

Pengaruh Pemberian Astaxanthin terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin Serum Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang diinduksi Formaldehid secara Oral

Deby Wahyu Putriana¹, Virhan Novianry², Andriani², Willy Handoko³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, FK UNTAN

²Departemen Biokimia Medik, PSPD FK UNTAN

³Departemen Fisiologi Medik, PSPD FK UNTAN

Abstrak

Latar Belakang. Formaldehid sering disalahgunakan sebagai bahan pengawet makanan. Formaldehid yang bersifat sangat reaktif dapat memicu peningkatan produksi radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal. Pemberian astaxanthin dapat menghambat terbentuknya radikal bebas sehingga dapat memperbaiki kerusakan pada ginjal. **Metodologi.** Desain penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan rancangan penelitian *pre and posttest-only control group design*. Dalam penelitian ini digunakan sebanyak 25 tikus dan dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok kontrol normal diberikan CMC 0,5%; kelompok kontrol negatif diberikan induksi formaldehid; Kelompok dosis 1 diberikan astaxanthin 12 mg/hari; kelompok dosis 2 diberikan astaxanthin 24 mg/hari; kelompok dosis 3 diberikan astaxanthin 48 mg/hari. Data dianalisis dengan uji statistik t berpasangan. **Hasil.** Pada pengukuran setelah perlakuan (*posttest*) tidak terjadi penurunan pada rerata kadar ureum dan kreatinin pada kelompok uji dosis 1 dan 2 ($p > 0.05$), namun terjadi penurunan bermakna pada kelompok uji dosis 3 ($p < 0.05$). **Kesimpulan.** Astaxanthin dosis 48 mg/hari menyebabkan penurunan rerata kadar ureum dan kreatinin yang diinduksi formaldehid.

Kata Kunci: Antioksidan, astaxanthin, formaldehid, kadar ureum, kadar kreatinin

Background. Formaldehyde is often misused as a food preservative. Formaldehyde is highly reactive and can trigger the increase production of free radicals that may cause damage to the kidneys. The administration of astaxanthin can promote the formation of free radicals and repair the kidneys damage. **Method.** This study is a true experimental research study design with *pre and posttest only control group design*. In this study, 25 rats were divided into 5 groups. The negative control group was given 0.5% CMC; the positive control group was given the induction of formaldehyde; Group 1 was given astaxanthin dose of 12 mg / day; group 2 was given astaxanthin dose of 24 mg / day; Group 3 was given astaxanthin dose of 48 mg / day. Data were analyzed by statistical test *t pairs*. **Result.** Analysis of data after treatment (*posttest*) showed there is no difference in the average levels of urea and creatinine in the test group dose 1 and 2 ($p > 0.05$), but there is a significant reduction in the group dose 3 ($p < 0.05$). **Conclusion.** At a dose of astaxanthin 48 mg / day can a decrease the average levels of urea and creatinine in rats induced by formaldehyde.

Keyword: Antioxidant, astaxanthin, formaldehyde, urea levels, creatinine levels

PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ yang memiliki fungsi penting sebagai ekskresi berbagai produk sisa yang tidak dibutuhkan lagi oleh tubuh.¹ Ginjal sebagai jalan tempat mengeluarkan bahan-bahan sisa metabolik sehingga rentan terhadap zat toksik dan senyawa asing yang dapat menyebabkan gangguan fungsi pada ginjal. Dampak dari zat toksik tersebut akan mengakibatkan stres oksidatif pada organ yang terpapar, hal inilah yang menyebabkan kerusakan pada ginjal.²

Prevalensi penyakit ginjal tertinggi ditemukan di Jepang sebanyak 2000 per juta penduduk, di Amerika sebanyak 1500 per juta penduduk dan di Eropa sebanyak 800 per juta penduduk.³ Survei yang dilakukan oleh Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2009 tercatat sebanyak 5.450 penderita yang menjalani hemodialisis, kondisi ini

semakin meningkat pada tahun 2010 sebanyak 8.034 penderita, dan pada tahun berikutnya tercatat sebanyak 12.804 penderita.⁴ Sementara itu menurut data di RSUD Soedarso Pontianak pada tahun 2012 tercatat sebanyak 71 penderita yang menjalani hemodialisis.⁵

