

Kadar MDA (*Malondialdehyde*) dan Aktivitas SOD (*Superoxide Dismutase*) pada Tikus Defisiensi Vitamin D dan Kalsium

Untari¹

¹Program Studi S1 Gizi, Fakultas Kesehatan, Universitas Ngudi Waluyo
Email Korespondensi : nta.untari@gmail.com

ABSTRAK

Defisiensi vitamin D dan kalsium sering dihubungkan dengan peningkatan stress oksidatif. Kondisi stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan sel dan stress metabolik dapat menginduksi penyakit degenerative. Beberapa parameter yang sering digunakan untuk mengukur stres oksidatif yaitu MDA (*malondialdehyde*) dan SOD (*superoxide dismutase*) yang bisa ditemukan di darah atau jaringan tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar MDA dan aktivitas SOD pada organ hati tikus dengan defisiensi vitamin D dan kalsium. Penelitian ini menggunakan rancangan pra-eksperimental (*pre-experimental*) dengan design *static group comparison*. Sebanyak 12 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Wistar* dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama (K+) yaitu kelompok kontrol sehat tanpa diberikan perlakuan apapun dan kelompok kedua (K-) yaitu kelompok defisiensi dengan diberikan pakan tanpa kandungan vitamin D dan kalsium (AIN-93M Termodifikasi (*vitamin D and calcium depleted*)). Setelah 14 hari perlakuan, dilihat kadar MDA dan aktivitas SOD di jaringan organ hati. Pengukuran kadar MDA menggunakan TBARS (*Thiobarbituric acid reactive substances*) dan pengukuran aktivitas SOD dengan menggunakan *Superoxide Dismutase (SOD) Activity Assay Kit*. Hasil penelitian menunjukkan kadar MDA pada kelompok defisiensi (K-) lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0.001$) dan aktivitas SOD lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0.001$). Kadar MDA lebih tinggi dan aktivitas SOD lebih rendah pada kelompok tikus defisiensi (K-) dibandingkan kelompok tikus kontrol sehat (K+). Kondisi defisiensi vitamin D dan kalsium meningkatkan kondisi stres oksidatif pada organ hati tikus.

Kata Kunci: MDA (*Malondialdehyde*), SOD (*Superoxide Dismutase*), Defisiensi Vitamin D, Kalsium, Stres Oksidatif

Malondialdehyde (MDA) Levels and SOD (Superoxide Dismutase) Activity in Vitamin D and Calcium Deficiency Rat

ABSTRACT

Vitamin D and calcium deficiencies are often associated with increased oxidative stress. Oxidative stress conditions can cause cell damage and metabolic stress and induce degenerative diseases. Several parameters that are often used to measure oxidative stress are MDA (malondialdehyde) and SOD (superoxide dismutase) which can be found in blood or body tissue. This study aims to determine MDA levels and SOD activity in the livers of mice with vitamin D and calcium deficiency. This research used a pre-experimental design with a static group comparison design. A total of 12 male Wistar white rats (Rattus norvegicus) were divided into two groups. The first group (K+) is a healthy control group without any treatment

and the second group (K-) is a deficiency group given feed without vitamin D and calcium content (Modified AIN-93M (vitamin D and calcium depleted)). After 14 days of treatment, the MDA levels and SOD activity in the liver tissue were seen. MDA levels were measured using TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances) and SOD activity was measured using the Superoxide Dismutase (SOD) Activity Assay Kit. The results showed that MDA levels in the deficiency group (K-) were higher than in the control group ($p < 0.001$) and SOD activity was lower than in the control group ($p < 0.001$). MDA levels were higher and SOD activity was lower in the group of deficient mice (K-) compared to the group of healthy control mice (K+). Vitamin D and calcium deficiency conditions increase oxidative stress conditions in the liver of rat.

