

Pengaruh Pemberian Aspartam Secara Oral Terhadap Kadar AST dan ALT Serum dan Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih

(Effect Of Aspartame Oral Administration to AST and ALT Serum Levels and White Rat's Histopatology Description Liver)

ROS SUMARNY, SONDANG KHAIRANI*, MOHAMAD REGA SATRIA RAMADHAN

**Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan, Indonesia,
12640**

Diterima: 13 Agustus 2019, Disetujui 18: Oktober 2019

Abstrak: Aspartam merupakan pemanis rendah kalori yang dapat dimetabolisme menjadi asam aspartat, metanol dan fenilalanin, metanol menyebabkan kerusakan pada organ hati. Tujuan dari penelitian ini mengetahui efek pemberian aspartam pada tikus secara oral selama 90 hari terhadap parameter biokimia, yaitu kadar AST, ALT dan gambaran histopatologi hati. Tikus dibagi secara acak menjadi empat kelompok yaitu kelompok kontrol normal, kelompok dosis 126, 252, dan 504 mg/kgBB. Sampel darah diambil pada hari ke-0, 30, 60 dan 90 untuk diukur kadar AST dan ALT pada hari ke-90 dilakukan pengambilan organ hati untuk dilihat gambaran histopatologi hati. Pengukuran AST dan ALT menggunakan spektrofotometri UV-VIS dengan panjang gelombang 340 nm. Kadar AST dan ALT hari ke-90 kelompok normal 41,55 dan 48,40 UI/L. Kelompok Dosis 126, 252, dan 504 mg/kgBB berturut-turut yaitu 54,62 dan 57,72 UI/L, 66,88 dan 70,47 UI/L, 77,50 dan 80,03 UI/L. Gambaran histopatologi hati pada tikus menunjukkan adanya hemorhagi. Dapat disimpulkan aspartam dapat meningkatkan kadar AST dan ALT pada serum darah tikus serta menyebabkan kerusakan hati.

Kata kunci: aspartam, AST, ALT, histopatologi, hati.

Abstract: Aspartame is low calorie sweetener metabolized into aspartic acid, phenylalanine and methanol, methanol cause damage to the liver. The purpose this study to determine the effect rats of oral aspartame administration for 90 days on biochemical parameters AST, ALT and liver histopathology. Rats were divided randomly into four groups: normal control, dose groups 126, 252, 504 mg/kgBW. Blood samples were taken on the 0th, 30th, 60th and 90th days to measure AST, ALT levels and 90th day to see liver histopathology. AST and ALT measurements using UV-VIS spectrophotometry with a wavelength of 340 nm. The levels of AST and ALT on the 90th day in the normal group 41,55 and 48,40 UI/L. Dose groups 126, 252, and 504 mg / kgBW were low doses 54,62 and 57,72 UI/L, 66,88 and 70,47 UI/L, 77,50 and 80,03 UI/L. Rats histopathology liver of aspartame showed hemorrhage. Concluded aspartame can increase of AST and ALT levels in rats blood serum and liver damage.

Keywords: aspartame, AST, ALT, histopatology, liver.

*Penulis korespondensi
E-mail: sondang.khairani@univpancasila.ac.id

PENDAHULUAN

KONSUMSI pemanis buatan semakin meningkat karena pandemik dari penyakit diabetes dan obesitas yang semakin meningkat pula. Rasa manis yang kuat tersebut membuat penggunaannya hanya dalam jumlah yang sangat sedikit, bahkan dibawah dosis aman berdasarkan nilai Acceptable Daily Intake (ADI)⁽¹⁾. Penelitian Hassan dan Agarwal menunjukkan 4-18% minuman ringan yang mengandung pemanis buatan dikonsumsi oleh anak-anak^(2,3) yang dapat memicu penyakit baru akibat penggunaan pemanis buatan. Menurut Peraturan Kepala BPOM nomor 4 tahun 2014, aspartam memiliki nilai ADI sebesar 0-40 mg/kg berat badan⁽⁴⁾.

