwi Murtiastutik, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609; email: ayuningati\_0708@yahoo.com.

### PENDAHULUAN

Malondialdehid (MDA) adalah senyawa dialdehid yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid dalam tubuh, melalui proses enzimatik atau nonenzimatik.<sup>1</sup> Konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel.<sup>2,3</sup> Peran dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) telah diteliti pada kasus ekzema dan penyakit kulit yang lain, tapi peran ini pada kasus Dermatitis Atopik (DA) sangat jarang diteliti lebih lanjut.<sup>4</sup> Dalam rangka perlindungan terhadap serangan ROS, tubuh manusia

memiliki suatu sistem antioksidan yang terorganisir, baik antioksidan enzimatik maupun antioksidan nonenzimatik, yang bekerja secara sinergis. Antioksidan melindungi sel tubuh terhadap kerusakan oksidatif dan dapat mencegah produksi dari produk-produk oksidatif.<sup>5</sup> Ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan, yaitu jika produksi 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 peroksidase lipid dan protein karbonilasi. Penanda tersebut dapat ditemukan dalam darah, urin dan cairan biologis lainnya yang dapat memberikan nilai diagnostik.<sup>6</sup>

Reaksi antara ROS dengan asam lemak tak jenuh ganda (pada dinding sel) akan menghasilkan pembentukan aldehid, seperti MDA, melalui proses peroksidasi lipid. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa MDA merupakan komponen pengukuran terhadap peroksidasi lipid yang bersifat stabil dan akurat, dan telah membantu menjelaskan peranan stres oksidatif pada sejumlah penyakit termasuk pada DA yang berperan dalam proses terjadinya inflamasi. Keunggulan pengukuran MDA dibandingkan produk peroksidasi lipid yang lain adalah metode yang lebih murah dengan bahan yang lebih mudah didapat. Kelemahan MDA yaitu tidak adanya nilai normal, dan MDA tidak spesifik untuk penyakit tertentu, sebab MDA dapat menginduksi beberapa penyakit sistemik dan kronis misalnya diabetes melitus, penyakit kardiovaskular.<sup>1,7,8</sup>

DA adalah suatu peradangan kulit kronik dan residif (atau sekelompok gangguan yang berkaitan), yang sering ditemukan pada penderita rhinitis alergika dan asma serta diantara para anggota keluarga mereka, yang ditandai dengan kelainan kulit berupa papul gatal, yang kemudian mengalami ekskoriiasi dan likenifikasi, distribusinya di lipatan (fleksural) tubuh. *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) mengemukakan bahwa prevalensi DA bervariasi antara 0,3% hingga 20,5% di 56 negara.<sup>9</sup> Jumlah pasien DA dewasa di Divisi Alergi dan Imunologi URJ Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo tahun 2012-2014 adalah 253 pasien, sebesar 0,39% dari jumlah pasien URJ Kulit dan Kelamin dan 6,09% dari jumlah pasien di Divisi Alergi Imunologi URJ Kulit dan Kelamin. Etiologi dan patogenesis DA sampai saat ini belum diketahui dengan jelas namun berbagai faktor ikut berinteraksi dalam patogenesis DA. Faktor penyebab DA merupakan kombinasi faktor genetik (turunan) dan lingkungan seperti kerusakan fungsi kulit, infeksi, stres, dan lain-lain. Konsep dasar terjadinya DA adalah melalui reaksi imunologis yang diperantarai oleh sel-sel yang berasal dari sumsum tulang. Gejala klinis dan perjalanan penyakit DA sangat bervariasi, DA dapat menyebabkan perasaan gatal yang dapat mengganggu dan memperlihatkan kemerahan pada kulit serta terbentuknya vesikel dan mengeluarkan air.<sup>10</sup>

Terdapat dugaan bahwa pada keadaan stres oksidatif, yang disertai dengan produk oksidatifnya, akan menyebabkan pelepasan mediator proinflamasi seperti sitokin pada tingkat seluler, sehingga

menyebabkan inflamasi serta pelepasan histamin timbul gatal dan memicu garukan yang selanjutnya mempengaruhi kerusakan fungsi sawar kulit.<sup>4</sup> Sebuah peroksidasi lipid produk MDA digunakan sebagai indikator peroksidasi lipid. Peroksida lipid seperti terurai dalam kondisi fisiologis dengan adanya besi atau tembaga ion, untuk menghasilkan aldehida yang sangat sitotoksik. Diantara aldehida seperti MDA menerima perhatian yang besar.<sup>11</sup> Sebuah penelitian di Bangladesh oleh Amin menyatakan bahwa pasien dengan DA konsentrasi serum MDA meningkat secara signifikan dibanding kontrol.<sup>12</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Chung didapatkan kapasitas antioksidan darah berkurang dan kadar MDA lebih tinggi pada pasien DA dibandingkan dengan kontrol.<sup>13</sup>