Keywords: MDA (Malondialdehyde), SOD (Superoxide Dismutase), Vitamin D Deficiency, Calcium Deficiency, Oxidative Stress

PENDAHULUAN

Masalah kesehatan defisiensi vitamin D dialami oleh lebih dari setengah penduduk di dunia (Palacios and Gonzalez, 2014). Defisiensi vitamin D ini tidak hanya terjadi di negara-negara barat akan tetapi juga di negara dengan iklim tropis (Chin *et al.*, 2014). Prevalensi defisiensi vitamin D banyak terjadi pada anak usia 1-5 tahun sebanyak 50 % dan anak usia 6-11 tahun sebanyak 70% (kadar vitamin D dalam darah < 30 ng/mL) di negara Amerika. Pada penelitian yang telah dilakukan di Kuala Lumpur ditemukan sebanyak 60% dari 504 wanita mengalami defisiensi vitamin D. Sebanding dengan studi *cross-sectional* di Indonesia, Sumatera Utara ditemukan 95% dari 156 subjek penelitian juga mengalami ketidakcukupan vitamin D (Keumala S *et al.*, 2014). Kondisi defisiensi vitamin D dihubungkan dengan beberapa penyakit yang berkaitan dengan stress metabolik seperti diabetes mellitus, kardiovaskuler dan obesitas (Melguizo-Rodríguez *et al.*, 2021). Defisiensi vitamin D berkontribusi pada peningkatan stress oksidatif dan inflamasi (Asghari, Hamedi-Shahraki and Amirkhizi, 2021) (Untari *et al.*, 2023). Faktor yang mempengaruhi kekurangan vitamin D antara lain paparan sinar matahari, pengobatan, pigmentasi kulit dan rendahnya konsumsi sumber makanan vitamin D (Holick, 2017).

Vitamin D bermanfaat untuk penyerapan dan homeostatis kalsium di tubuh (Murdaca *et al.*, 2019). Kecukupan vitamin D dapat meningkatkan penyerapan kalsium dan apabila kadar vitamin D tidak memadai maka penyerapan kalsium tidak lebih dari 10-15% dari asupan makanan

Kondisi defisiensi kalsium dapat menyebabkan gangguan metabolik dan patologis (Wang *et al.*, 2013). Di mitokondria, kalsium berperan penting dalam pembentukan ATP (*adenosine triphosphate*) dan ROS (*reactive oxygen species*) (Bertero and Maack, 2018). Defisiensi vitamin D dapat meningkatkan stress oksidatif, inflamasi dan kerusakan mitokondria (Sanz *et al.*, 2020). Indikator stress oksidatif dapat dilihat dari tingginya kadar MDA (*malondialdehyde*) dan rendahnya aktivitas SOD (*superoxide dismutase*). Tingginya kadar MDA (*malondialdehyde*) juga merupakan indikator peroksidasi lipid (Avelar *et al.*, 2015). Enzim *glutathione* dan SOD (*superoxide dismutase*) merupakan mekanisme pertahanan alami tubuh dalam merespon kondisi stres metabolik (Jomova *et al.*, 2024). Aktivitas SOD dapat dilihat di jaringan hati subjek tikus. (Yunarsa and Adiatmika, 2018).

Penelitian terkait defisiensi suatu zat gizi perlu dilakukan mengingat semakin meningkatnya prevalensi kejadian penyakit kronis dan degeneratif yang berujung pada meningkatnya morbiditas dan mortalitas di masyarakat. Penelitian ini juga dapat digunakan untuk menjawab dari hipotesa penelitian apakah pada kondisi defisiensi vitamin D dan kalsium dapat meningkatkan kondisi stres oksidatif yang dapat dilihat pada parameter kadar MDA (*Malondialdehyde*) dan aktivitas SOD (*Superoxide Dismutase*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar MDA dan aktivitas SOD pada jaringan organ hati tikus dengan defisiensi vitamin D dan kalsium.

METODE

Jenis penelitian yang digunakan merupakan rancangan pra eksperimen (*pre-experimental design*) dengan rancangan penelitian *static group comparison* dengan ditambah pembanding. Penelitian ini dilakukan perlakuan pada satu kelompok objek penelitian kemudian setelahnya baru dilakukan pemeriksaan efek dengan satu kelompok subyek penelitian sebagai pembanding atau kontrol (Hardisman, 2021).

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gajah Mada, Yogyakarta pada bulan Januari-Maret 2022. Sebanyak 12 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Wistar* dengan usia 8-12 minggu (usia dewasa) dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama (K+) yaitu kelompok kontrol sehat tanpa diberikan perlakuan apapun dan kelompok kedua (K-) yaitu kelompok tikus defisiensi yang diberikan pakan tanpa kandungan vitamin D dan kalsium (AIN-93M Termodifikasi (*vitamin D and calcium depleted*)). Setelah 14 hari perlakuan, kemudian dilihat kadar MDA dan aktivitas SOD di jaringan hati. Tikus diterminasi dengan Ketamin 100 mg/kg secara intramuscular. Organ hati diambil dan dicuci dengan larutan PBS atau NaCl, setelah itu ditiriskan dan ditimbang beratnya.