Salah satu cara untuk menegakan diagnosis penyakit ginjal adalah mengukur kadar ureum dan kreatinin, karena senyawa ini hanya dapat disekresikan oleh ginjal.² Faktor penyebab perubahan dari kadar ureum dan kreatinin ialah zat toksik seperti formaldehid. Formaldehid biasanya digunakan sebagai pengawetan mayat, bahan baku industri lem, *plywood* (lilin), resin, desinfektan untuk pembersih lantai, kapal dan pakaian serta pembasmi serangga seperti lalat. Saat ini formaldehid sering disalahgunakan oleh pedagang sebagai pengawet makanan.⁶ Pemerintah sudah mengatur larangan penggunaan

formaldehid sebagai tambahan pangan dalam berbagai perundangan antara lain UU Nomor 7/1996 Tentang Pangan, UU Nomor 8/1999 Tentang Perlindungan Konsumen, PP Nomor 28 tahun 2004 Tentang Keamanan Pangan, dan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1168/Menkes/PER/X/1999.^{7,8,9} Berdasarkan keterangan dari Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM), penyalahgunaan formaldehid di Indonesia sebagai pengawet makanan pada tahu sebanyak 1,94% (30 sampel dari 1.540 sampel), dan mie basah 2,41% (24 sampel dari 997 sampel). Sementara itu di Pontianak pada sampel tahu sebanyak 5,50% (6 sampel dari 109 sampel), dan mie basah 6,15% (4 sampel dari 65 sampel).¹⁰

Formaldehid memiliki molekul yang kecil sehingga mudah diabsorpsi dan didistribusi ke dalam sel tubuh.¹¹

Formaldehid yang masuk ke dalam tubuh diserap ke dalam aliran darah diubah menjadi asam format kemudian diekskresikan melalui ginjal. Didalam sel asam format yang berlebihan dapat menghambat sitokrom oksidase yang menyebabkan terjadinya deplesi ATP dan peningkatan *reactive oxygen spesies* (ROS) sehingga terjadinya stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan ginjal.¹²

Perlindungan terhadap peradangan dan kerusakan sel dapat dilakukan dengan pemberian antioksidan. Salah satu antioksidan yang dapat diberikan adalah astaxanthin. Astaxanthin berperan menghambat terbentuknya ROS dan meningkatkan pertahanan antioksidan endogen. Astaxanthin dapat menurunkan stres oksidatif akibat radikal bebas yang disebabkan oleh zat toksik yang berlebihan didalam tubuh.¹³ Menurut penelitian Yue Yang *et al* (2013), astaxanthin menunjukkan kapasitas yang lebih tinggi

dalam menyerap radikal peroksil dan asam hipoklorus dibandingkan antioksidan lainnya. Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa astaxanthin dapat mempertahankan integritas membran dan secara efektif menekan pembentukan peroksida lipid, dibandingkan dengan lutein dan β -carotene yang mengganggu struktur membran dan meningkatkan kadar lipid hidroperoksida. Hasil tersebut menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan astaxanthin lebih baik dibandingkan karotenoid lainnya.^{14,15}

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian astaxanthin terhadap kadar ureum dan kreatinin serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi formaldehid secara oral.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan pendekatan

pretest posttest terhadap kadar ureum dan kreatinin pada serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Non-Mikroskopik dan Laboratorium Teknologi Farmasi dan Farmasi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura dari bulan Juni 2016 sampai Januari 2017.

Alat dan Bahan Penelitian

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang tikus, spuit injeksi, sonde lambung, spektrofotometer, *sentrifuge*, timbangan obat, timbangan hewan, mikropipet, tip mikropipet, gelas ukur, alat pengocok, tabung reaksi, *handscoon*, *microtube*, mikrohematokrit.

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar, berumur 2-3 bulan, dengan berat badan 180-200

gram, astaxanthin, formaldehid 37%, akuades, makanan standar, serbuk kayu, reagen BUN, reagen kreatinin.

Aklimatisasi Hewan Uji

Tikus yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar. Sampel yang digunakan sebanyak 25 ekor berumur 2-3 bulan dengan berat badan 180-200 gram. Sampel diaklimatisasi dengan lingkungan laboratorium selama 7 hari dan dibagi secara acak menjadi 5 kelompok. Makanan yang diberikan adalah pakan standar dan minum *ad libitum*.

