

**PENGARUH ASPARTAM TERHADAP KADAR KREATININ SERUM  
DAN STRUKTUR HISTOLOGIS REN MENCIT (*Mus Musculus L.*)  
STRAIN SWISS**

**Skripsi**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
guna memperoleh gelar Sarjana Sains



Oleh :

Umi Barokah Irawati

M. 0402047

**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA**

**2007**

**PENGESAHAN**  
**SKRIPSI**  
**PENGARUH ASPARTAM TERHADAP KADAR KREATININ**  
**SERUM DAN STRUKTUR HISTOLOGIS REN MENCIT (*Mus musculus L.*)**  
**STRAIN SWISS**

Oleh  
Umi Barokah Irawati  
NIM. M0402047

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada tanggal 6 Februari 2007  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat.

Surakarta,

.....  
Penguji III/Pembimbing I

Shanti Listyawati, M. Si.  
NIP. 132 169 25

Penguji IV/Pembimbing II

Tetri Widiyani, M. Si.  
NIP. 132 262 263

Dekan FMIPA

Penguji I

Dra. Marti Harini  
NIP. 131 472 293

Penguji II

Dra. Ratna Setyaningsih, M.  
NIP. 132 240 377

Ketua Jurusan Biologi

Mengesahkan

Drs. Marsusi, M.S.  
NIP. 130 906 776

Drs. Wiryanto, M. Si.  
NIP. 131 124 613



## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, serta tidak terdapat karya atau pendapat yang ditulis dan diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari dapat ditemukan adanya unsur penjiplakan maka gelar kesarjanaan yang telah diperoleh dapat ditinjau dan/atau dicabut.

Surakarta, .....

Penulis

Umi Barokah Irawati

## ABSTRAK

Umi Barokah Irawati. 2006. PENGARUH ASPARTAM TERHADAP KADAR KREATININ SERUM DAN STRUKTUR HISTOLOGIS REN MENCIT (*Mus musculus* L.) STRAIN SWISS. Jurusan Biologi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Sebelas Maret. Surakarta.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aspartam terhadap kadar kreatinin serum serta struktur histologis ren (glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis) mencit.

Penelitian ini menggunakan 20 mencit jantan dengan berat  $\pm 20$  gr. Mencit dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan sebagai berikut: kontrol, 5 mg aspartam, 10 mg aspartam, 15 mg aspartam, dan 20 mg aspartam. Perlakuan diberikan selama 28 hari, sebelum perlakuan darah diambil dan diukur kadar kreatinin serumnya. Hari ke-28 (setelah perlakuan) darah diambil kembali untuk diukur kadar kreatinin serum dan mencit dibunuh, diambil organ renyanya untuk dibuat preparat irisan. Hasil pengamatan struktur histologis ren (glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis) dianalisis secara deskriptif. Kadar kreatinin serum, rata-rata lebar ruang Bowman glomerulus dan lumen tubulus kontortus proksimalis dianalisis dengan analisis varians (ANOVA) dilanjutkan *Duncan's Multiple Range Test* (DMRT) 5% terhadap faktor perlakuan, sedangkan kadar kreatinin serum terhadap faktor waktu dianalisis dengan uji-T.

Kadar kreatinin serum mencit kelompok kontrol normal, sedangkan variasi dosis aspartam mengalami peningkatan sampai sebesar  $\pm 3,29$  mg/dl. Struktur histologis glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis ren kelompok kontrol normal. Dengan variasi dosis aspartam bagian glomerulus mengalami kerusakan pada selnya seperti piknosis; karioreksis; degenerasi bengkak keruh; kariolisis; ruang Bowman melebar dan hemolisis eritrosit, tubulus kontortus proksimalis mengalami pembengkakan dan sel epitel mengalami kerusakan seperti karioreksis; kariolisis; piknosis; degenerasi hidrofik; lumen mengalami penyempitan dan didapati adanya *protein cast*.

Kata Kunci : aspartam, kreatinin, glomerulus, tubulus kontortus proksimalis

## ABSTRACT

Umi Barokah Irawati. 2006. THE EFFECT OF ASPARTAME TO THE SERUM CREATININE LEVEL AND HISTOLOGIC STRUCTURE OF KIDNEY IN MICE (*Mus musculus* L.) STRAIN SWISS. Departement of Biology. Faculty of Mathematics and Natural Science. Sebelas Maret University. Surakarta.

