

Suplementasi *Astaxanthin* Menurunkan Kadar Malondialdehid Lensa Penderita Katarak Senilis

Astaxanthin Supplementation Reduce Lens Malondialdehyde of Senile Cataract

M Ma'sum Effendi, Tutuk Wibowo C

Laboratorium Ilmu Kesehatan Mata Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang

ABSTRAK

Stres oksidatif dan pembentukan radikal bebas pada lensa mata manusia secara kronis dapat menghasilkan malondialdehid. Malondialdehid diketahui dapat menimbulkan degenerasi protein sehingga terbentuk katarak. *astaxanthin* adalah antioksidan yang dapat menurunkan kadar malondialdehid. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan apakah *astaxanthin* dapat menurunkan kadar malondialdehid lensa penderita katarak senilis. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental sederhana (*post test only control group design*) terhadap dua kelompok, yaitu *astaxanthin* dan kontrol, masing-masing terdiri dari 16 sampel, dimana dilakukan penyetaraan terhadap variabel umur, jenis kelamin, dan gradasi katarak. Kelompok *astaxanthin* mendapatkan suplementasi *astaxanthin* 4 mg dan kelompok kontrol mendapatkan plasebo selama 14 hari sebelum dilakukan bedah katarak. Nukleus lensa dikumpulkan untuk selanjutnya diukur kadar malondialdehid. Penelitian ini menunjukkan bahwa setelah mengonsumsi selama 14 hari, kelompok *astaxanthin* menunjukkan kadar malondialdehid yang lebih rendah (rerata=50,315 nmol/mg) daripada kelompok kontrol (rerata=50,808 nmol/mg) dimana perbedaan ini secara statistik bermakna ($p=0,001$). Suplementasi *astaxanthin* dapat menurunkan kadar malondialdehid lensa penderita katarak senilis.

Kata Kunci: *Astaxanthin*, katarak senilis, malondialdehid, stres oksidatif

ABSTRACT

Oxidative stress and free radical formation occur chronically in human crystalline lens induce the production of malondialdehyde. Malondialdehyde is known to cause degeneration of the protein to form cataract. Astaxanthin is an antioxidant that can reduce levels of malondialdehyde. The objective of this study is to prove the effect of astaxanthin supplementation to reduce the levels of malondialdehyde in crystalline lens of senile cataract patients. A posttest only control group design was performed in two groups, astaxanthin and control. Each group consisted of 16 samples, with homogeneity test was performed on the variables of age, sex, and cataract grading. Astaxanthin groups received 4 mg astaxanthin supplementation and the control group received a placebo for 14 days prior to cataract surgery. Lens nuclei were collected for subsequent measured levels of malondialdehyde. This study showed that astaxanthin group did lower the malondialdehyde (mean=50,315 nmol/mg) in a higher levels than the control group (mean=50,808 nmol/mg) after 14 days of supplementation. The difference was statistically significant ($p=0,001$). Astaxanthin supplementation can reduce the levels of malondialdehyde in crystalline lens of senile cataract patients.

Keywords: *Astaxanthin, malondialdehyde, oxidative stres, senile cataract*

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 27, No. 3, Februari 2013; Korespondensi: Tutuk Wibowo C. Laboratorium Ilmu Kesehatan Mata Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2 Tel. (0341) 366242 Email: ctutukwibowo@yahoo.com

PENDAHULUAN

Katarak senilis merupakan penyakit degenerasi dimana lensa mata yang seharusnya jernih menjadi keruh sehingga menurunkan tajam penglihatan dan mengakibatkan kebutaan (1-4). Penyebab katarak senilis sampai saat ini masih belum diketahui secara pasti. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa stres oksidatif memiliki peran yang penting dalam proses terjadinya katarak senilis (5-12).