Berdasarkan data-data tersebut, maka disusunlah permasalahan apakah terdapat perbedaan kadar MDA sebagai penanda stres oksidatif antara penyakit DA dengan nonDA. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar MDA antara pasien DA dengan nonDA. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah, digunakan sebagai dasar pemberian antioksidan serta sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan studi *case control*, yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar MDA sebagai penanda stres oksidatif pada pasien DA dan nonDA. Populasi penelitian ini adalah semua pasien DA baru dan lama yang datang berobat ke Divisi Alergi dan Imunologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr Soetomo Surabaya dengan besar sampel penelitian ditentukan dengan metode “*consecutive total-sampling*” yaitu semua pasien DA yang memenuhi kriteria penerimaan selama bulan September 2016 sampai Desember 2016. Kriteria penerimaan adalah semua pasien DA yang terbukti dengan pemeriksaan klinis dan memenuhi kriteria Hanifin dan Rajka, usia pasien  $\geq 15$  tahun, keadaan umum pasien baik, serta bersedia untuk mengikuti penelitian. Kriteria penolakan sampel yaitu pasien dengan infeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), keganasan, hepatitis C, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, psoriasis vulgaris, acne vulgaris, wanita hamil dan menyusui, atau pasien yang mengkonsumsi obat-obatan, seperti kortikosteroid sistemik (dalam 14 hari terakhir), obat anti inflamasi (dalam 28 hari), anti oksidan (dalam 6 minggu terakhir), obat-obatan immunosupresan (dalam 3 bulan terakhir), dan menggunakan kortikosteroid topikal (dalam 7 hari terakhir), atau memiliki riwayat merokok dan minum alkohol.

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* dengan mengambil setiap pasien dewasa yang didiagnosis DA dan memenuhi kriteria penerimaan sampel. Kelompok nonDA sebagai kontrol dipilih dengan sistem *matching* sesuai dengan kriteria penerimaan kelompok kontrol. Kemudian dilakukan pengambilan darah vena pada kelompok DA dan nonDA untuk pemeriksaan kadar MDA di laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Semua hasil dimasukkan ke dalam lembar pengumpul data untuk dilakukan analisis data. Data yang terkumpul disusun dalam bentuk tabel kemudian dimasukkan data kadar MDA pada masing-masing kelompok DA dan kelompok nonDA. Data dianalisis dengan menggunakan program *Statistical Package for Social Science (SPSS) release* versi 22. Uji normalitas menggunakan *Saphiro-Wilk* karena jumlah sampel kurang dari 50 orang.

## HASIL

Didapatkan hasil 50 sampel yang memenuhi kriteria penerimaan dibagi menjadi dua kelompok dengan jumlah yang sama banyak, yaitu 25 pasien DA dan 25 pasien nonDA. Berdasarkan kriteria

pengambilan sampel didapatkan median usia pada kelompok DA adalah 29 (16-58) tahun dan pada kelompok kontrol 29 (16-65) tahun. Pada kriteria usia, harga  $p=0,992$  yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok DA dan nonDA. Jenis kelamin terbanyak adalah perempuan pada kedua kelompok sebanyak 23 orang (92%).

Lama keluhan sakit didapatkan paling banyak selama < 1 bulan yaitu terjadi pada 11 pasien (44%), sedangkan yang paling sedikit selama > 12 bulan sebanyak 5 orang (28%). Seluruh pasien DA pada penelitian ini memiliki riwayat atopi positif pada keluarga, yang terbanyak pada penelitian ini adalah DA sebanyak 24 pasien (96%) diikuti rhinitis alergika sebanyak 13 pasien (52%) dan asma sebanyak 10 pasien (40%). Faktor pencetus yang mempengaruhi timbulnya DA paling banyak disebabkan oleh makanan sebanyak 18 pasien (72%). Faktor musim didapatkan sebanyak 17 pasien (68%), emosi sebanyak 13 pasien (52%), diikuti hirupan sebanyak 12 pasien (48%). Faktor pencetus gigitan serangga sebanyak 9 pasien (36%) dan infeksi sebanyak 1 pasien (4%). Tidak ada pasien yang dipengaruhi oleh obat dan kontak.