Perlakuan pada Hewan Coba

Setelah diaklimatisasi selama 7 hari, tikus dikelompokkan secara acak menjadi 5 kelompok. Kelompok tersebut meliputi pemberian akuades selama 14 hari kemudian dilanjutkan pemberian CMC 0,5% selama 14 hari (K1), pemberian formaldehid dosis 25 mg/kgBB selama 14 hari kemudian dilanjutkan pemberian akuades selama 14

hari (K2), pemberian formaldehid dosis 25 mg/kgBB selama 14 hari kemudian dilanjutkan pemberian astaxanthin dosis 12 mg/hari selama 14 hari (K3), pemberian formaldehid dosis 25 mg/kgBB selama 14 hari kemudian dilanjutkan astaxanthin dosis 48 mg/hari selama 14 hari (K4), dan pemberian formaldehid dosis 25 mg/kgBB selama 14 hari kemudian dilanjutkan pemberian astaxanthin dosis 48 mg/hari selama 14 hari (K5).

Pembuatan Serum Darah

Semua sampel diambil darah setelah pemberian formaldehid 25 mg/kgBB selama 14 hari (*pretest*) sebanyak 2 cc melalui vena retroorbital. Darah dimasukkan kedalam *microtube*. Darah dibiarkan selama 30-60 menit kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm dengan suhu 15°C selama 15 menit untuk memisahkan serum dari darah. Serum kemudian dipisahkan ke *microtube* yang baru untuk pengukuran kadar ureum dan

kreatinin.

Pada pengukuran ureum, serum yang telah didapat dari sentrifugasi diambil sebanyak 10 μ L ditambahkan reagen 1 sebanyak 1000 μ L ketabung reaksi, dicampur dan diinkubasi selama 5 menit pada suhu 25⁰ C. Kemudian ditambahkan reagen 2 sebanyak 1000 μ L, campurkan dan inkubasi selama 10 menit. Baca absorbansinya menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 578 nm dalam 60 detik. Hasil perhitungan dibaca dengan satuan mg/dl.

Pada pengukuran kreatinin, serum yang telah didapat dari sentrifugasi diambil sebanyak 100 μ L ditambah 1000 μ L reagen kreatinin ketabung reaksi. Baca absorbansi menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 492 nm setelah 30 detik dan 2 menit. Hasil perhitungan dibaca dengan satuan mg/dl.

Perlakuan terakhir adalah pengambilan darah setelah pemberian astaxanthin selama 14 hari (*posttest*). Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan

uji *One Way ANOVA* dilanjutkan *Post Hoc Test LSD* untuk membandingkan semua kelompok *pretest test* dan Uji statistik t berpasangan untuk membandingkan kelompok sebelum (*pretest*) dan sesudah (*posttest*) perlakuan.

HASIL

Rerata Kadar Ureum Serum

Pada penelitian ini kadar ureum serum dianalisis menggunakan program SPSS *for Windows Release 23*. Dari uji normalitas data dan homogenitas varian didapatkan data terdistribusi normal ($p>0,05$) dan homogen ($p>0.05$). Berdasarkan hal tersebut, mata data dikelola dengan uji parametrik ANOVA dilanjutkan dengan uji LSD untuk mengetahui perbedaan semua kelompok sebelum perlakuan (*pretest*) dan uji parametrik t berpasangan untuk mengetahui perbedaan sebelum (*pretest*) dan (*posttest*) perlakuan.

Analisis data dengan uji ANOVA menunjukkan penelitian menunjukkan

adanya perbedaan bermakna secara statistik ($p < 0,05$) pada rerata kadar ureum tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 terhadap kelompok K1. Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar ureum yang disebabkan oleh pemberian formaldehid 25 mg/hari secara oral selama 14 hari pada K1, K2, K3, K4 kecuali K1 hanya dilakukan pemberian makanan standar tanpa pemberian formaldehid.

Apabila dibandingkan pada saat sebelum perlakuan (*pretest*) dengan setelah perlakuan (*posttest*) menggunakan uji t berpasangan pada K1 tikus diberikan makanan standar selama 14 hari (*pretest*) kemudian dilanjutkan pemberian CMC 0,5% selama 14 hari (*posttest*). Hasil dari pengukuran pada K1 rerata kadar ureum *pretest* 29,21 mg/dl, dan *posttest* 29,22 mg/dl menunjukkan adanya peningkatan kadar ureum 0,01 mg/dl. Pada K2 tikus diberikan formaldehid 25 ml/hari selama 14 hari (*pretest*) kemudian dilanjutkan