Pada proses terjadinya katarak, stres oksidatif akan terjadi jika radikal bebas melebihi kemampuan sel lensa untuk mengeliminasinya. Radikal bebas yang paling banyak adalah *oxyradicals*. *Oxyradicals* ini akan bereaksi dengan asam lemak tak jenuh yang terdapat pada dinding sel epitel lensa. Reaksi ini akan menghasilkan hidroperoksida lemak. Hidroperoksida lemak bersifat tidak stabil dan mengalami dekomposisi menjadi berbagai bentuk aldehid. Salah satu diantaranya adalah malondialdehid. Malondialdehid merupakan aldehid yang paling reaktif. Malondialdehid bereaksi secara cepat dengan protein lensa dan menyebabkan agregasi protein sehingga berat molekul protein meningkat dan kejernihan kristalin lensa menurun (2,4,13).

Tingginya kadar malondialdehid lensa ditunjukkan oleh studi terhadap lensa tikus yang mengalami katarak setelah diinduksi *sodium selenite* (14-20), lensa tikus yang dipapar radiasi cranium (21,22), lensa tikus yang dipapar ultraviolet B (23), sel epitel lensa manusia *in vitro* yang mengalami katarak setelah dikultur pada medium gula (24) dan dikultur pada keadaan hiperoksik (25). Jika dibandingkan antara kelompok katarak inti, katarak kortikal, dan katarak subkapsul posterior, tidak ditemukan adanya perbedaan kadar malondialdehid dalam lensa (10).

Sampai saat ini, katarak masih menjadi penyebab utama kebutaan di seluruh dunia termasuk di Indonesia. Pada tahun 2006, *World Health Organization* merilis bahwa dari 45 juta penduduk dunia yang mengalami kebutaan, 39% diantaranya disebabkan oleh katarak. Tingginya angka buta katarak ini berhubungan dengan tingginya jumlah penduduk yang berusia lanjut. Diperkirakan pada tahun 2020 penduduk yang berusia lebih dari 65 tahun akan meningkat dua kali lipat. Data dari beberapa negara maju menunjukkan bahwa prevalensi katarak meningkat dua kali lipat setiap peningkatan usia satu dekade setelah berusia 40 tahun. Prevalensi katarak di negara berkembang juga meningkat seiring dengan peningkatan usia bahkan mulai terjadi pada usia yang lebih muda. Pada studi terhadap masyarakat Indian, katarak mulai terjadi 14 tahun lebih awal daripada di Amerika Serikat (AS). Di Indonesia, dari seluruh penderita katarak, 16-22% berusia kurang dari 55 tahun (1,3,26,27).

Bedah katarak dan tanam lensa merupakan cara yang efektif untuk mengatasi buta katarak. Tetapi, tingginya angka buta katarak dapat menyebabkan penumpukan penderita. Penumpukan ini diperbesar oleh rendahnya daya jangkau layanan bedah, tingginya biaya pembedahan, dan terbatasnya tenaga. Masalah-masalah ini sering dijumpai di negara-negara berkembang termasuk Indonesia (26,28-30). Oleh karena itu, penelitian-penelitian untuk mencegah atau menghambat katarak banyak dilakukan. Diantaranya adalah multivitamin dan antioksidan.

Caffeic acid phenethyl ester (14,18) dan ekstrak akuos *Embelica officinalis* (19) ditemukan dapat menekan terjadinya katarak pada tikus yang diinduksi *sodium selenite*. *Lycopene* memberikan perlindungan terhadap perubahan sel epitel lensa manusia yang dikultur pada medium gula dan memberikan pencegahan terhadap katarak eksperimental (15,24). *Soya bean* dan triphala menghambat katarak eksperimental (16,20). Ginkgo biloba, melatonin, dan zerumbone melindungi lensa tikus dari terjadinya katarak yang diinduksi radiasi (21-23). *The Blue Mountains Eye Study* menyatakan bahwa asupan vitamin C yang tinggi atau asupan kombinasi antioksidan memiliki perlindungan jangka panjang terhadap terjadinya katarak inti pada populasi yang berusia lanjut (31). Pada penelitian terhadap penderita katarak senilis, Wahyu dan Gondhowiardjo menyimpulkan bahwa gabungan suplementasi vitamin C dan E selama dua minggu mempunyai efek sinergistik sehingga dapat menurunkan tingkat stres oksidatif di humor akuos dan lensa lebih banyak daripada vitamin C atau vitamin E saja (32).