Pengukuran MDA menggunakan TBARS (*Thiobarbituric acid reactive substances*) yaitu metode kolorimetri dengan *thiobarbituric acid* (TBA). Organ hati dengan berat 1 gram dihomogenkan dengan *homogenizer* hingga halus. Kemudian 500 μ l NaCl 0,9% ditambahkan dan dilakukan homogenasi. Homogenat diambil dan dipindahkan ke tabung ependorf. Selanjutnya dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 8000 rpm selama 20 menit dan diambil supernatannya. Supernatan sebanyak 100 μ L dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambah 550 μ l, 100 μ l TCA, 100 μ l HCL 1 N, 100 μ l Na-Thio 1% dan dihomogenkan kembali. Setelah itu disentrifugasi 500 rpm selama 10 menit, dipanaskan dalam water bath 95-100°C selama 30 menit. Sampel kemudian diukur absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum (λ maks = 532 nm).

Pengukuran aktivitas SOD dengan menggunakan *Superoxide Dismutase* (SOD) *Activity Assay Kit* dari Biovision Inc, secara kuantitatif mengukur aktivitas SOD supernatant sampel jaringan hati. Jaringan hati dibersihkan dengan PBS atau 150 mM KCL untuk menghilangkan sel darah merah. Jaringan hati dihomogenisasi dengan homogenizer. Setelah terbentuk larutan homogenat, kemudian disentrifugasi pada kecepatan 14000 x g selama 5 menit untuk mendapatkan supernatan. Supernatan diinkubasi pada suhu 37°C selama 20 menit dan diukur absorbansi pada panjang gelombang 450 nm menggunakan *microplate reader*.

Analisis data menggunakan uji t tidak berpasangan (*independent t-test*). Uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro Wilk* (subyek <50). Hasil uji statistik

ditampilkan sebagai rata-rata SD dan signifikansi pada $p < 0,001$. Penelitian ini disetujui oleh Komisi Bioetik Penelitian Kedokteran/Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dengan No.29/I/2022/Komisi Bioetik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data rerata kadar MDA dan aktivitas SOD di jaringan hati tikus (mean±SD) disajikan pada tabel. 1 berikut ini :

Tabel 1. Rerata kadar MDA dan aktivitas SOD

Perlakuan	Kadar MDA (nmol/g)	Aktivitas SOD (%)	p value
Asupan vitamin D dan kalsium normal (K+)	1,19 ± 0.22	79,51 ± 3,06	0,000*
Tidak ada asupan vitamin D dan kalsium (K-)	9,79 ± 0.28	32,24 ± 3,53	0,000*

*Uji t tidak berpasangan (*independent t-test*), * $p < 0,001$

Berdasarkan tabel.1 menunjukkan bahwa pada kelompok defisiensi vitamin D dan kalsium (K-) memiliki kadar MDA lebih tinggi 8 kali lipat dibandingkan pada kelompok control sehat. Pada kelompok defisiensi vitamin D dan kalsium (K-) juga memiliki aktivitas SOD yang lebih rendah 2x lipat dibandingkan pada kelompok kontrol sehat. Defisiensi vitamin D dan mineral dapat menurunkan status metabolisme yang dapat meningkatkan pembentukan radikal bebas ROS (*reactive oxygen species*) dan peningkatan stress oksidatif (Gemcioglu *et al.*, 2021). Dalam kondisi fisiologis, ROS berperan penting dalam produksi energi, fagositosis, pertumbuhan sel, dan regulasi persinyalan antar sel akan tetapi jika berlebihan dapat merusak berbagai biomolekul (Tsikas, 2017).