pemberian akuades selama 14 hari (*posttest*). Hasil dari pengukuran pada K2 rerata kadar ureum *pretest* 31,39 mg/dl, dan *posttest* 31,37 mg/dl menunjukkan adanya penurunan kadar ureum 0,02 mg/dl. Pada K3 tikus diberikan formaldehid 25 mg/hari selama 14 hari (*pretest*) kemudian dilanjutkan pemberian astaxanthin 12 mg/hari selama 14 hari (*posttest*). Hasil dari pengukuran pada K3 rerata kadar ureum *pretest* 31,39 mg/dl, dan *posttest* 31,17 mg/dl menunjukkan adanya penurunan kadar ureum 0,22 mg/dl. Pada K4 tikus diberikan formaldehid 25 mg/hari selama 14 hari (*pretest*) kemudian dilanjutkan pemberian astaxanthin 24 mg/hari selama 14 hari (*posttest*). Hasil dari pengukuran pada K4 rerata kadar ureum *pretest* 31,39 mg/dl, dan *posttest* 30,55 mg/dl menunjukkan adanya penurunan kadar ureum 0,84 mg/dl. Hasil menunjukkan perbedaan tidak bermakna secara statistik pada K1, K2, K3, dan K4.

Pada K5 tikus diberikan formaldehid 25

mg/hari selama 14 hari (*pretest*) kemudian dilanjutkan pemberian astaxanthin 48 mg/hari selama 14 hari (*posttest*). Hasil dari pengukuran pada K5 rerata kadar ureum *pretest* 31,39 mg/dl, dan *posttest* 30,02 mg/dl menunjukkan adanya penurunan kadar ureum 1,37 mg/dl.

Rerata Kadar Kreatinin Serum

Pada penelitian ini kadar kreatinin serum dianalisis menggunakan program SPSS *for Windows Release 23*. Dari uji normalitas data dan homogenitas varian didapatkan data terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan homogen ($p > 0,05$). Berdasarkan hal tersebut, mata data dikelola dengan uji parametrik ANOVA dilanjutkan dengan uji LSD untuk mengetahui perbedaan semua kelompok sebelum perlakuan (*pretest*) dan uji parametrik t berpasangan untuk mengetahui perbedaan sebelum (*pretest*) dan (*posttest*) perlakuan. Analisis data dengan uji ANOVA menunjukkan penelitian menunjukkan adanya perbedaan bermakna secara statistik ($p < 0,05$) pada

rerata kadar kreatinin tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 terhadap kelompok K1. Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar kreatinin yang disebabkan oleh pemberian formaldehid 25 mg/hari secara oral selama 14 hari pada K1, K2, K3, K4 kecuali K1 hanya dilakukan pemberian makanan standar tanpa pemberian formaldehid.

Apabila dibandingkan pada saat sebelum perlakuan (*pretest*) dengan setelah perlakuan (*posttest*) menggunakan uji t berpasangan pada K1 tikus diberikan makanan standar selama 14 hari (*pretest*) kemudian dilanjutkan pemberian CMC 0,5% selama 14 hari (*posttest*). Hasil dari pengukuran K1 tikus diberikan makanan standar selama 14 hari (*pretest*) kemudian dilanjutkan pemberian CMC 0,5% selama 14 hari (*posttest*). Hasil dari pengukuran pada K1 rerata kadar kreatinin *pretest* 0,38 mg/dl, dan *posttest* 0,38 mg/dl menunjukkan tidak adanya perubahan kadar kreatinin. Pada K2 tikus diberikan

formaldehid 25 mg/hari selama 14 hari (*pretest*) kemudian dilanjutkan pemberian akuades selama 14 hari (*posttest*). Hasil dari pengukuran pada K2 rerata kadar kreatinin *pretest* 0,50 mg/dl, dan *posttest* 0,49 mg/dl menunjukkan adanya penurunan kadar kreatinin 0,01 mg/dl. Pada K3 tikus diberikan formaldehid 25 mg/hari selama 14 hari (*pretest*) kemudian dilanjutkan pemberian astaxanthin 12 mg/hari selama 14 hari (*posttest*).

Hasil dari pengukuran pada K3 rerata kadar kreatinin *pretest* 0,49 mg/dl, dan *posttest* 0,48 mg/dl menunjukkan adanya penurunan kadar kreatinin 0,01 mg/dl. Pada K4 tikus diberikan formaldehid 25 mg/hari selama 14 hari (*pretest*) kemudian dilanjutkan pemberian astaxanthin 24 mg/hari selama 14 hari (*posttest*). Hasil dari pengukuran pada K4 rerata kadar kreatinin *pretest* 0,49 mg/dl, dan *posttest* 0,47 mg/dl menunjukkan adanya penurunan kadar kreatinin 0,02 mg/dl. Hasil menunjukkan perbedaan tidak bermakna secara statistik pada K1, K2, K3, dan K4.