Salah satu antioksidan yang juga banyak diteliti adalah *astaxanthin*. *Astaxanthin*, anggota famili karotenoid, merupakan pigmen merah gelap yang ditemukan di pada ganggang dan binatang laut (33). *Astaxanthin* juga didapatkan pada beberapa jenis burung tertentu seperti pelikan dan puyuh. *Astaxanthin* mirip dengan karotenoid lain yang telah dikenal dengan baik seperti *betakaroten*, *zeaxanthin*, dan *lutein*, sehingga memiliki fungsi metabolik dan fisiologik yang hampir sama (34). Pengaruh *astaxanthin* terhadap lensa hewan coba ditunjukkan oleh studi *in vitro* yang menunjukkan bahwa *astaxanthin* mampu melindungi protein lensa babi terhadap stres oksidatif (35) dan studi *in vivo* dan *in vitro* yang menyatakan bahwa *astaxanthin* mampu mencegah terjadinya katarak pada tikus yang diinduksi *selenite* (36). Apakah *astaxanthin* juga memberikan perlindungan yang serupa terhadap lensa mata manusia, sampai saat ini belum pernah dilakukan penelitian tentang hal ini. Oleh karena itu, penelitian ini ingin mengetahui pengaruh suplementasi *astaxanthin* terhadap penurunan kadar malondialdehid pada lensa penderita katarak senilis. Pengaruh antioksidan yang kuat pada *astaxanthin* diharapkan dapat menghambat proses degradasi asam lemak tak jenuh pada dinding sel lensa.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental sederhana (*post test only control group design*) secara tersamar ganda. Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Sub. bagian Kornea dan Lensa, Bagian Ilmu Kesehatan Mata Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang dan Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Waktu penelitian mulai bulan Januari 2011 sampai September 2011.

Populasi terjangkau dari penelitian ini adalah penderita katarak senilis yang berobat ke Poliklinik Sub. bagian Kornea dan Lensa, Bagian Ilmu Kesehatan Mata Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang. Sampel dari penelitian ini adalah penderita katarak senilis yang dilakukan ekstraksi katarak yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita katarak senilis yang memiliki gradasi kekeruhan III-V sesuai kriteria dari Buratto pada satu atau dua mata yang akan menjalani ekstraksi katarak, tidak memiliki kebiasaan merokok, tidak

memiliki gangguan fungsi ginjal dan hati, tidak menggunakan kontrasepsi hormonal, tidak menderita diabetes mellitus, tidak menderita penyakit keganasan, tidak menggunakan suplementasi multivitamin atau antioksidan dalam satu bulan terakhir, dan telah mendapatkan penjelasan mengenai pemeriksaan dan tindakan yang akan dilakukan serta bersedia menandatangani persetujuan resmi. Kriteria eksklusi yang digunakan adalah penderita yang tidak meminum suplementasi *astaxanthin* atau plasebo menurut aturan dan tidak datang pada jadwal yang telah ditentukan.

Dalam kurun waktu penelitian didapatkan 32 penderita katarak senilis yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia ikut serta dalam penelitian. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, yaitu 16 orang sebagai kelompok *astaxanthin* dan 16 orang sebagai kelompok kontrol. Kelompok *astaxanthin* memperoleh suplementasi *astaxanthin* 4 mg sedangkan kelompok kontrol memperoleh plasebo. Sampel penelitian dilakukan randomisasi sederhana sehingga terkelompokkan menjadi kelompok *astaxanthin* dan kontrol. Kelompok *astaxanthin* adalah kelompok penderita yang mendapatkan suplementasi *astaxanthin* oral 4 mg/hari. Kelompok kontrol adalah kelompok penderita yang mendapatkan plasebo per oral. *Astaxanthin* dan plasebo dikemas dalam kapsul dan botol yang sama serta diberikan oleh pembantu peneliti. Pemberian suplementasi ini dilakukan selama 14 hari sebelum menjalani ekstraksi katarak, setelah itu dilakukan pengambilan nukleus lensa untuk masing-masing kelompok penelitian pada saat dilakukan ekstraksi katarak kemudian dilakukan pemeriksaan kadar malondialdehid lensa.