Defisiensi vitamin D dapat menginduksi kondisi stress fisiologis, menurunkan kemampuan anti-oksidan endogen, menekan pertumbuhan dan melemahkan imunitas bawaan (Jomova *et al.*, 2024). Defisiensi vitamin D dapat menurunkan aktivitas respirasi mitokondria dan ekspresi antioksidan, sehingga kedua mekanisme ini berkontribusi terhadap peningkatan kondisi stress oksidatif yang berakibat pada kerusakan dan kematian sel (Wimalawansa, 2019). Defisiensi kalsium juga dapat menginduksi peningkatan pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) (Bertero and Maack, 2018). Penurunan respirasi mitokondria akibat disregulasi vitamin D dan kalsium dapat meningkatkan produksi ROS (*reactive oxygen species*) yang berkontribusi pada akumulasi kerusakan oksidatif seluler.(Berridge, 2017)(Bertero and Maack, 2018).

ROS dapat menyerang berbagai makromolekul termasuk protein, DNA dan lipid seperti asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) (Tsikas, 2017). Oksidasi lipid asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) menghasilkan pembentukan *malondialdehyde* (MDA) yang sering menjadi indikator peroksidasi lipid (Bannigida, Nayak and Vijayaraghavan, 2020) (Singh *et al.*, 2020). Produk akhir dari peroksidasi lipid PUFA khususnya asam arakidonat menghasilkan *malondialdehyde* (MDA), 4-hidroksi-2-nonenol (4-HNE) dan F-2 isoprostan yang banyak diidentifikasi hampir

di seluruh tubuh termasuk di jaringan hati, ginjal, otak, paru-paru dan otot rangka (Tsikas, 2017). Peningkatan ROS juga dapat menyebabkan penurunan antioksidan endogen sehingga meningkatkan peroksidasi lipid pada membran sel (Halliwell, 2015) (Hauck and Bernlohr, 2016). Peroksidasi lipid dapat menyebabkan perubahan struktur, fluiditas, permeabilitas membran dan aktivitas protein membran (Sun *et al.*, 2022).

Pengukuran peroksidasi lipid yang reliabel dapat dilakukan dengan mengukur konsentrasi atau kadar MDA pada cairan biologis yang kaya akan lipid seperti plasma atau serum dan jaringan termasuk sel (sel darah merah dan trombosit) (Tsikas, 2017) (Sun *et al.*, 2022). Secara biologis MDA dalam bentuk bebas atau kovalen yang terikat dengan protein, asam nukleat, lipoprotein dan asam amino tertentu (Tsikas, 2017). Mayoritas MDA yang bersirkulasi terikat pada protein plasma dengan konsentrasi total berkisar $2,2 \pm 0,3 \mu\text{M}$ dalam plasma manusia sehat. (Tsikas, 2017). Pada penelitian subjek manusia, kondisi stres oksidatif dapat ditandai apabila kadar MDA $> 3 \text{ nmol/L}$ di serum (Banjare *et al.*, 2017). Induksi agregasi platelet (trombosit) asam arakidonat dikaitkan dengan pembentukan sejumlah besar MDA di plasma darah (Tsikas, 2017). Sejalan dengan hasil penelitian ini bahwa pada kelompok kontrol negatif hewan coba yang tidak diintervensi menunjukkan kadar MDA yang lebih tinggi dibanding kelompok lainnya. Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya pada hewan coba di jaringan hati dengan defisiensi vitamin D dan kalsium tanpa perlakuan menunjukkan kadar MDA lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya (Wu *et al.*, 2020) (Choi and Jung, 2017).

Tikus dengan defisiensi vitamin D dan kalsium (kontrol negatif) menunjukkan penurunan yang signifikan aktivitas SOD di jaringan hati hingga 2 kali lipat dibandingkan dengan kontrol sehat. Defisiensi vitamin D dapat mengganggu fungsi kerja mitokondria dan meningkatkan stress oksidatif (Wimalawansa, 2019). Defisiensi atau disregulasi kalsium juga dapat menginduksi peningkatan produksi ROS di dalam tubuh (Bertero and Maack, 2018). Kondisi stress oksidatif intraseluler dipengaruhi oleh sistem pertahanan redox (regulasi pembentukan ROS dan pertahanan antioksidan seluler) (Pervaiz *et al.*, 2020). Defisiensi vitamin D dapat meningkatkan kondisi stres oksidatif di dalam tubuh (Adelani *et al.*, 2020).