Pada K5 tikus diberikan formaldehid 25 mg/hari selama 14 hari (*pretest*) kemudian dilanjutkan pemberian astaxanthin 48 mg/hari selama 14 hari (*posttest*). Hasil dari pengukuran pada K5 rerata kadar kreatinin *pretest* 0,49 mg/dl, dan *posttest* 0,45 mg/dl menunjukkan adanya penurunan kadar kreatinin 0,04 mg/dl. Hasil menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik pada K5.

PEMBAHASAN

Formaldehid adalah suatu senyawa kimia berbahaya biasanya digunakan sebagai agen sterilisasi, disinfektan, dan pengawet mayat dalam dunia medis. Formaldehid juga digunakan dalam kehidupan sehari-hari sebagai agen antimikroba pada produk kecantikan, seperti sabun, berbagai produk perawatan rambut, *deodorant*, *lotions*, *make-up*, pembersih mulut, dan produk perawatan kuku.^{16,17} Penggunaan formaldehid dalam medis dan kehidupan sehari-hari juga sering disalahgunakan sebagai pengawet

makanan. Hal ini telah terbukti dengan ditemukannya kandungan formaldehid pada tahu di Indonesia sebanyak 1,94%, dan mie basah 2,41% dari total sampel makanan.¹⁰ Formaldehid berfungsi sebagai desinfektan dan biosida dalam rentang dosis tertentu, namun pada dosis yang melebihi batas normal formaldehid dapat menimbulkan efek toksik di dalam tubuh. Menurut *International Programme on Chemical Safety* (IPCS), batas toleransi tubuh terhadap formalin yang diterima secara oral adalah sebesar 0,2 mg/hari. Kadar formaldehid dalam tubuh tinggi akan menekan fungsi sel, menyebabkan kematian sel dan kerusakan organ tubuh.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan hasil yaitu formaldehid dosis 25 mg/KgBB selama 14 hari dapat meningkatkan kadar ureum dan kreatinin pada hewan coba disebabkan oleh formaldehid. Formaldehid yang masuk ke dalam tubuh secara oral dapat diserap oleh saluran cerna dengan cepat, kemudian beredar dalam aliran darah dan diubah menjadi asam format

dalam waktu sekitar 90 detik. Asam format nantinya akan diekskresikan melalui ginjal. Asam format masuk ke dalam sel melalui difusi non ionik sehingga dapat mengganggu transpor elektron dan produksi energi dengan menghambat sitokrom oksidase yang mengakibatkan terjadinya deplesi ATP dan peningkatan *reactive oxygen spesies* (ROS) sehingga sel tidak dapat mempertahankan fungsinya dan dapat menyebabkan kematian sel.¹²

Kematian pada sel yang terjadi pada ginjal dapat berupa hilangnya *brush border*, ditemukannya *cast* dalam lumen tubulus yang menyebabkan terjadinya obstruksi sehingga ureum dan kreatinin tidak dapat dikeluarkan oleh ginjal. Hal ini mengakibatkan ureum dan kreatinin terakumulasi didalam darah sehingga kadar serum ureum dan kreatinin meningkat.¹⁹ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Vershelst, dkk (2004) mengenai kerusakan jaringan ginjal akibat asam format berupa *cast* pada lumen

tubulus proksimal.²⁰ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Maylisa (2015) yang mengamati pemberian formaldehid dosis 25 mg/kgBB selama 14 hari mengakibatkan tubulus proksimal ginjal mengalami kerusakan berupa hilangnya *brush border* dan *cast* dalam lumen tubulus.²¹

Astaxanthin merupakan antioksidan dan antiinflamasi yang ditemukan pada spesies laut, astaxanthin juga dapat ditemukan pada mikroalga. Astaxanthin biasanya digunakan dalam akuakultur, industri makanan, dan farmasi.^{14,22} Astaxanthin memiliki kapasitas sebagai antioksidan lebih besar terhadap radikal bebas dibandingkan lutein, *lycopene*, maupun beta karoten. Astaxanthin mampu mempertahankan integritas membran dan menghambat formasi peroksidasi lipid, sedangkan lutein dan beta karoten justru mengganggu struktur membran sel dan meningkatkan kadar hidroperoksida lipid. Dibandingkan dengan karotenoid lain, astaxanthin memiliki ujung polar yang

dapat bereaksi dengan kepala fosfolipid atau air pada lingkungan yang encer, melawan radikal bebas dari permukaan atau di dalam lipid bilayer membran, menekan produksi ROS dan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan pada sel sehingga sifat antioksidannya mampu mencegah kerusakan oksidatif dan mengembalikan fungsi normal sel.²³