Dosis *astaxanthin* yang diberikan adalah sebesar 4 mg berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nakamura *et al* (37) yang memberikan suplementasi *astaxanthin* sebesar 0, 2, 4, dan 12 mg kepada pekerja sukarela yang berusia lebih dari 40 tahun selama 28 hari dimana peningkatan tajam penglihatan dan pemendekan waktu akomodasi terjadi pada kelompok 4 dan 12 mg. Parisi *et al* juga memberikan suplementasi *astaxanthin* 4 mg selama 12 bulan kepada penderita degenerasi makula dan terjadi penurunan disfungsi retina sentral (38).

Lama pemberian suplementasi *astaxanthin*, selama 14 hari, sebelum dilakukan bedah katarak berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Iwasaki dan Tahara (39). Iwasaki dan Tahara memberikan suplementasi *astaxanthin* 0 dan 6 mg selama 14 hari kepada individu sehat dan *astaxanthin* berhasil menurunkan dan mencegah *eyestrain* yang diinduksi disfungsi akomodasi. Pada penelitian kasus kontrol tersamar ganda yang dilakukan oleh Wahyu dan Gondhowiardjo (32) yang memberikan suplementasi vitamin C 500 mg/hari, vitamin E 400 UI/hari, dan kombinasi vitamin C 500 mg/hari dan vitamin E 400 UI/hari selama 14 hari sebelum dilakukan bedah katarak, ditemukan bahwa kadar malondialdehid lensa kelompok ketiga lebih rendah daripada kelompok pertama dan kedua. Jika suplementasi vitamin C dan E berhasil menurunkan kadar malondialdehid lensa dalam waktu 14 hari, maka *astaxanthin* diharapkan dapat memberikan pengaruh yang sama. Naguib yang membandingkan aktivitas berbagai antioksidan menunjukkan bahwa *astaxanthin* memiliki aktivitas antioksidan tertinggi (40).

Setelah mengonsumsi *astaxanthin* atau plasebo selama 14 hari, kedua kelompok menjalani bedah katarak. Lensa diambil dan diproses secara laboratoris untuk diukur kadar malondialdehidnya dengan spektrofotometer. Analisa data dilakukan dengan uji *Mann Whitney* karena data tidak terdistribusi normal menggunakan *SPSS 16 for Windows* untuk menguji perbandingan kadar malondialdehid lensa antara kelompok *astaxanthin* dan kontrol (41).

HASIL

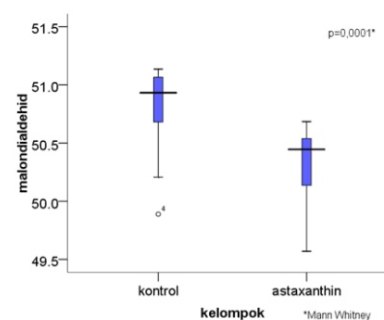
Rerata usia sampel untuk semua kelompok adalah 63,88 tahun. Rerata usia sampel pada kelompok *astaxanthin* adalah 60,75 (SD=11,665) tahun dan pada kelompok kontrol adalah 67 (SD=9,818) tahun. Kesetaraan variabel antara kelompok *astaxanthin* dan kontrol dapat dilihat dari variabel jenis kelamin ($p=0,465$), rerata umur ($p=0,112$), dan gradasi katarak ($p=0,414$). Variabel jenis kelamin, rerata umur, dan gradasi katarak antara kelompok *astaxanthin* dan kontrol tidak didapatkan perbedaan yang bermakna (Tabel 1). Pada uji *Shapiro-Wilk*, variabel umur pada kelompok *astaxanthin* ($p=0,427$) dan kontrol ($p=0,619$) masing-masing berdistribusi normal. Kadar malondialdehid lensa pada kelompok *astaxanthin* berdistribusi normal ($p=0,053$) tetapi pada kelompok kontrol berdistribusi tidak normal ($p=0,006$).