Kondisi stress oksidatif dapat menurunkan pertahanan antioksidan seluler terutama *glutathione*, SOD (*superoxide dismutase*), *calatase* dan peroksiredoksin (Pervaiz *et al.*, 2020) Kekurangan nutrisi seperti kalsium juga dapat menyebabkan peningkatan kerusakan oksidatif yang menurunkan pertahanan antioksidan tubuh *superoxide dismutase* (SOD) (Choi and Jung, 2017) *Superoxide dismutase* merupakan biomolekul penting yang bertindak sebagai enzim pertahanan antioksidan dan mengkatalisis reaksi dismutasi radikal superoksida (Singh *et al.*, 2020). Penurunan aktivitas SOD (*superoxide dismutase*), CAT (*catalase*) dan GPX (*glutathione peroxidase*) di jaringan hati ditunjukkan pada penelitian hewan coba dengan defisiensi vitamin D (Wu *et al.*, 2020).

Penelitian ini berhasil membuat subyek tikus mengalami kondisi defisiensi vitamin D dan kalsium secara bertahap dengan memberikan pakan AIN-93M Termodifikasi selama 14 hari ditandai dengan kadar MDA yang lebih tinggi dan aktivitas SOD yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok tikus kontrol sehat. Penelitian ini merupakan penelitian awal *pra-ekperimental* untuk model

tikus defisiensi vitamin D dan kalsium yang dapat dilanjutkan dengan intervensi pengobatan dan modifikasinya menggunakan zat gizi tertentu.

SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini yaitu kadar MDA (*Malondialdehyde*) pada jaringan hati lebih tinggi pada kelompok tikus defisiensi vitamin D dan kalsium dibandingkan kelompok tikus kontrol sehat. Aktivitas SOD (*Superoxide Dismutase*) pada jaringan hati lebih rendah pada kelompok tikus defisiensi vitamin D dan kalsium dibandingkan kelompok tikus kontrol sehat. Pada penelitian ini, pembatasan asupan vitamin D dan kalsium dapat meningkatkan potensi kondisi stres oksidatif di jaringan hati.

ACKNOWLEDGEMENT

Penelitian ini merupakan bagian dari Hibah Penelitian Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi dengan No. 18713/UN7.6.1/PP/2022.

DAFTAR PUSTAKA

- Adelani, I.B. *et al.* (2020) 'Dietary vitamin D ameliorates hepatic oxidative stress and inflammatory effects of diethylnitrosamine in rats', *Heliyon*, 6(9), p. e04842. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04842>.
- Asghari, S., Hamedi-Shahraki, S. and Amirkhizi, F. (2021) 'Vitamin D status and systemic redox biomarkers in adults with obesity', *Clinical Nutrition ESPEN*, 45, pp. 292–298. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.07.032>.
- Avelar, T.M.T. *et al.* (2015) 'Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: Which mechanisms are involved?', *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 51(4), pp. 231–239. Available at: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20150039>.
- Banjare, J. *et al.* (2017) 'Estimation of serum malondialdehyde as a marker of lipid peroxidation in medical students undergoing examination-induced psychological stress', *Journal of the Scientific Society*, 44(3), p. 137. Available at: https://doi.org/10.4103/jss.jss_13_17.
- Bannigida, D.M., Nayak, B.S. and Vijayaraghavan, R. (2020) 'Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS', *Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(2), pp. 183–186. Available at: <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1499120>.
- Berridge, M.J. (2017) 'Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: a novel hypothesis', *Journal of Physiology*, 595(22), pp. 6825–6836. Available at: <https://doi.org/10.1113/JP274887>.
- Bertero, E. and Maack, C. (2018) 'Calcium signaling and reactive oxygen species in Mitochondria', *Circulation Research*, 122(10), pp. 1460–1478. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.310082>.
- Blumberg, J. (2004) 'Use of biomarkers of oxidative stress in research studies', *Journal of Nutrition*, 134(11), pp. 3188–3189.
- Chin, K.Y. *et al.* (2014) 'Vitamin D status in Malaysian men and its associated factors', *Nutrients*, 6(12), pp. 5419–5433. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu6125419>.