Pada penelitian ini dilakukan pemberian astaxanthin dalam tiga dosis selama 14 hari pada kelompok uji dosis 1 sebesar 12 mg/hari, uji dosis 2 sebesar 24 mg/hari, dan uji dosis 3 sebesar 48 mg/hari sedangkan pada kelompok kontrol normal dan negatif hanya diberikan pangan standar dan CMC 0,5%. Pemberian astaxanthin tidak menyebabkan perubahan kadar serum ureum dan kreatinin pada perbandingan kelompok pretest dan posttest dosis 1 dan 2 namun ada kecenderungan penurunan kadar ureum dan kreatinin. Hal ini disebabkan karena astaxanthin dapat melindungi dan memperbaiki terhadap kerusakan oksidatif

namun astaxanthin hanya dapat memperbaiki secara parsial terhadap kerusakan sel tubular sehingga masih belum menunjukkan perbaikan fungsi ginjal yang optimal.²⁴

Pemberian astaxanthin pada posttest kelompok uji dosis 3 menunjukkan penurunan bila dibandingkan dengan pretest kelompok uji dosis 3. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Xiaona Wang, dkk (2014) yang menggunakan astaxanthin untuk melindungi kerusakan ginjal akibat stress oksidatif. Pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa astaxanthin dapat menurunkan kadar ROS di ginjal.²⁵ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan Xuefeng Qiu, dkk (2015) yang mengamati pemberian astaxanthin dosis 5 mg/kg pada kerusakan ginjal yang mengalami luka iskemik reperfusi menunjukkan adanya penurunan kadar ureum dan kreatinin.²⁶

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa astaxanthin dapat memperbaiki

kerusakan yang terjadi pada ginjal yang diberikan pajanan formaldehid dengan kelompok uji dosis 3 sebesar 48 mg/hari merupakan dosis untuk memperbaiki kerusakan pada sel-sel ginjal, walaupun belum bisa menurunkan kadar ureum dan kreatinin hingga mencapai kadar ureum dan kreatinin pada kelompok kontrol normal.

Hal ini diakibatkan oleh masih terjadinya kerusakan tubulus dan glomerulus yang diakibatkan formaldehid dan masih belum pulihnya kecepatan filtrasi pada jaringan glomerulus.²⁴ Kerusakan akibat formaldehid pada tubulus proksimal mengakibatkan menurunnya fungsi reabsorpsi terutama ion natrium sehingga terjadi peningkatan osmolaritas cairan tubulus. Peningkatan osmolaritas cairan tubulus menyebabkan peningkatan tekanan hidrostatik cairan tubulus yang dapat menurunkan kecepatan filtrasi glomerulus.

Peningkatan osmolaritas cairan tubulus akan dideteksi oleh makula densa pada

jukstaglomerulus sehingga makula densa akan memicu sel granular untuk mengeluarkan adenosin yang bekerja secara parakrin lokal pada arteriol aferen sekitar untuk menyebabkan vasokonstriksi dan penurunan kecepatan filtrasi glomerulus. Mekanisme ini disebut sebagai umpan balik tubuloglomerular.²

Pada kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan astaxanthin mengalami penurunan kadar ureum dan kreatinin. Hal ini dikarenakan adanya efek regeneratif yang ditimbulkan oleh sel-sel epitel tubulus dan sel-sel punca ginjal sehingga mengembalikan struktur tubulus normal dan fungsi ginjal yang ditunjukkan dengan penurunan kadar ureum dan kreatinin tersebut.²⁷

Penurunan kadar ureum dan kreatinin dapat terjadi akibat perbaikan kecepatan filtrasi glomerulus yang disebabkan oleh pemulihan fungsi reabsorpsi tubulus proksimal.²⁸ Pemberian astaxanthin menunjukkan efek penurunan kadar ureum dan kreatinin yang bergantung

dosis, dan kelompok uji dosis 3 menunjukkan perubahan kadar ureum dan kreatinin yang paling besar. Semakin besar dosis astaxanthin yang diberikan, maka efek yang ditimbulkan dalam memperbaiki kerusakan jaringan akan semakin baik. Peningkatan dosis astaxanthin menyebabkan peningkatan aktivitas antioksidan sekaligus tetap mempertahankan integritas struktur membran sel pada jaringan karena astaxanthin bukan merupakan prooksidan.¹⁵

Astaxanthin secara efektif dapat meningkatkan kemampuan antioksidan endogen, mengurangi peroksidasi lipid, melindungi integritas membran sel, meningkatkan kemampuan pertahanan sistem enzimatis dan sistem non enzimatis sehingga menghambat jaringan di ginjal untuk mengeluarkan faktor inflamasi yang disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif.