Tabel 1. Kesetaraan antara kelompok *astaxanthin* dan kontrol berdasarkan jenis kelamin, rerata umur, dan gradasi katarak

Variabel	Kelompok		P
	<i>Astaxanthin</i>	Kontrol	
Jenis kelamin			
Laki-laki	9 (56,2%)	11 (68,8%)	*0,465
Perempuan	7 (43,8%)	5 (31,2%)	
Rerata umur (tahun)	60,75±11,66	67,00 ± 9,82	**0,112
Gradasi katarak			
3	3 (18,8%)	5 (31,2%)	*0,414
4	13 (81,2%)	11 (68,8%)	

Keterangan: *uji *Chi-Square*, **uji *t* independen

Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan bahwa nilai probabilitasnya 0,001. Hal ini menunjukkan bahwa kadar malondialdehid lensa kelompok *astaxanthin* ($mean=50,315$ nmol/mg) lebih rendah secara bermakna daripada kadar malondialdehid kelompok kontrol ($mean=50,808$ nmol/mg) (Gambar 1).



Gambar 1. Perbedaan kadar malondialdehid lensa antara kelompok kontrol dan *astaxanthin*

DISKUSI

Katarak merupakan penyakit degenerasi. Pada katarak lensa kristalin bola mata yang seharusnya jernih menjadi keruh sehingga mengganggu penglihatan dan akhirnya dapat menyebabkan kebutaan (1-4). Berbagai studi telah dilakukan untuk menerangkan terjadinya katarak dan diduga penyebabnya multifaktorial, meliputi faktor intrinsik dan ekstrinsik. Salah satu faktor yang berperan dalam terjadinya katarak adalah radikal bebas. Radikal bebas dihasilkan melalui proses metabolisme dan proses dari luar. Sel tubuh memiliki mekanisme pertahanan untuk mengatasinya. Mekanisme pertahanan sel terhadap radikal bebas dilakukan oleh sistem enzimatis dan non enzimatis. Jika jumlah radikal bebas yang dihasilkan melebihi kemampuan mekanisme pertahanan tubuh untuk menetralkannya, maka akan terjadi stres oksidatif. Stres oksidatif inilah yang berperan dalam terjadinya katarak (7,10).

Stres oksidatif akan memicu reaksi berantai peroksidasi lemak yang selanjutnya akan mempropagasi proses tersebut. Propagasi ini menghasilkan malondialdehid, suatu aldehid yang juga bersifat reaktif. Pengukuran kadar malondialdehid pada suatu jaringan, dalam hal ini lensa, dapat mencerminkan aktifitas reaksi berantai peroksidasi lemak dalam lensa. Selain itu, tingginya kadar malondialdehid juga dapat disebabkan oleh penurunan mekanisme pertahanan lensa terhadap radikal bebas (42-45).

Proses stres oksidatif dapat dikurangi atau diatasi dengan menggunakan *astaxanthin*. *Astaxanthin*, anggota famili karotenoid, merupakan *xantofil* yang mirip dengan karotenoid lain yang telah dikenal dengan baik seperti *betakaroten*, *zeaxanthin*, dan *lutein*, sehingga memiliki fungsi metabolik dan fisiologik yang hampir sama (34).

Astaxanthin menunjukkan aktivitas *singlet oxygen quenching* yang paling kuat jika dibandingkan dengan karotenoid dan antioksidan lain (46).

Pada penelitian ini didapatkan nilai kadar malondialdehid lensa pada kelompok *astaxanthin* lebih rendah daripada kelompok kontrol. Berdasarkan hasil analisa data yang dilakukan didapatkan bahwa perbedaan kadar malondialdehid antara kelompok *astaxanthin* dan kontrol bermakna secara statistik. Perbedaan ini membuktikan bahwa *astaxanthin* dapat mengatasi stres oksidatif. Pada penelitian yang dilakukan oleh Chitchumroonchokchai *et al* terhadap kultur sel epitel lensa manusia yang diradiasi sinar ultraviolet B disimpulkan bahwa *xantofil*, termasuk *astaxanthin*, lebih poten daripada alfa-tokoferol dalam mencegah sel epitel lensa manusia dari peroksidasi lemak (malondialdehid) akibat ultraviolet B (47).