**Tabel 1.** Karakteristik Usia dan Jenis Kelamin pada Kelompok DA dan nonDA di Divisi Alergi dan Imunologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr Soetomo Surabaya

Jenis Kelamin	Pasien dermatitis atopik n=25(%)	Nondermatitis atopik n=25(%)
Laki-Laki	2 (8)	2 (8)
Perempuan	23 (92)	23 (92)

Keterangan: DA = Dermatitis Atopik, URJ = Unit Rawat Jalan

**Tabel 2.** Distribusi Lama Keluhan sakit kelompok DA di Divisi Alergi dan Imunologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr Soetomo Surabaya

Lama keluhan	Frekuensi (n=25)	Persentase (%)
<1 bulan	11	44
1-12 bulan	9	36
>12 bulan	5	20

Keterangan: DA = Dermatitis Atopik, URJ = Unit Rawat Jalan

**Tabel 3.** Distribusi Riwayat Atopi pada kelompok DA di Divisi Alergi dan Imunologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr Soetomo Surabaya

Riwayat atopi di keluarga	Frekuensi (n=25)	Persentase (%)
Asma bronkial	10	40
Rhinitis alergika	13	52
Dermatitis atopik	24	96

Keterangan: DA = Dermatitis Atopik, URJ = Unit Rawat Jalan, Satu orang dapat memiliki lebih dari satu jenis riwayat atopi.

Hasil uji normalitas menunjukkan seluruh data mempunyai tingkat signifikansi lebih besar dari 0,05 yang artinya data sampel terdistribusi normal, dan

dapat digunakan untuk pengujian parametrik. Oleh karena syarat dari uji parametrik terpenuhi, yaitu data terdistribusi normal, maka dapat dilakukan uji

parametrik *independent sample t test*. Penelitian ini menggunakan uji *independent sample t test* karena mempunyai 2 kelompok, tidak berpasangan, memiliki skala pengukuran numerik. Uji *independent sample t test* digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna atau tidak bermakna pada 2 kelompok. Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok DA diperoleh nilai MDA  $129,14 \pm 57,31$

ng/mL sedangkan pada kelompok nonDA diperoleh nilai MDA  $73,91 \pm 32,89$  ng/mL. Dari hasil ini maka MDA lebih besar pada kelompok DA. Berdasarkan tabel 6 didapatkan hasil signifikansi, yaitu  $0,0001$  ( $p < 0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan rata-rata MDA pada kelompok DA dan nonDA secara signifikan.

**Tabel 4.** Distribusi faktor pencetus atopi pada kelompok DA di Divisi Alergi dan Imunologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr Soetomo Surabaya

Variabel	Frekuensi, n=25	Persentase (%)
Infeksi	1	4,0
Makanan	18	72,0
Obat	0	0
Gigitan serangga	9	36,0
Kontak	0	0
Musim	17	68,0
Emosi	13	52,0
Hirupan	12	48,0

Keterangan: satu orang bisa lebih dari satu faktor pencetus, DA = Dermatitis Atopik, URJ= Unit Rawat Jalan

**Tabel 5.** Hasil Uji Normalitas dengan *Saphiro Wilk* pada kelompok DA dan nonDA di Divisi Alergi dan Imunologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr Soetomo Surabaya

Statistik	Sig.	Keterangan
Dermatitis Atopik	0.524	Normal
Nondermatitis Atopik	0.278	Normal

Keterangan: DA = Dermatitis Atopik, URJ = Unit Rawat Jalan

**Tabel 6.** Kadar MDA pada Kelompok DA dan nonDA di Divisi Alergi dan Imunologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr Soetomo Surabaya

Deskripsi	DA, n=15 (ng/mL)	Kontrol, n=15 (ng/mL)	Harga p
Minimum	38,70	26,80	
Maksimum	235,90	139,90	
Rerata	129,14	73,91	<0,0001
Simpangan Baku	57,31	32,89	

Keterangan: MDA = Malondialdehid, DA = Dermatitis Atopik, URJ = Unit Rawat Jalan

## PEMBAHASAN

Pengambilan sampel pada penelitian ini digunakan rentang usia 15 tahun keatas. Didapatkan usia termuda 16 tahun dan tertua 58 tahun (Tabel 1) dengan usia rerata 29 tahun. Hal ini sesuai dengan Orfali (2013) yang meneliti kasus DA dewasa dengan rentang usia 18-79 tahun dengan rerata umur 29 tahun.<sup>14</sup> Rentang usia pada penelitian ini menunjukkan bahwa DA dapat muncul sejak usia anak atau dewasa muda, DA merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia, dengan prevalensi 10-20% pada anak, sedangkan pada orang dewasa 1-