Astaxanthin memiliki struktur yang mengandung ikatan ganda yang

terkonjugasi dan dapat dikombinasikan dengan sel target di ginjal. Astaxanthin akan mengurangi terjadinya radikal bebas dan ROS yang disebabkan oleh iskemia reperfusi ginjal dengan memberikan elektron yang tidak berpasangan terhadap radikal bebas dan ROS.²⁹

Selain itu, astaxanthin mengikat radikal bebas spektrum luas dan ROS serta memicu *nuclear factor E2 related factor 2* (NRF2) dalam memediasi sistem antioksidan endogen seperti glutathione peroksidase, glutathione S-transferase, dan heme oksigenase 1. Dalam kondisi yang umum, NRF2 berikatan dengan *Kelch-like ECH-associated protein* (Keap1) di sitosol, menghambat aktivitas NRF2 dan memfasilitasi ubiquitinasi untuk degradasi proteosomal. Namun ketika terpapar bahan kimia atau stres oksidatif, NRF2 terdisosiasi dari Keap1, bertranslokasi menuju nukleus, dan menginisiasi transkripsi dari enzim-enzim antioksidan.

Pada percobaan *in vivo* dan *in vitro* bahwa aktivasi NRF2 bisa meningkatkan

ekspresi gen antioksidan sehingga berkurang produksi ROS dan dapat memberikan perlindungan terhadap CKD.³⁰

KESIMPULAN

Berdasarkan data, analisis, dan pembahasan dalam penelitian, dapat disimpulkan bahwa :

1. Formaldehid menyebabkan peningkatan terhadap rerata kadar ureum dan kreatinin pada serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar.
2. Astaxanthin dosis 12 mg/hari tidak menyebabkan penurunan terhadap rerata kadar ureum pada serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang mengalami gangguan fungsi ginjal akibat induksi formaldehid secara oral.
3. Astaxanthin dosis 24 mg/hari tidak menyebabkan penurunan terhadap rerata kadar ureum pada serum

- tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang mengalami gangguan fungsi ginjal akibat induksi formaldehid secara oral.
4. Astaxanthin dosis 48 mg/hari menyebabkan penurunan terhadap rerata kadar ureum pada serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang mengalami gangguan fungsi ginjal akibat induksi formaldehid secara oral.
 5. Astaxanthin dosis 12 mg/hari tidak menyebabkan penurunan terhadap rerata kadar kreatinin pada serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang mengalami gangguan fungsi ginjal akibat induksi formaldehid secara oral.
 6. Astaxanthin dosis 24 mg/hari tidak menyebabkan penurunan terhadap rerata kadar kreatinin pada serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang mengalami gangguan fungsi ginjal akibat induksi formaldehid secara oral.
 7. Astaxanthin dosis 48 mg/hari menyebabkan penurunan terhadap rerata kadar kreatinin pada serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang mengalami gangguan fungsi ginjal akibat induksi formaldehid secara oral.

DAFTAR PUSTAKA

1. Robbins S, Kumar V, Cotan R. Buku Ajar Patologi. 7 ed. Vol. 2. Jakarta: EGC; 2007. 572 hal.
2. Sherwood L. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. 6 ed. Jakarta: EGC; 2011. 553-97 hal.
3. Barsoum R. Chronic kidney disease in the developing world. N Engl J Med. 2006;997-9.
4. Indonesian Renal Registry. Data Penderita Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis. Jawa Barat; 2012.
5. Noviriyanti D. Tingkat Pengetahuan, Sikap dan Tindakan Keluarga Pasien Hemodialisis Mengenai Gagal Ginjal Kronik di RSUD Dokter Soedarso Pontianak. [Pontianak]: Universitas Tanjungpura; 2014.
6. Astawan M. Ahli Teknologi Pangan dan Gizi Mengenal Formalin dan Bahaya dari Paparan Formalin. Jakarta: Cipta Karya; 2009.
7. Kementerian Perdagangan Republik Indonesia. Undang-Undang No. 8/1999 Tentang Perlindungan Konsumen. Jakarta: Kementerian RI; 2009.
8. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah No. 28 Tahun 2004 Tentang Keamanan Pangan. Jakarta: Depkes RI; 2007.
9. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan No. 1168/Menkes/PER/X/1999. Jakarta: Depkes RI; 2002.
10. Badan Pengawasan Obat dan Makanan.