Pengaruh *astaxanthin* dalam menurunkan peroksidasi lemak juga didukung oleh Naguib (40) yang membandingkan aktivitas antioksidan berbagai karotenoid dan menunjukkan bahwa reaktivitas *astaxanthin*, lutein, *lycopene*, alfakaroten, betakaroten, alfa tokoferol, dan *6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid* terhadap radikal peroksil adalah 1,3; 0,4; 0,4; 0,5; 0,2; 0,9; dan 1,0, mengindikasikan bahwa *astaxanthin* memiliki aktivitas antioksidan tertinggi. Selain itu, McNulty *et al* menemukan bahwa *astaxanthin* melindungi dinding dan memperlihatkan aktivitas antioksidan bermakna dengan 40% penurunan kadar hidroperoksida lemak (48).

Dari hasil penelitian ini, terlihat bahwa pemberian suplementasi *astaxanthin* 4 mg selama 14 hari telah mampu menurunkan kadar malondialdehid lensa mata. Dapat disimpulkan bahwa *astaxanthin* dapat menurunkan tingkat stres oksidatif yang terjadi di lensa mata.

DAFTAR PUSTAKA

- Brian G and Taylor H. *Cataract Blindness-Challenges for the 21st Century*. Bulletin of the World Health Organization. 2001; 79(3): 249-56.
- Beebe DC. *The Lens*. In: Kaufman PL (Ed). *Adler's Physiology of the Eye Clinical Application* 10th edition. St. Louis: Mosby; 2003; p. 117-158.
- World Health Organization. *Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: Action Plan 2006-2011*. Geneva: WHO Press; 2007.
- Bobrow JC. *Basic and Clinical Science Course: Lens and Cataract*. Section 11. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2008.
- Pradhan AK, Shukla AK, Reddy MVR, and Garg N. *Assessment of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Age Related Cataract in a Rural Population*. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2004; 19(1): 83-87.
- Ates NA, Yildirim O, Tamer L, *et al*. *Plasma Catalase Activity and Malondialdehyde Level in Patients with Cataract*. Eye. 2004; 18(8): 785-788.
- Vinson JA. *Oxidative Stress in Cataracts*. Pathophysiology. 2006; 13(3): 151-162.
- Huang L, Tang D, Yappert MC, and Borchman D. *Oxidation-Induced Changes in Human Lens Epithelial Cells 2. Mitochondria and the Generation of Reactive Oxygen Species*. Free Radical Biology & Medicine. 2006; 41(6): 926-936.
- Li L, Duker JS, Yoshida Y, *et al*. *Oxidative Stress and Antioxidant Status in Older Adults with Early Cataract*. Eye. 2009; 23: 1464-1468.
- Cekic S, Zlatanovic G, Cvetkovic T, and Petrovic B. *Oxidative Stress in Cataractogenesis*. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. 2010; 10(3): 265-269.
- Saygili El, Aksoy SN, Gurler B, Aksoy A, Erel O, and Ozaslan M. *Oxidant/Antioxidant Status of Patients with Diabetic and Senile Cataract*. Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2010; 24(1): 1648-1652.
- Goyal MM, Vishwajeet P, Mittal R, and Sune P. *A Potential Correlation between Systemic Oxidative Stress and Intracellular Ambiance of the Lens Epithelia in Patients with Cataract*. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2010; 4: 2061-2067.
- Widowati W, Suhardjo, Gunawan W, and Ekantini R. *Malondialdehyde Level in the Lens of Complicated Cataract Patients with the Instillation of Diclofenac Sodium 0,1% Eye Drop Pre-Operatively*. Berkala Ilmu Kedokteran. 2004; 36(2): 97-102.
- Doganay S, Turkoz Y, Evereklioglu C, Er H, Bozaran M,