Aspartam sudah digunakan sebagai zat tambahan makanan dan minuman dalam berbagai produk. Lebih dari 6000 produk mengandung bahan tambahan aspartam, seperti minuman berkarbonasi, minuman berenergi, permen kunyah, jeli, pudding, yoghurt dan beberapa sediaan farmasi seperti vitamin dan sirup obat batu^{k(5)}. Aspartam (Aspartil-Fenilalanin Metil Ester) ketika dikonsumsi akan terhidrolisis di dalam usus menjadi dua asam amino (Asam Aspartat dan Fenilalanin) bersama dengan sejumlah metanol bebas. Fenilalanin dan asam aspartat merupakan asam amino yang diproduksi oleh tubuh secara alami.

Telah dilaporkan bahwa konsumsi aspartam dikaitkan dengan gangguan neurologis dan perilaku, tetapi sebagian besar penelitian menunjukkan hasil yang kurang meyakinkan. Jumlah aspartam yang relatif kecil dapat meningkatkan kadar metanol secara signifikan dalam tubuh. Metanol dikenal sebagai zat yang dapat merusak sel hati, dimana metanol teroksidasi menjadi formaldehid dan kemudian menjadi format. Formaldehid dapat menyebabkan stres oksidatif dan juga kerusakan sel pada berbagai organ, termasuk hati^(6,7).

Keracunan metanol dikaitkan dengan kerusakan mitokondria dan peningkatan proliferasi mikrosomal, yang menghasilkan kelebihan oksigen radikal. Hal tersebut, bersamaan dengan berlebihannya formaldehid selama paparan metanol menyebabkan peningkatan reaksi peroksidasi lipid. Pengonsumsi aspartam, akan menyebabkan kerusakan jaringan dikarenakan konsentrasi dari metabolitnya meningkat dalam darah akibatnya, beberapa enzim di dalam sel keluar menuju peredaran darah karena adanya peningkatan permeabilitas membran sel. Enzim aspartat aminotransferase (AST), alanin aminotransferase (ALT), laktat dehidrogenase (LDH) dan gamma glutamyl transpeptidase (GGT) merupakan parameter untuk pengukuran hal tersebut. Pengukuran dari enzim-enzim tersebut dalam cairan tubuh dapat digunakan untuk mengukur derajat

toksitas zat kimia terhadap organ⁽⁸⁾.

Penelitian yang dilakukan oleh Saeed A. Alwaleedi menunjukkan pemberian aspartam dengan dosis 50 mg/kg selama 60 hari pada tikus dapat menurunkan aktivitas Superoksida Dismutase (SOD) serta meningkatkan kadar Malondialdehid (MDA), AST, ALT, alkaline phosphatase (ALP) dan GGT. Perubahan metanol menjadi formaldehid yang kemudian menjadi format, diikuti dengan produksi hidrogen peroksida (H₂O₂) dan Superoksida Anion (O₂⁻). Penelitian tersebut menunjukkan peningkatan reaksi peroksidasi lipid secara signifikan setelah 30 dan 60 hari pemberian aspartam secara oral. Peroksidasi lipid merupakan proses yang meliputi degradasi lipid menyebabkan kehancuran membran sel yang selanjutnya mengarah pada kerusakan sel⁽⁹⁾.

Pada penelitian ini dilakukan pemberian aspartam secara oral selama 90 hari terhadap hewan coba tikus dengan dosis 20 mg/kg BB yang masih aman dikonsumsi manusia, dosis 40 mg/kg BB yang dapat dikonsumsi oleh manusia dan dosis 80 mg/kg BB yang sudah melampaui dosis maksimal yang boleh dikonsumsi⁽⁴⁾.

Berdasarkan pernyataan di atas, penelitian ini perlu dilakukan untuk memastikan pengaruh aspartam terhadap kadar AST dan ALT dalam serum, serta gambaran histopatologi organ hati pada tikus. Penelitian ini penting untuk dilakukan karena aspartam sudah banyak tersedia dalam berbagai macam produk makanan dan minuman.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Aspartam, NaCl fisiologis, aqua destilata, NBF (*Neutral Buffered Formalin*) 10%, reagen kit AST dan reagen kit ALT merk Biolabo. Hewan percobaan yang digunakan adalah Tikus jantan galur *Sprague dawley* berumur 2 bulan dengan berat badan 190-220 g yang diperoleh dari Laboratorium Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor (IPB).