3%.<sup>9</sup> Hasil pada penelitian ini menunjukkan pasien DA perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki (11,5:1). Penelitian oleh Orfali (2013) yang dilakukan pada 80 pasien DA dewasa, didapatkan 50 pasien jenis kelamin perempuan dan 30 pasien jenis kelamin laki-laki.<sup>14</sup> Saat ini DA dibagi menjadi dua golongan, yaitu DA intrinsik dan DA ekstrinsik, dimana pada DA intrinsik didapatkan gangguan sawar kulit yang menonjol. DA ekstrinsik dihubungkan dengan adanya peningkatan kadar serum total IgE dan adanya riwayat atopi pada keluarga serta ditemukan IgE spesifik untuk alergen makanan dan alergen hirup. Sementara

DA intrinsik memiliki kadar serum total IgE normal, tidak adanya riwayat penyakit atopi lain, IgE spesifik alergen negatif dan memiliki tingkat mutase filagrin yang rendah.<sup>10</sup> Frekuensi DA intrinsik berkisar 16% sampai 45%, tergantung pada negara dan kriteria yang digunakan. Di Jerman Timur, prevalensi DA intrinsik lebih tinggi pada anak prasekolah dan dalam perkembangannya telah diamati lebih dominan perempuan. Presentase DA intrinsik dari total DA di Korea sebesar 20%, disebutkan 80% lebih dominan perempuan.<sup>15</sup> Studi *case control* oleh Brenninkmeijer (2008) di Amsterdam menunjukkan hasil, dari 34 pasien yang didiagnosis DA intrinsik sebanyak 70,6% adalah perempuan.<sup>16</sup> Dalam penelitian ini perempuan lebih banyak, yang kemungkinan berkaitan dengan DA intrinsik.

DA merupakan penyakit kulit inflamasi yang kronis dan residif. Perjalanan penyakit DA tidak dapat diprediksi dan sering kali tergantung dengan kondisi masing-masing dari pasien, umumnya muncul sebelum usia 5 tahun dan dapat berlangsung lama hingga seseorang menjadi remaja dan dewasa. Bagi sebagian orang, DA dapat kambuh lagi secara berkala dan kemudian akan hilang untuk sementara waktu, bahkan bertahan hingga beberapa tahun.<sup>9</sup> Berdasarkan Tabel 2 penelitian ini, didapatkan kelompok terbesar adalah pasien yang mempunyai lama keluhan sakit selama kurang dari 1 bulan yaitu 44%, kemudian durasi antara 1-12 bulan yaitu 36%. Kelompok terkecil menderita DA yang lebih dari 12 bulan yaitu 20%. Studi retrospektif oleh Herwanto N pada tahun 2012-2014 di Divisi Alergi dan Imunologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya menunjukkan bahwa lama keluhan terjadinya DA yang terbanyak adalah dalam kurun waktu kurang dari 1 bulan. Data lama sakit pada penelitian ini adalah lama sakit yang diderita saat ini, dari anamnesis didapatkan bahwa sebagian besar pasien memiliki riwayat kekambuhan, sehingga hal ini sesuai dengan perjalanan penyakit DA yang kronis dan residif.

Atopik ialah kelainan dengan dasar genetik yang ditandai oleh kecenderungan individu untuk membentuk antibodi berupa IgE spesifik bila berhadapan dengan alergen yang umum dijumpai, serta kecenderungan untuk mendapatkan penyakit-penyakit asma, rhinitis alergika dan DA.<sup>9,10</sup> Konsep dasar terjadinya dermatitis atopik adalah melalui reaksi imunologik, yang diperantai oleh sel-sel yang berasal dari sumsum tulang. Beberapa parameter imunologi dapat diketemukan pada DA, seperti kadar IgE dalam serum penderita pada 60-80% kasus meningkat, adanya IgE spesifik terhadap bermacam