- and Ozerol E. *Use Of Caffeic Acid Phenethyl Ester to Prevent Sodium-Selenite-Induced Cataract in Rat Eyes*. Journal of Cataract Refractive and Surgery. 2002; 28(8): 1457-1462.
15. Gupta SK, Trivedi D, Srivastava S, Joshi S, Halder N, and Verma SD. *Lycopene Attenuates Oxidative Stress Induced Experimental Cataract Development: An in Vitro And In Vivo Study*. Nutrition. 2003; 19(9): 794-799.
 16. Agrawal SS, Gupta SK, Kalaiselvan, Srivastava S, and Saxena R. *Potential of Traditional Food Supplement, Soya Bean as a Novel Anti Cataract Agent*. International Journal of Integrative Biology. 2008; 3(1): 9-17.
 17. Chitra V, Lakshmi KS, Sharma S, Patidar A, and Rajesh T. *Lisinopril Attenuates Selenite Induced Experimental Cataract Development: An In Vitro Study*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science. 2009; 1(2): 17-23.
 18. Isai M, Sakthivel M, Ramesh E, Thomas PA, and Geraldine P. *Prevention of Selenite-Induced Cataractogenesis by Rutinwistar Rats*. Molecular Vision. 2009; 15: 2570-2577.
 19. Nair NK, Patel K, and Gandhi T. *Effect of Aqueous Extract of Embelicaofficinalis on Selenite Induced Cataract in Rats*. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2010; 9(2): 147-152.
 20. Gupta SK, Kalaiselvan V, Srivastava S, Agrawal SS, and Saxena R. *Evaluation of Anticataract Potential of Triphala in Selenite-Induced Cataract: In Vitro and In Vivo Studies*. Journal of Ayurveda and Integrative Medicine. 2010; 1(4): 280-286.
 21. Ertekin MV, Kocer I, Karslioglu I, et al. *Effects of Ginkgo Biloba Supplementation on Cataract Formation and Oxidative Stress Occuring in Lenses of Rats Exposed to Total Cranium Radiotherapy*. Japanese Journal of Ophthalmology. 2004; 48(5): 499-502.
 22. Karslioglu I, Ertekin MV, Taysi S, et al. *Radioprotective Effects of Melatonin on Radiation-Induced Cataract*. Journal of Radiation Research. 2005; 46(2): 277-282.
 23. Chen BY, Lin DP, Su KC, et al. *Dietary Zerumbone Prevents Against Ultraviolet B-Induced Cataractogenesis in the Mouse*. Molecular Vision. 2011; 17: 723-730.
 24. Mohanty I, Joshi S, Trivedi D, Srivastava S, and Gupta SK. *Lycopene Prevents Sugar-Induced Morphological Changes and Modulates Antioxidant Status of Human Lens Epithelial Cells*. British Journal of Nutrition. 2002; 88(4): 347-354.
 25. Huang L, Yappert MC, Miller JJ, and Borchman D. *Thyroxine Ameliorates Oxidative Stress by Inducing Lipid Compositional Changes in Human Lens Epithelial Cells*. Investigative Ophthalmology Visual & Science. 2007; 48: 3698-3704.
 26. Departemen Kesehatan RI. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1473/Menkes/SK/X/2005 tentang Rencana Strategi Nasional Penanggulangan Gangguan Penglihatan dan Kebutaan untuk Mencapai Vision 2020*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2005.
 27. Foster A and Resnikoff S. *The Impact of Vision 2020 on Global Blindness*. Eye. 2005; 19(10): 1133-1135.
 28. Chong EW and Wong TY. *Multivitamin Supplements and Cataract Prevention*. American Academy of Ophthalmology. 2008; 115(4): 597-598.
 29. Congdon NG. *Prevention Strategies for Age Related Cataract: Present Limitations and Future Possibilities*. British Journal of Ophthalmology. 2001; 85(5): 516-520.
 30. Gupta SK, Selvan VK, Agrawal SS, and Saxena R. *Advances in Pharmacological Strategies for the Prevention of Cataract Development*. Indian Journal of Ophthalmology. 2009; 57(3): 175-183.
 31. Tan AG, Mitchell P, Flood VM, et al. *Antioxidant Nutrient Intake and the Long Term Incidence of Age Related Cataract: The Blue Mountains Eye Study*. The American Journal of Clinical Nutrition. 2008; 87(6): 1899-1905.
 32. Wahyu L and Gondhowiardjo TD. *Efek Suplementasi Vitamin C dan E terhadap Stresoksidatif pada Lensa Katarak*. Ophthalmologica Indonesiana. 2004; 31(3): 194-200.
 33. Hsieh YH and Ofori JA. *Innovations in Food Technology for Health*. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 2007; 16: 65-73.
 34. Guerin M, Huntley ME, and Olaizola M. *Haematococcus Astaxanthin: Applications for Human Health and Nutrition*. Trends in Biotechnology. 2003; 21(5): 210-216.
 35. Wu TH, Liao JH, Hou WC, Huang FY, Maher TJ, and Hu CC. *Astaxanthin Protects Against Oxidative Stress And Calcium-Induced Porcine Lens Protein Degradation*. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2006; 54(6): 2418-2423.
 36. Liao JH, Chen CS, Maher TJ, et al. *Astaxanthin Interacts with Selenite and Attenuates Selenite-Induced Cataractogenesis*. Chemical Research in Toxicology. 2009; 22(3): 518-525.
 37. Akira N, Ryoko I, Yasuhiro O, et al. *Changes in Visual Function Following Peroral Astaxanthin*. Japanese Journal of Clinical Ophthalmology. 2004; 58(6): 1051-1054.
 38. Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, et al. *Carotenoids and Antioxidants in Age-Related Maculopathy Italian Study: Multifocal Electroretinogram Modifications after 1 Year*. Ophthalmology. 2008; 115(2): 324-333.e
 39. Tsuneto I and Akihiko I. *Effects of Astaxanthin on Eyestrain Induced by Accommodative Dysfunction*. Journal of the Eye. 2006; 23(6): 829-834.
 40. Naguib YM. *Antioxidant Activities of Astaxanthin and Related Carotenoids*. Journal of Agriculture and Food Chemistry. 2000; 48(4): 1150-1154.
 41. Dahlan MS. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Edisi 3. Jakarta: Salemba Medika; 2011.
 42. Bambang S and Suhartono E. *Peroksidasi Lipid dan Penyakit Terkait Stresoksidatif pada Bayi Prematur*. Majalah Kedokteran Indonesia. 2007; 57(1): 10-14.
 43. Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, and