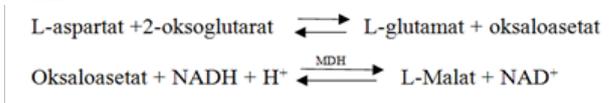
Alat. Perlengkapan pemeliharaan tikus (kandang, tempat makan dan minum), timbangan hewan, timbangan analitik, jarum suntik oral, alat bedah (pisau, gunting, pinset), alat sentrifugasi, Microlab 300, tabung Eppendorf.

METODE. Penetapan Dosis Aspartam. Nilai *Acceptable Daily Intake* (ADI) untuk aspartam adalah 40 mg/kg BB manusia. Oleh karena itu pada penelitian ini, digunakan setengah dosisnya, yaitu 20 mg/kg BB, dosis pada nilai ADI, yaitu 40 mg/kg BB dan dosis dua kalinya, yaitu 80 mg/kg BB. Dosis ini dikonversi ke dalam dosis tikus dengan faktor konversi 0,018. Sehingga didapatkan dosis 126 mg/kg BB tikus, dosis 252 mg/kg BB tikus dan dosis 504 mg/kg BB tikus.

Pelaksanaan Percobaan. Sebanyak 24 ekor tikus sehat dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok normal yang diberikan aquades, dosis rendah yang diberi aspartam dosis 126 mg/kg BB tikus, dosis sedang yang diberi aspartam 252 mg/kg BB tikus dan dosis tinggi yang diberi aspartam dosis 504 mg/kg BB, dimana masing-masing kelompok terdiri dari 6 tikus.

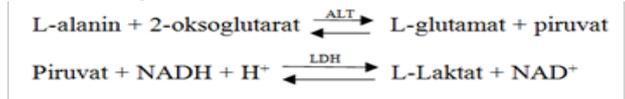
Selama 7 hari, tikus diaklimatisasi untuk penyesuaian lingkungan, kontrol kesehatan dan berat badan. Tikus diberikan aspartam sesuai kelompok dosis selama 90 hari. Pada hari ke-0, 30, 60, dan 90 dilakukan pengambilan darah melalui sinus orbitalis tikus dan dimasukkan ke tabung Eppendorf. Selanjutnya darah disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit dan diambil serumnya untuk pengukuran AST dan ALT. Setelah perlakuan selama 90 hari, tikus dibunuh dengan euthanasia menggunakan kloroform dan dilakukan pembedahan untuk mengambil organ hatinya. Organ hati dipisahkan dari jaringan lainnya, kemudian dicuci dengan NaCl fisiologis untuk menghilangkan darah yang menempel pada hati. Setelah bersih, organ hati dimasukkan ke dalam wadah yang berisi larutan NBF untuk dibuat preparat histopatologi yang dilakukan di Balai Besar Penelitian Veteriner (BBALITVET), Bogor. Preparat jaringan hati yang telah dibuat dilihat menggunakan mikroskop dan dianalisis.

Penetapan Kadar AST. Reagen dalam AST kit dipipet sebanyak 1000 µL reagen ke dalam kuvet kemudian ditambah dengan sampel serum non-hemolisis sebanyak 100 µL, dicampurkan dan diukur menggunakan alat microlab pada panjang gelombang 340 nm dan dicatat hasil kadar AST yang terukur. Metode reaksi dikembangkan oleh Karmen dan Al, dan dioptimasi oleh Henry. Skema reaksi sebagai berikut :



Penurunan absorbansi karena konversi NADH menjadi NAD⁺, dan proposional aktivitas AST dalam spesimen, diukur pada panjang gelombang 340 nm.