aerolergen dan eosinofilia darah serta ditemukannya molekul IgE pada permukaan sel langerhans epidermal. Terbukti bahwa ada hubungan secara sistemik antara DA dan alergi saluran napas, karena 80% anak dengan DA mengalami asma bronkial atau rhinitis alergika.<sup>10</sup> DA lebih banyak ditemukan pada penderita yang mempunyai riwayat atopi dalam keluarganya. Sejumlah bukti menunjukkan bahwa kelainan atopik lebih banyak diturunkan dari garis keturunan ibu daripada garis keturunan ayah. Sejumlah *survey* berbasis populasi menunjukkan bahwa risiko anak yang memiliki atopik lebih besar ketika ibunya memiliki riwayat atopi, daripada ayahnya. Darah tali pusat IgE cukup tinggi pada bayi yang ibunya memiliki riwayat atopi atau memiliki IgE yang tinggi, sedangkan atopik paternal atau IgE yang meningkat tidak berhubungan dengan kenaikan darah tali pusat IgE.<sup>15</sup> Pada penelitian ini didapatkan hasil riwayat atopi yang terbanyak adalah DA sebanyak 24 pasien (96%) diikuti rhinitis alergika sebanyak 13 pasien (52%) dan asma bronkial sebanyak 10 pasien (40%). Dari anamnesis didapatkan bahwa sebagian besar riwayat atopi keluarga dari ibu, sehingga hal ini sesuai dengan risiko terjadinya atopik lebih banyak diturunkan dari garis keturunan ibu. Pada pasien asma bronkial dan rhinitis alergika sendiri dapat mempengaruhi kadar oksidan dan antioksidan dalam tubuh. Dut (2008) melakukan penelitian pada pasien asma bronkial didapatkan hasil MDA meningkat dibandingkan kelompok kontrol dan menurunnya antioksidan nonenzimatik.<sup>16</sup> Agarwal (2015) juga melakukan penelitian pada pasien rhinitis alergika dan didapatkan kadar MDA yang meningkat dan hasil kapasitas antioksidan darah berkurang.<sup>17</sup>

Berbagai faktor intrinsik dan ekstrinsik berperan dalam perjalanan penyakit DA. Faktor intrinsik meliputi faktor herediter yaitu adanya kerentanan genetik, kelainan imunologi, dan penurunan sawar kulit yang merupakan faktor predisposisi. Faktor ekstrinsik seringkali berperan sebagai faktor pencetus dalam mekanisme terjadinya DA, antara lain alergen makanan, alergen hirupan, berbagai bahan iritan, stress dan agen microbial (infeksi).<sup>10</sup> Besar peran alergen makanan dan alergen hirupan ini masih kontroversial. Meski pada pasien DA kerap dijumpai peningkatan IgE spesifik terhadap kedua jenis alergen ini, tidak selalu dijumpai korelasi dengan kondisi klinisnya. Hasil tes positif terhadap suatu alergen, tidak selalu menyatakan alergen tersebut sebagai pemicu DA, tetapi lebih menggambarkan bahwa pasien telah tersensitasi terhadapnya. Alergi makanan memiliki peran pada DA. Alergen makanan telah dibuktikan dapat menimbulkan radang yang

diperantarai IgE dan meningkatkan histamin pada plasma.<sup>10,18</sup> Secara umum, alergen makanan lebih berperan pada DA usia dini. Seiring dengan penambahan usia, maka peran alergen makanan akan digantikan oleh alergen hirup. Selain itu, memang terdapat sekitar 20% penderita DA tanpa peningkatan IgE spesifik, yang dikenal sebagai DA tipe intrinsik.<sup>10,15</sup> Pada penelitian ini didapatkan faktor pencetus yang mempengaruhi timbulnya DA paling banyak disebabkan oleh makanan sebanyak 18 pasien (72%).

Faktor lingkungan termasuk iklim juga dapat mempengaruhi kekambuhan timbulnya DA, termasuk di dalamnya adalah suhu dan kelembaban.<sup>10,18</sup> Suhu yang terlalu panas atau terlalu dingin dapat mencetuskan timbulnya DA. Pada penelitian ini, faktor pencetus musim didapatkan sebanyak 17 pasien (68%). Pada anamnesis paling banyak disebabkan suhu panas. Pada literatur disebutkan bahwa penyakit DA semakin memburuk saat musim panas dan lainnya saat musim dingin. Studi kohort yang dilakukan Sargen (2014) menunjukkan hasil saat suhu tinggi, paparan sinar matahari dan kelembaban yang tinggi mengakibatkan penyakit DA semakin tidak terkontrol.<sup>18,19</sup> Faktor pencetus lain yang cukup berperan penting pada terjadinya DA adalah stres. Stres dapat menyebabkan rusaknya fungsi sawar kulit dan memicu terjadinya respon alergi atau Th2.<sup>20</sup> Pada saat stres, saraf sensoris melepaskan neuromediator yang meregulasi inflamasi dan respon imun seperti pada penurunan sawar kulit. Stres dapat mengaktifkan inti paraventricular hipotalamus, yang mengeluarkan hormon *corticotropin-releasing hormone* (CRH). CRH merangsang lobus hipofisis dan lokus koeruleus anterior. Hipofisis anterior mengeluarkan hormon adrenokortikotropik untuk merangsang korteks adrenal dan medula adrenal (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*). Korteks adrenal mengeluarkan kortikoids yang pada gilirannya menghasilkan IL-4, IL-10, dan IL-13. Produksi interleukin ini meningkatkan sel Th2. Lokus koeruleus dirangsang oleh CRH dan mengeluarkan noradrenalin yang mengaktifkan batang otak, sumsum tulang belakang, dan sistem saraf simpatik. Noradrenalin, yang diproduksi oleh sistem saraf simpatik dan kortikoid, adrenalin dan noradrenalin, yang diproduksi oleh kelenjar adrenal, menekan IL-12. Akibatnya, IL-12 menekan produksi Th1. Ketidakseimbangan antara Th1 dan Th2 ini, di mana Th2 didominasi sitokin sehingga memediasi terjadinya reaksi alergi.<sup>20</sup> Sesuai dengan teori, pada penelitian ini didapatkan faktor pencetus emosi sebanyak 13 pasien (52%). Faktor emosi sendiri dapat mempengaruhi perubahan kadar MDA, Kajehnasiri (2012) pada penelitiannya