- Keterangan Pers Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI No KH.00.01.1.241.029 Tentang Hasil Tindak Lanjut Pengawasan Terhadap Penyalahgunaan Formalin Sebagai Pengawet Tahu dan Mie Basah. Jakarta; 2005.
11. Teng S, Beard K, Pourahmad J, Moridani M, Easson E, Poon R, et al. The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes. *Chem Biol Interact.* 30 Januari 2001;130-132(1-3):285–96.
 12. Treichel JL. Antioxidants and Ocular Cell Type Differences in Cytoprotection from Formic Acid Toxicity in Vitro. *Toxicol Sci.* 22 Juli 2004;82(1):183–92.
 13. Kidd P. Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential. *Altern Med Rev J Clin Ther.* Desember 2011;16(4):355–64.
 14. Rodrigues E, Mariutti LRB, Mercadante AZ. Scavenging capacity of marine carotenoids against reactive oxygen and nitrogen species in a membrane-mimicking system. *Mar Drugs.* Agustus 2012;10(8):1784–98.
 15. McNulty HP, Byun J, Lockwood SF, Jacob RF, Mason RP. Differential effects of carotenoids on lipid peroxidation due to membrane interactions: X-ray diffraction analysis. *Biochim Biophys Acta.* Januari 2007;1768(1):167–74.
 16. McNary J, Jackson E. Inhalation exposure to formaldehyde and toluene in the same occupational and consumer setting. Vol. 19. *Inhal Toxicol*; 2007. 573-6 hal.
 17. Cahyadi W. Bahan Tambahan Pangan Analisis & Aspek Kesehatan. 2 ed. Jakarta: Bumi Aksara; 2008. 61-5 hal.
 18. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Concise international chemical assessment document No 40: Formaldehyde. Geneva: WHO; 2002.
 19. Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 6 ed. Jakarta: Interna Publishing; 2014. (2).
 20. Verhelst D, Moulin P, Haufroid V, Wittebole X, Hantson P, Jadoul M. Acute Renal Injury Following Methanol Poisoning: Analysis of a Case Series. *Int J Toxicol.* 1 Juli 2004;23(4):267–73.
 21. Maylisa S. Pengaruh Paparan Akut Formalin Peroral Terhadap Gambaran Histologis Korteks Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Wistar. [Indonesia]: Tanjung Pura; 2016.
 22. Kotake-Nara E, Nagao A. Absorption and metabolism of xanthophylls. *Mar Drugs.* 2011;9(6):1021–37.
 23. Pashkow FJ, Watumull DG, Campbell CL. Astaxanthin: a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 22 Mei 2008;101(10A):58D – 68D.
 24. Augusti PR, Conterato GMM, Somacal S, Sobieski R, Spohr PR, Torres JV, et al. Effect of astaxanthin on kidney function impairment and oxidative stress induced by mercuric chloride in rats. *Food Chem Toxicol.* Januari 2008;46(1):212–9.
 25. Wang X, Zhou H, Wang P, Wei Y, Zhang W, Jiang J, et al. Nephroprotective effect of astaxanthin against trivalent inorganic arsenic- induced renal injury in wistar rats. *Nutr Res Pr.* 2014;8(1):46–53.
 26. Qiu X, Fu K, Zhao X, Zhang Y, Yuan Y, Zhang S, et al. Protective effects of astaxanthin against ischemia/reperfusion induced renal injury in mice. *J Transl Med.* 2015;13(1):28.
 27. Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest.* 1 Juli 2005;115(7):1756–64.
 28. Barrett KE, Ganong WF, editor. Ganong's review of medical physiology. 24. ed. New York: McGraw-Hill Med; 2012. 752 hal. (A Lange medical book).
 29. Wang J, Cao J, Huang A, Zhou H, Huo Q, Niu Y. Effect of haematococcus pluvialis on exercise-related renal ischemia-reperfusion injury and ECM expression. 2016;9(4):7127–36.
 30. Choi B, Kang K-S, Kwak M-K. Effect of Redox Modulating NRF2 Activators on Chronic Kidney Disease. *Molecules.* 20 Agustus 2014;19(8):12727–59.