Penetapan Kadar ALT. Reagen dalam ALT kit dipipet sebanyak 1000 µL reagen ke dalam kuvet kemudian ditambah dengan sampel serum non-hemolisis sebanyak 100 µL, dicampurkan dan diukur menggunakan alat microlab pada panjang gelombang 340 nm dan dicatat hasil kadar ALT yang terukur. Metode reaksi dikembangkan oleh Wroblewski dan LaDue, dioptimasi oleh Henry dan Bergmeyer. Skema reaksi sebagai berikut:



Penurunan absorbansi karena konversi NADH menjadi NAD⁺, dan proposional aktivitas ALT dalam spesimen, diukur pada panjang gelombang 340 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian Pengaruh Aspartam Terhadap Kadar AST dalam Serum. Hasil Pada pengukuran kadar AST didapatkan rata-rata kadar AST yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1 dan Gambar 1 memperlihatkan terjadinya peningkatan kadar AST pada kelompok hewan coba tikus yang diberikan aspartam. Semakin tinggi dosis aspartam yang diberikan, maka semakin tinggi kadar AST yang terukur dalam serum dan semakin lama pemberian aspartam pada tikus maka semakin tinggi kadar AST yang terukur dalam serum.

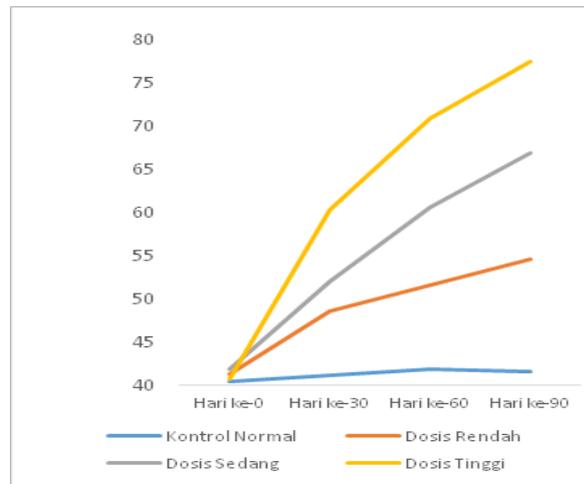
Selain itu, pengaruh pemberian aspartam terhadap kadar AST juga dapat dilihat dari perhitungan DDK (Daerah Di bawah Kurva). Semakin besar nilai DDK, maka semakin besar pengaruh aspartam terhadap peningkatan kadar AST dalam serum.

Perhitungan DDK yang didapat dilanjutkan ke uji statistik. Hasil dari uji statistik didapat hasil data dari setiap kelompok perlakuan terdistribusi normal dan tidak homogen, dilanjutkan dengan uji Kruskal-Wallis dimana terdapat perbedaan bermakna dan kemudian dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Hasil dari uji Mann-Whitney dapat dilihat pada Tabel 2 sebagai berikut:

Tabel 1. Rata-rata kadar AST (UI/L).

Kelompok	Rata-rata kadar AST (UI/L)			
	Hari ke-0	Hari ke-30	Hari ke-60	Hari ke-90
I	40,5	41,2	41,9	41,6
II	41,3	48,7	51,6	54,6
III	41,9	52,1	60,7	66,9
IV	40,8	60,4	70,9	77,5

Keterangan: I = Kontrol normal
 II = 126 mg/kg BB
 III = 252 mg/kg BB
 IV = 504 mg/kg BB



Gambar 1. Grafik hasil pengukuran kadar AST.

Tabel 2. Hasil uji statistik DDK kadar AST.

DDK	I	II	III	IV
I				
II	*			
III	*	*		
IV	*	*	-	

*Terdapat perbedaan bermakna

Tabel 2 memperlihatkan ada atau tidaknya perbedaan antara masing-masing kelompok terhadap kadar AST yang telah diuji secara statistik. Pada DDK I menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan dengan DDK II, III dan IV. Pada DDK II menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan dengan DDK III dan IV. Pada DDK III tidak menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan dengan DDK IV.

Pengujian Pengaruh Aspartam Terhadap Kadar ALT dalam Serum. Hasil pada pengukuran kadar ALT didapatkan rata-rata kadar ALT yang dapat dilihat pada Tabel 3.