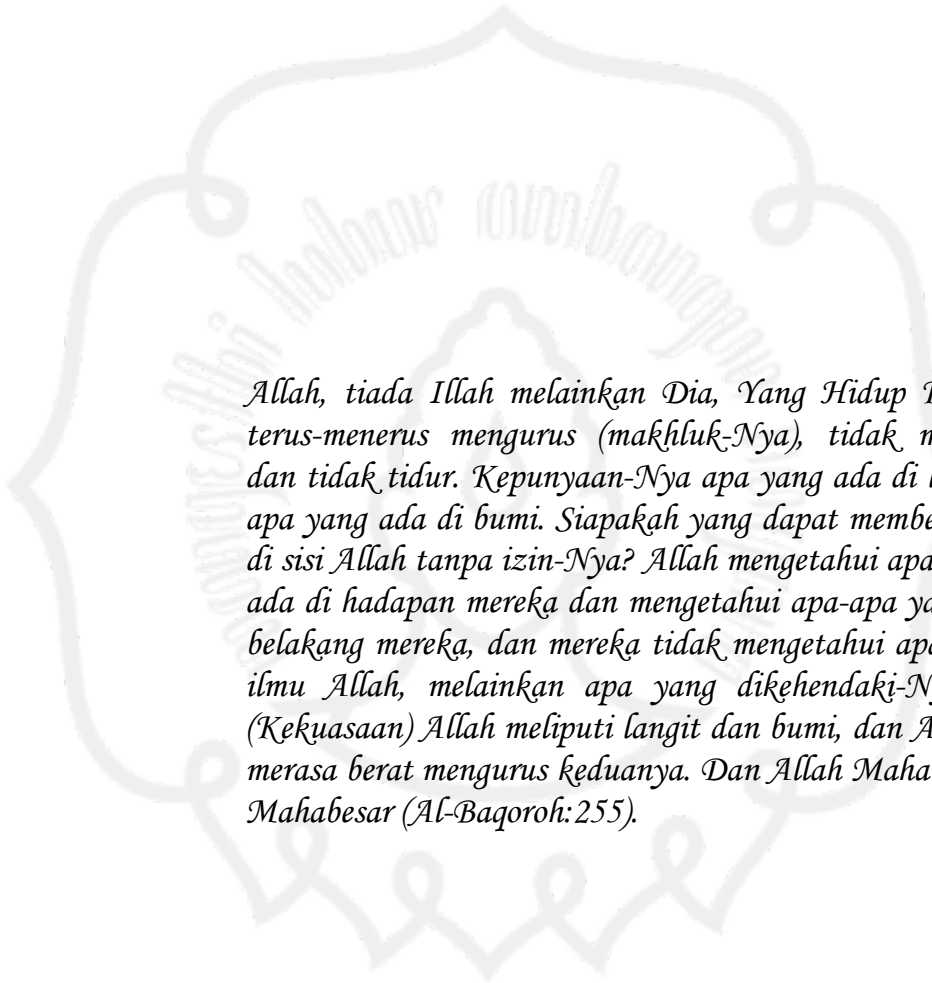
The aims of this research were to know the effect of aspartame to the serum creatinine level and histologic structure of kidney (glomerules and proximal tubules).

This research was evaluated experimentally to male mice with average weight of 20 gr. These mice were divided randomly in to 5 groups i.e.: control, 5 mg aspartame, 10 mg aspartame, 15 mg aspartame, and 20 mg aspartame. The treatment was done for 28 days, before treatment blood had taken and measured creatinine serum level. After treatment mice blood had taken again, killed and sectioned kidney organ to make histologic preparation. Creatinine serum level, wide average Bowman space glomeruli and lumen proximal tubules was analyzed using analysis of varians (ANOVA) and continued Duncan Multiple Range Test (DMRT) on 5% significans, time factor of creatinine serum level was analyzed using T-test. Observation of kidney histologic structure (glomerules and proximal tubules) were done to determine the kind and level of damage and analyzed descriptively.