mendapatkan hasil MDA yang meningkat pada kelompok yang mengalami peningkatan stres.<sup>21</sup>

Paparan terhadap alergen hirupan seperti tungau debu rumah dan bulu binatang juga dapat menjadi pencetus terjadinya DA.<sup>19</sup> Pada mulanya alergen hirupan lebih sering terjadi pada anak yang lebih tua dan dewasa yang mengakibatkan rasa gatal dan lesi atopik setelah tersensitisasi secara inhalasi bronkial. Kadar IgE meningkat pada seseorang yang sering tersensitisasi dengan tungau debu rumah maupun bulu binatang dan dapat memperburuk penyakit DA.<sup>18</sup> Pada penelitian ini didapatkan faktor pencetus hirupan sebanyak 48%. *Staphylococcus aureus* ditemukan pada > 90% lesi DA dan hanya pada 5% populasi normal. Salah satu cara *Staphylococcus aureus* menyebabkan eksaserbasi atau mempertahankan inflamasi ialah dengan mensekresi sejumlah yang berperan sebagai superantigen, menyebabkan rangsangan pada sel T dan makrofag. Superantigen *Staphylococcus aureus* yang disekresi permukaan kulit dapat berpenetrasi di daerah inflamasi Langerhans untuk memproduksi IL-1, TNF dan IL-12. Semua mekanisme tersebut meningkatkan inflamasi pada DA dengan kemungkinan peningkatan kolonisasi *Staphylococcus aureus*. Demikian pula jenis toksin atau protein *Staphylococcus aureus* yang lain dapat menginduksi inflamasi kulit melalui sekresi TNF- $\alpha$  oleh keratinosit atau efek sitotoksik langsung pada keratinosit.<sup>16,18</sup> Faktor pencetus infeksi pada penelitian ini hanya didapatkan sebesar 4%. Kulit penderita DA lebih rentan terhadap bahan iritan antara lain sabun alkalis, bahan kimia yang terkandung pada berbagai obat gosok, pakaian wol, parfum. Hal ini disebabkan karena kulit yang kering karena telah terjadi gangguan sawar kulit.<sup>10</sup> Namun pada penelitian ini tidak didapatkan faktor pencetus akibat kontak bahan iritan maupun alergen. Berdasarkan keseluruhan data pada penelitian ini yang menunjukkan banyaknya riwayat atopi pada keluarga maupun faktor pencetus berupa alergen makanan dan alergen hirupan dapat dipelajari lebih lanjut apakah termasuk golongan DA intrinsik atau DA ekstrinsik, namun yang belum diketahui kadar serum total IgE karena memang tidak dilakukan pada penelitian ini. Kadar MDA DA intrinsik dan DA ekstrinsik sendiri sampai saat ini belum dipelajari.

Stres oksidatif adalah keadaan ketidakseimbangan antara prooksidan dengan antioksidan.<sup>6</sup> Hal ini disebabkan oleh pembentukan ROS yang melebihi kemampuan sistem pertahanan antioksidan, atau menurun atau menetapnya kemampuan antioksidan. Di antara *biomarker* stres oksidatif, yang paling sering digunakan sebagai parameter laboratorium adalah peroksidasi lipid dan