- Choi, M.J. and Jung, Y.J. (2017) 'Effects of taurine and vitamin D on antioxidant enzyme activity and lipids profiles in rats fed diet deficient calcium', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 975, pp. 1081–1092. Available at: https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2_86.
- Fridovich, I. (1978) 'The superoxide radical is an agent of oxygen toxicity; superoxide dismutase provide an important defense', *The Biology of Oxygen Radicals*, 201, pp. 875–80.
- Gemcioglu, E. *et al.* (2021) 'Assessing Oxidative Stress by Thiol/Disulfide Homeostasis Among Vitamin D-Deficient Patients', *Cureus*, 13(12), pp. 1–7.
- Halliwell, B. (2015) 'Free Radicals and Other Reactive Species in Disease', *eLS*, (Iii), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0002269.pub3>.
- Hardisman (2021) *Tanya Jawab Metodologi Penelitian Kesehatan*. 1st edn. Yogyakarta: Gosityen Publishing.
- Hauck, A.K. and Bernlohr, D.A. (2016) 'Thematic review series: Lipotoxicity: Many roads to cell dysfunction and cell death: Oxidative stress and lipotoxicity', *Journal of Lipid Research*, 57(11), pp. 1976–1986. Available at: <https://doi.org/10.1194/jlr.R066597>.
- Holick, M.F. (2017) 'The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention', *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), pp. 153–165. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>.
- Jomova, K. *et al.* (2024) *Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants*, *Archives of Toxicology*. Springer Berlin Heidelberg. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4>.
- Keumala S, D. *et al.* (2014) 'Occurrence of Vitamin D Deficiency among Women in North Sumatera, Indonesia', *Malaysian Journal of Nutrition*, 20(1), pp. 63–70.
- Kregel, K.C. and Zhang, H.J. (2007) 'An integrated view of oxidative stress in aging: Basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations', *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), pp. 18–36. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00327.2006>.
- Melguizo-Rodríguez, L. *et al.* (2021) 'Role of vitamins in the metabolic syndrome', *The Metabolic Syndrome: Dietary Supplements and Food Ingredients*, pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.1201/9781003329732-9>.
- Murdaca, G. *et al.* (2019) 'Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications', *Autoimmunity Reviews*, 18(9), p. 102350. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102350>.
- Palacios, C. and Gonzalez, L. (2014) 'Is vitamin D deficiency a major global public health problem?', *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 144(PART A), pp. 138–145.
- Pervaiz, S. *et al.* (2020) *Redox signaling in the pathogenesis of human disease and the regulatory role of autophagy*. 1st edn, *International Review of Cell and*

- Molecular Biology*. 1st edn. Elsevier Inc. Available at: <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2020.03.002>.
- Sanz, R. *et al.* (2020) 'Vitamin D-mitochondria cross-talk could modulate the signalling pathway involved in hypertension development: a translational integrative overview', *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)*, 32(4), pp. 144–155. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.artere.2020.02.003>.
- Singh, P.K. *et al.* (2020) 'Oleic Acid Prevents Isoprenaline-Induced Cardiac Injury: Effects on Cellular Oxidative Stress, Inflammation and Histopathological Alterations', *Cardiovascular Toxicology*, 20(1), pp. 28–48. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09531-y>.
- Sun, H. *et al.* (2022) 'Circulating malondialdehyde level in patients with epilepsy: A meta-analysis', *Seizure : European Journal of Epilepsy*, 99, pp. 113–119. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.05.015>.
- Tsikas, D. (2017) 'Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges', *Analytical Biochemistry*, 524, pp. 13–30. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.10.021>.
- Untari, U. *et al.* (2023) 'The Effect of Liprotide-Encapsulated Vitamin D3 on MDA and SOD in Rats Deficient Vitamin D and Calcium', *Journal of Biomedicine and Translational Research*, 9(1), pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.14710/jbtr.v9i1.16289>.
- Wang, M. *et al.* (2013) 'Calcium-deficiency assessment and biomarker identification by an integrated urinary metabonomics analysis', *BMC Medicine*, 11(1), p. 86. Available at: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-86>.
- Wimalawansa, S.J. (2019) 'Vitamin D Deficiency : Effects on Oxidative Stress , Epigenetics, Gene Regulation, and Aging', *Biology*, 8(2), pp. 1–15.
- Wu, C. *et al.* (2020) 'Effects of dietary vitamin D3 on growth performance, antioxidant capacities and innate immune responses in juvenile black carp *Mylopharyngodon piceus*', *Fish Physiology and Biochemistry*, 46(6), pp. 2243–2256. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10695-020-00876-8>.
- Yunarsa, I.P.P.A. and Adiatmika, I.P.G. (2018) 'Kadar Antioksidan Superoksida Dismutase (SOD) Hati Tikus pada Aktivitas Fisik Berat', *E-Jurnal Medika Udayana*, 7, pp. 143–147.