Berdasarkan Tabel 3 dan Gambar 2 memperlihatkan terjadinya peningkatan kadar ALT pada kelompok hewan coba tikus yang diberikan aspartam. Semakin tinggi dosis aspartam yang diberikan, maka semakin tinggi kadar ALT yang terukur dalam serum dan semakin lama pemberian aspartam pada tikus maka semakin tinggi kadar ALT yang terukur.

Selain itu, pengaruh pemberian aspartam terhadap kadar ALT juga dapat dilihat dari perhitungan DDK. Semakin besar nilai DDK, maka semakin besar pengaruh aspartam terhadap peningkatan kadar ALT dalam serum.

Tabel 3. Hasil uji statistik DDK kadar AST.

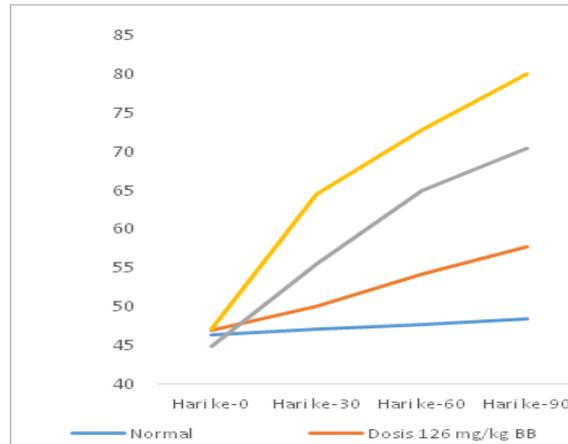
Kelompok	Rata-rata kadar ALT (UI/L)			
	Hari ke-0	Hari ke-30	Hari ke-60	Hari ke-90
I	46,4	47,1	47,7	48,4
II	46,9	50,0	54,2	57,7
III	44,9	55,6	65,0	70,5
IV	47,1	64,6	72,9	80,0

Keterangan: I = Kontrol normal

II = Dosis 126 mg/kg BB

III = Dosis 252 mg/kg BB

IV = Dosis 504 mg/kg BB



Gambar 2. Grafik hasil pengukuran kadar ALT.

Perhitungan DDK yang didapat, akan dilakukan uji statistik. Hasil dari uji statistik didapatkan bahwa tidak terdistribusi normal dan pada uji homogenitas menunjukkan data tidak homogen, dilanjutkan dengan

uji Kruskal-Wallis dimana terdapat perbedaan bermakna dan kemudian dilanjutkan ke uji Mann-Whitney. Hasil dari uji Mann-Whitney dapat dilihat pada tabel 4 sebagai berikut:

Tabel 4. Hasil uji statistik DDK kadar ALT.

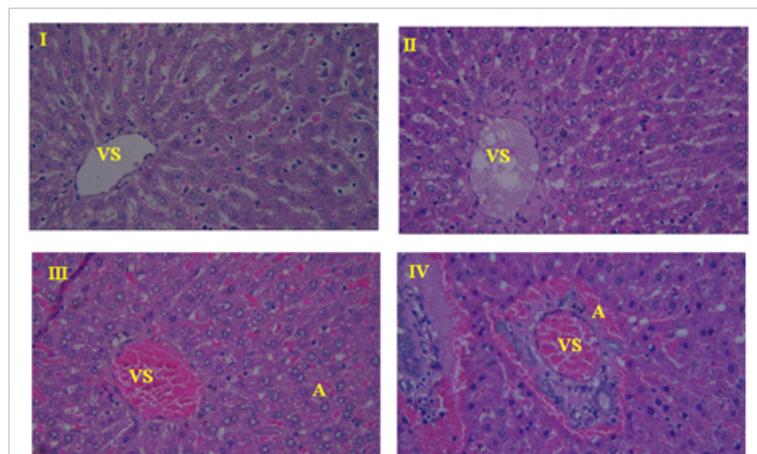
DDK	I	II	III	IV
I				
II	*			
III	*	*		
IV	*	*	*	

*Terdapat perbedaan bermakna

Tabel 4 memperlihatkan ada atau tidaknya perbedaan antara masing-masing DDK kadar ALT yang telah diuji secara statistik. Pada DDK I menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan dengan DDK II, III dan IV. Pada DDK II menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan dengan DDK III dan IV. Pada DDK III menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan dengan DDK IV. Hal ini

menunjukkan semakin tinggi dosis aspartam yang diberikan pada hewan coba, maka semakin tinggi kadar ALT yang terukur.