protein karbonilasi. Reaksi antara ROS dengan asam lemak tak jenuh ganda (pada dinding sel) akan menghasilkan pembentukan aldehid seperti MDA melalui proses peroksidasi lipid.<sup>1,6,7</sup> MDA digunakan sebagai penanda stres oksidatif pada beberapa penyakit seperti hepatitis C, kanker, HIV seropositif pada anak, diabetes melitus, penyakit kardiovaskuler, penyakit Parkinson, dan penyakit DA. MDA dapat ditemukan di plasma, serum, jaringan dan urin.<sup>2,22</sup> Beberapa indikasi terjadinya stres oksidatif terkait dengan peroksidase lipid dan kerusakan seluler. Konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel. Status antioksidan yang tinggi biasanya diikuti oleh penurunan kadar MDA. MDA diukur sebagai indeks peroksidase lipid pada plasma pasien.<sup>22,23</sup> Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh manusia dan menjadi target utama stres oksidatif karena spesies reaktif yang terus dihasilkan dalam keratinosit pada respon lingkungan dan agen endogen oksidan. Aktivitas fisik dan stres psikologis juga dapat menimbulkan stres oksidatif pada kulit. Peningkatan atau berkepanjangan tindakan radikal bebas dapat membanjiri mekanisme pertahanan antioksidan dari kulit dan memberikan kontribusi pada pengembangan gangguan kulit, termasuk dermatitis.<sup>23</sup> Penelitian yang dilakukan Chung (2009) memberi hasil kapasitas antioksidan darah berkurang dan kadar MDA lebih tinggi pada pasien DA dibandingkan dengan kontrol.<sup>14</sup> Penelitian lain oleh Amin (2015) yang dilakukan di *Noakhali Medical College Hospital*, Bangladesh membuktikan pasien dengan DA konsentrasi serum MDA meningkat secara signifikan dibanding kontrol dan level antioksidan termasuk vitamin A, C dan E rendah.<sup>13</sup> Sivaranjani (2013) dalam penelitiannya juga memberikan hasil peningkatan stres oksidatif dan menurunnya antioksidan enzimatis dan antioksidan nonenzimatis. Status peroksidasi lipid yang dinilai MDA meningkat pada pasien DA dibandingkan kontrol.<sup>4</sup>

Dari berbagai literatur di atas ditemukan kesesuaian hasil penelitian yang menunjukkan pada kelompok DA diperoleh nilai MDA  $129,14 \pm 57,31$  ng/mL sedangkan pada kelompok nonDA diperoleh nilai MDA  $73,91 \pm 32,89$  ng/mL. Dari hasil ini maka MDA lebih besar pada kelompok yang mengalami DA. Pada Tabel 6 didapatkan hasil signifikansi, yaitu 0,0001. Hal itu berarti  $p < 0,05$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan rata-rata MDA pada kelompok DA dan nonDA. Pada penelitian ini hanya bertujuan membandingkan kadar MDA pada pasien DA dan nonDA, untuk selanjutnya dapat

dilakukan penelitian untuk mengetahui korelasi peningkatan kadar MDA pada tingkat keparahan DA.

Belum ada penelitian yang menggambarkan penurunan kadar MDA pada pasien DA setelah diberi antioksidan oral, namun ada laporan pada beberapa kasus lain seperti morbus hansen dan akne vulgaris yang menunjukkan penurunan kadar MDA setelah mendapat antioksidan oral. Vijayaraghavan (2005) melakukan penelitian untuk mengetahui peran vitamin E pada stres oksidatif terhadap pasien morbus hansen, kelompok yang memperoleh suplemen vitamin E 400IU terbukti menurunkan kadar MDA.<sup>24</sup> Penelitian Trimbake (2013) menggambarkan bahwa antioksidan seperti vitamin C, vitamin E, karotenoid hadir dalam buah-buahan dan sayuran memberi perlindungan terhadap kerusakan oksidatif pada peroksidasi lipid dan status antioksidan dalam hal ini didapatkan penurunan nilai MDA sebagai indikator peroksidasi lipid dan status antioksidan.<sup>25</sup> Sahib (2013) melakukan penelitian terhadap pasien akne vulgaris dengan 56 subyek dan 28 kontrol yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan. Kadar MDA diperiksa pada awal penelitian kemudian diperiksa ulang setelah 8 minggu diberikan terapi antikoksidan oral dan hasil yang didapat terjadi penurunan kadar MDA yang bermakna secara statistik setelah pemberian antioksidan oral.<sup>26</sup> Dengan adanya sejumlah bukti penelitian pemberian antioksidan dapat menurunkan kadar MDA, maka dapat menjadi dasar pertimbangan pemberian suplemen antioksidan pada pasien DA yang mengalami peningkatan kadar MDA sebagai terapi tambahan dalam tata laksana DA di kemudian hari.