- Salvayre R. *Advanced Lipid Peroxidation End Products in Oxidative Damage to Proteins. Potential Role in Diseases and Therapeutic Prospects for the Inhibitors*. British Journal of Pharmacology. 2008;153(1):6-20.
44. Mayes PA and Botham KM. *Lipids of Physiologic Significance*. In: Murray RK (Ed). Harper's Illustrated Biochemistry. 26th edition. USA: McGraw-Hill; 2003. p. 111-121.
45. Schneider C. *An Update on Products and Mechanisms of Lipid Peroxidation*. Molecular Nutrition & Food Research. 2009; 5(3): 315-321.
46. Nishida Y, Yamashita E, and Miki W. *Quenching Activities of Common Hydrophilic and Lipophilic Antioxidants Against Singlet Oxygen Using Chemiluminescence Detection System*. Carotenoid Science. 2007; 11: 16-20.
47. Chitchumroonchokchai C, Bomser JA, Glamm JE, and Failla ML. *Xanthophylls and Alpha-Tocopherol Decrease Uvb-Induced Lipid Peroxidation and Stress Signaling in Human Lens Epithelial Cells*. The Journal of Nutrition. 2004; 134(12): 3225-3232.
43. McNulty HP, Byun J, Lockwood SF, Jacob RF, and Mason RP. *Differential Effects of Carotenoids on Lipid Peroxidation Due to Membrane Interactions: X-Ray Diffraction Analysis*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. 2007; 1768(1): 167-174.