Pengujian Pengaruh Aspartam Terhadap Gambaran Histopatologi Hati. Hasil dari pengujian gambaran histopatologi hati tikus dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Histopatologi hati tikus setelah hari ke- 90 pada perbesaran 400x.

Keterangan: I = Kontrol normal; II = Dosis 126 mg/kg BB; III = Dosis 252 mg/kg BB dan IV = Dosis 504 mg/kg BB
 A = Hemorhagi VS = Vena Sentralis

Pada penelitian ini, diambil 4 hati tikus dari masing-masing kelompok hewan uji dan dilihat terjadinya hemorhagi pada hati yang diuji. Setelah dianalisis, dilakukan skoring terhadap gambaran histopatologi untuk menilai tingkat keparahan hemorhagi yang didapatkan. Hasil skoring dapat dilihat pada Tabel 5. Setelah itu hasil skoring dilakukan pengujian statistik non parametrik menggunakan SPSS Statistic 22. Dari hasil uji kenormalan dan homogenitas menunjukkan data skoring gambaran histopatologi hati tidak terdistribusi normal dan tidak bervariasi homogen. Dilanjutkan dengan uji Kruskal-Wallis dimana terdapat perbedaan bermakna dan kemudian dilanjutkan ke uji Mann-Whitney. Hasil dari uji Mann-Whitney dapat dilihat pada Tabel 6.

Berdasarkan Gambar 3 pada gambaran histopatologi hati hewan coba tikus pada kelompok I tidak terlihat adanya hemorhagi, pada kelompok II tidak terlihat adanya hemorhagi, pada kelompok III terlihat adanya hemorhagi dan pada kelompok IV terlihat adanya hemorhagi.

Tabel 6 memperlihatkan ada atau tidaknya perbedaan antara masing-masing kelompok terhadap gambaran histopatologi hati yang telah diuji secara statistik. Pada kelompok I tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok II, namun menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok III dan IV. Pada kelompok II menunjukkan perbedaan

bermakna terhadap kelompok III dan IV. Pada kelompok III tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok IV.

Tabel 5. Hasil skoring gambaran histopatologi hati.

Dosis	Tikus ke	Hemorhagi
I	1	0
	2	0
	3	0
	4	0
II	1	0
	2	0
	3	0
	4	0
III	1	2
	2	1
	3	1
	4	2
IV	1	2
	2	2
	3	2
	4	3

Keterangan:

I = Kontrol normal; II = Dosis 126 mg/kg BB; III = Dosis 252 mg/kg BB dan IV = Dosis 504 mg/kg BB

0 = Tidak ada; 1 = Tidak parah; 2 = Parah dan 3 = Sangat parah

Tabel 6. Hasil uji statistik gambaran histopatologi hati antar kelompok.

Kelompok	I	II	III	IV
I				
II				
III	*	*		
IV	*	*		

*Terdapat perbedaan bermakna

PEMBAHASAN

Aspartam terdapat dalam lebih dari 6000 produk makanan dan minuman di seluruh dunia. Namun, sebagian besar konsumen tidak mengetahui tentang keamanan dari metabolit aspartam yang masih kontroversial. Efek merugikan aspartam berasal dari metanol yang dihasilkan oleh metabolisme aspartam. Kadar metanol meningkat dalam plasma tikus setelah pemberian aspartam jangka panjang pada dosis tinggi dan. Metabolisme metanol dalam tubuh menghasilkan formaldehid, dimana formaldehid merupakan senyawa yang lebih beracun daripada metanol⁽¹⁰⁾.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Seniwati Dali menunjukan bahwa beberapa minuman yang diujakan

kepada anak-anak sekolah dasar (SD) mengandung aspartam sesuai kadar yang ditetapkan dalam Peraturan Kepala BPOM nomor 14 tahun 2014, yaitu 600 mg/kg dihitung terhadap produk siap konsumsi. Pada penelitian tersebut kadar tertinggi dari sampel yang didapatkan adalah 258,08 mg/kg, sehingga pengonsumsi dari beberapa produk minuman tidak boleh lebih dari 3 kemasan^(4,11).