Berdasarkan uraian tersebut maka dapat diketahui bahwa kadar MDA plasma pada pasien DA lebih tinggi bila dibandingkan dengan nonDA dan perbedaan ini bermakna signifikan. Kelemahan penelitian ini adalah kadar MDA belum ada nilai normal, pada penelitian ini menggunakan ELISA kit dari Elabscience dengan batasan *range* yang dapat dideteksi 31,25-2000 ng/mL dengan nilai terendah 18,75 ng/mL yang tercantum pada manual kit. Selain itu, penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan sampel yang relatif sedikit sehingga dapat dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih banyak serta dilakukan secara *time series*, karena pada penelitian ini hanya mengukur kadar MDA pada saat pasien *flare*. Penelitian lanjutan dapat dilakukan, yaitu secara *time series*, pasien diperiksa minimal tiga kali, saat pasien tidak *flare*, saat *flare* maupun setelah ditambahkan antioksidan kadar MDA diperiksa kembali.

**KEPUSTAKAAN**

1. 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.
2. Jettawatana S. Malodialdehyde (MDA), alipid oxidation product. *Spring* 2005; 77 (222): 1-10.
3. Tukozaan N, Erdamar H, Seven I. Measurement of total malondialdehyde in plasma and tissues by high-performace liquid chromatography and thiobarbituric acid assay. *Firat Tip Dergisi* 2006; 11 (2): 88-92.
4. Sivanranjani N, Rao SV, Rajeev G. Role of reactive oxygen species and antioxidant in atopic dermatitis. *JCDR* 2013; 7 (12): 2683-5.
5. Al-Dalaen S, A-Qtaitat AI. Review article: oxidative stress versus antioxidants. *BIO* 2014; 2(5): 60-71.
6. Yoshikawa T, Naito Y. What is oxidative stress? *JMAJ* 2002; 45 (7): 271-6.
7. Birben E, Saahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal* 2012; 5: 9–19.
8. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med* 1990; 9: 515-40.
9. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22 (2): 125-37.
10. Sinclair W, Aboobaker J, Jordaan F, Modi D, Todd G. Management of atopic dermatitis in adolescents and adults in south africa. *SAMJ* 2008; 98 (4): 303-19.
11. Sharma P, Jha AB, Dubey RS, Pessarakli M. Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful condition. *AJB* 2012; 1-26.
12. Amin MN, Liza KF, Sarwar S, Ahmed J, Adnan T, Chowdhury MI, et al. Effect of lipid peroxidation, antioxidants, macro minerals, and trace elements on eczema. *Arch Dermatol Res* 2015; 1-7.
13. 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.
14. Orfali RL, Shimizu MM, Takaoka R, Zaniboni M, Ishizaki AS, Costa AA et al. Atopic dermatitis in adults: clinical and epidemiological consideration. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59(3): 270-5.
15. Kim HJ. Immunologic mechanisms and skin barrier abnormalities in atopic dermatitis. *KAAACI Annual International Congress and East Asia Allergy Symposium* 2012; 125-32.
16. Dut R, Dizdar EA, Birben E, Sackesen C, Soyer OU, Besler T, et al. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy* 2008; 63: 1605-8.
17. Agarwal C, Bhattacharya I, Saxena R. Evaluation of plasma total antioxidant activity in allergic rhinitis. *Sch J App Med Sci* 2015; 3(5C): 1961-4.
18. Ou LS, Leung DYM. Advances in atopic dermatitis. *Chang Gung Med J* 2005; 28: 1-8.
19. Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) Cohort, 2004–2012. *J Invest Dermatol* 2014; 134(1): 51–57.
20. Lee MR, Son BS, Park YR, Kim HM, Moon JY, Lee YJ, et al. The relationship between psychosocial stress and allergic disease among children and adolescents in Gwangyang Bay, Korea. *J Prev Med Public Health* 2012;45: 374-80.
21. Kahjehnasiri F, Mortazavi SB, Allamen A, Akhondzadeh S, Hasehmi H. Total antioxidant capacity and Malondialdehyde in depressive rotational shift workers. *Journal of Environmental and PublicHealth* 2013; 1-5.
22. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006; 52 (4): 601-23.
23. Ji H, Li X. Oxidative stress in atopic dermatitis. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 1-8.
24. Vijayaraghavan R, Suribabu CS, Sekar B, Oommen PK, Kavithalakshmi SN, Madhusudhanan N et al. Protective role of vitamin E on the oxidative stress in Hansen's disease (Leprosy) patients. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1121-8.
25. Trimbake SB, Sontakke AN, Dhat VV. Oxidative stress and antioxidant vitamins in leprosy. *Int J Res Med Sci* 2013; 1(3): 226-9.
26. 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): 1-6.