Penelitian ini menggunakan hewan uji dengan galur, jenis kelamin, umur, berat badan, makanan, dan minuman yang sama untuk menghindari adanya variasi biologis yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Hewan uji yang digunakan adalah tikus dengan galur Sprague-Dawley. Tikus yang digunakan berjenis kelamin jantan, hal ini bertujuan untuk

mengurangi variasi biologi yang diakibatkan oleh keadaan fisiologis, seperti perubahan hormon. Variasi biologis tersebut dapat mempengaruhi parameter biokimia seperti AST dan ALT.

Pengambilan sampel darah pada penelitian ini melalui sinus orbitalis. Pengukuran kadar AST dan ALT menggunakan serum darah. Serum darah tidak boleh mengalami hemolisis karena dapat mempengaruhi hasil pengukuran. Hemolisis adalah pecahnya eritrosit sehingga hemoglobin bebas ke dalam medium disekelilingnya. Lisisnya serum dapat menyebabkan enzim AST dan ALT keluar menuju cairan ekstraseluler sehingga pada pengujian menunjukkan peningkatan enzim tersebut dari nilai yang sebenarnya. Hal ini dapat dicegah dengan pengambilan darah yang relatif cepat, salah satunya dengan pengambilan melalui sinus orbitalis⁽¹¹⁾.

Aspartam dimetabolisme oleh tubuh menjadi asam aspartat (50%), fenilalanin (40%) dan metanol (10%). Metanol dapat dimetabolisme oleh tubuh menjadi formaldehid, dimana formaldehid merupakan senyawa yang lebih toksik dibandingkan dengan metanol⁽¹⁰⁾.

Pada kelompok tikus yang diberikan aspartam, terdapat peningkatan kadar AST dan ALT yang signifikan bila dibandingkan dengan kelompok normal. Semakin tinggi dosis aspartam yang diberikan, maka semakin tinggi pula kadar AST dan ALT yang terukur. Terjadi pula peningkatan kadar AST dan ALT yang signifikan setelah pemberian aspartam selama 30, 60 dan 90 hari dibandingkan dengan hari ke-0. Semakin lama pemberian aspartam pada hewan coba, semakin tinggi pula kadar AST dan ALT yang terukur dalam serum. Hasil tersebut sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Isabela Finamor yang menunjukkan bahwa pemberian aspartam dapat meningkatkan kadar AST dan ALT pada serum mencit⁽¹⁰⁾.

Hal ini dapat disebabkan karena pemberian aspartam menyebabkan penurunan kadar glutathione dan aktivitas enzim antioksidan lainnya seperti superoksida dismutase, katalase, glutathione-S-transferase dan glutathione peroksidase serta peningkatan jumlah radikal bebas yang berasal dari proses metabolisme metanol menjadi formaldehid. Penurunan kadar GSH dan peningkatan jumlah radikal bebas dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hati. Kerusakan hati yang terjadi menyebabkan peningkatan permeabilitas membran hepatosit sehingga AST dan ALT masuk ke dalam darah dan terukur dalam serum⁽¹²⁾.

Tikus yang diberikan aspartam dosis sedang dan tinggi mengalami perubahan pada gambaran histopatologi hati yang ditandai dengan pecahnya dinding pembuluh darah hati sehingga memasuki

sinusoid pada jaringan hati yang disebut hemorrhagi. Hemorrhagi ditandai dengan adanya warna merah muda sampai merah dengan pewarnaan⁽¹³⁾.

Hal ini menunjukkan bahwa aspartam dapat menyebabkan kerusakan jaringan hati yang disebabkan oleh metanol yang dihasilkan oleh aspartam. Metanol yang dihasilkan menyebabkan peningkatan radikal bebas yang dapat merusak jaringan hati dan dapat merubah gambaran histopatologi hati⁽¹⁰⁾.

SIMPULAN

Pemberian aspartam pada dosis 126; 252 dan 504 mg/kg BB selama 90 hari secara oral dapat meningkatkan kadar AST dan kadar ALT dalam serum tikus secara signifikan. Pemberian aspartam pada dosis 126 mg/kg BB selama 90 hari secara oral tidak mempengaruhi gambaran histopatologi hati tikus secara signifikan serta pada dosis 252 mg/kg BB dan 504 mg/kg BB dapat mempengaruhi gambaran histopatologi hati tikus secara signifikan.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian aspartam terhadap kerusakan hati dengan parameter hati lain seperti GGT, LDH dan ALP. Perlu dilakukan penelitian pengaruh pemberian aspartam terhadap aktivitas Superoksida dismutase (SOD) dan kadar Malondialdehid (MDA). Perlu dilakukan penelitian pengaruh pemberian aspartam terhadap organ lain seperti otak, pankreas dan ginjal. Perlu dilakukan penelitian mengenai survival untuk melihat adanya regenerasi sel hati tanpa perlakuan apapun setelah 90 hari pemberian aspartam.

DAFTAR PUSTAKA

1. D EPR, Yerizel E. Artikel Penelitian Pengaruh Pemberian Aspartam terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Melitus Diinduksi Aloksan. 2014;3(3):370–5.
2. Hassan M, Hassan MI. Low Intake of Aspartame Induced Weight Gain and Damage of Brain & Liver Cells in Weanling Syrian Hamsters Low Intake of Aspartame Induced Weight Gain and Damage of Brain & Liver Cells in Weanling Syrian Hamsters. *J Food Nutr Reserch*. 2016;4 (3)(April):152–6.
3. Agarwal A, Gutch M, Kumar S, Mohd SR, Kumar GA, Kumar KG. Nonnutritive sweeteners : Pros and cons. 2016:4–9.
4. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan Pegawai Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 4 Tahun 2014 Tentang Batasan Maksimum Penggunaan Bahan

- Tambahan Pangan Pemanis. 2014:1–28.
5. Lebedev I, Park J, Yaylaian R. Popular Sweeteners and Their Health Effects. 2010:28–9.
 6. Mourad M. Effect of Aspartame on Some Oxidative Stress Parameters in Liver and Kidney of Rats. 2011;5(June):678–82.
 7. Avenue N. Oxidative Damage Caused by Air Formaldehyde Exposure in Organ of Mice. 2005:3813–6.
 8. Prokić MD, Paunović MG, Matić MM, Đorđević NZ, Ognjanović BI, Štajn AŠ, et al. Effect of aspartame on biochemical and oxidative stress parameters in rat blood. *Arch Biol Sci.* 2015;67(2):535–45.
 9. Alwaleedi SA. Alterations in Antioxidant Defense System in Hepatic and Renal Tissues of Rats Following Aspartame Intake. *J Appl Biol Biotechnol.* 2016;4(2):46–52.
 10. Finamor I, Pérez S, Bressan CA, Brenner CE, Rius-pérez S, Brittes PC, et al. Redox Biology Chronic aspartame intake causes changes in the trans-sulphuration pathway , glutathione depletion and liver damage in mice. *Redox Biol* [Internet]. 2017;11(January):701–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.019>
 11. Dali S, Kusuma AT, Anar AW. Analisis Kandungan Aspartam yang Terdapat pada Minuman Jajanan Anak Sekolah yang Beredar di Makassar dengan Metode HPLC. 2013;5(2):162–8.
 12. Adaramoye OA, Akanni OO. Effects of Long-term Administration of Aspartame on Biochemical Indices, Lipid Profile and Redox Status of Cellular System of Male Rats. 2016;27(1):29–37.
 13. Silbernagl S, Lang F. *Teks & Atlas Berwarna Patofisiologi.* Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2007