Creatinine serum level control normaly dosage variation aspartame creatinine serum level increase up to  $\pm 3.29$  mg/dl. There were control glomerules and proximal tubules normaly. Dosage variation aspartame glomerules damage, i.e.: cloudy swelling degeneration; karyorectic; picnotic; karyolitic; wide Bowman space and hemolitic erythrocyte, proximal tubules damages were picnotic; karyorectic; karyolitic; hydrophic degeneration; lumen narrowed and protein cast.

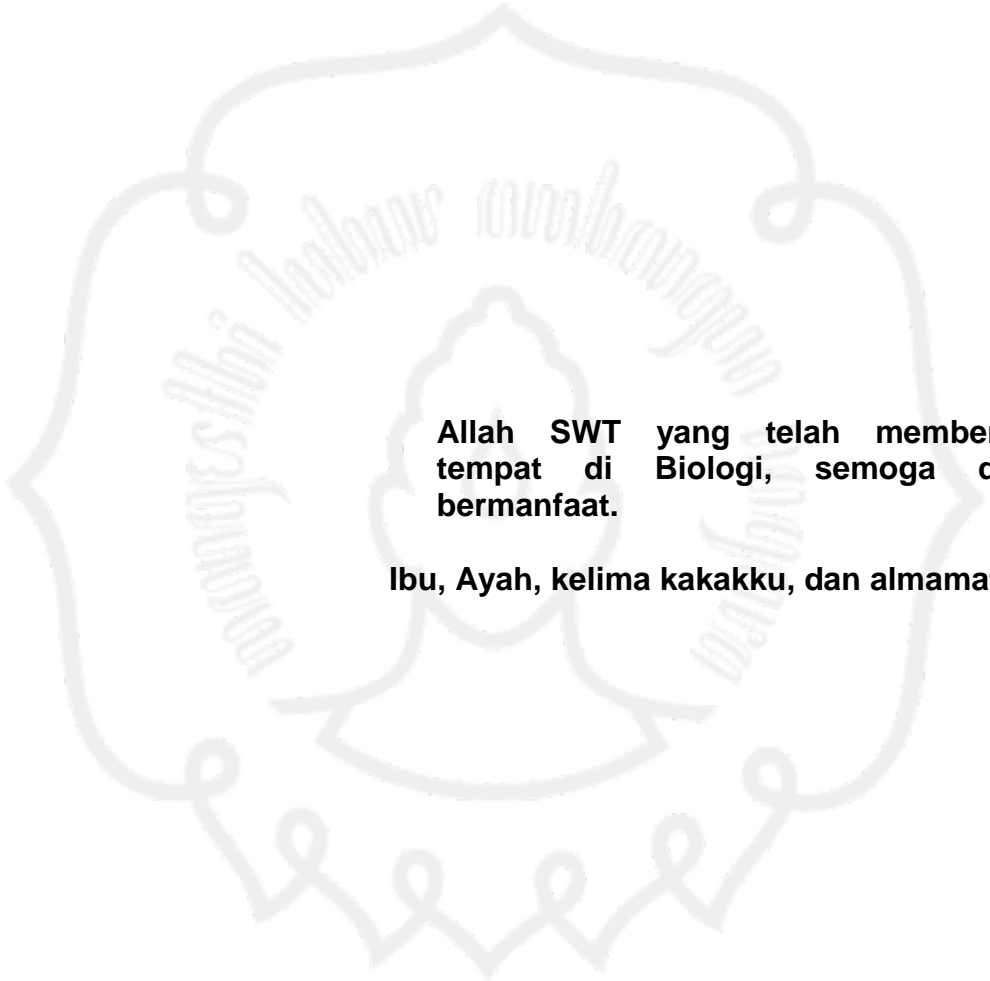
Key Word : aspartame, creatinine, glomerules, proximal tubules

## MOTTO



*Allah, tiada Illah melainkan Dia, Yang Hidup Kekal lagi terus-menerus mengurus (makhluk-Nya), tidak mengantuk dan tidak tidur. Kepunyaan-Nya apa yang ada di langit dan apa yang ada di bumi. Siapakah yang dapat memberi syafaat di sisi Allah tanpa izin-Nya? Allah mengetahui apa-apa yang ada di hadapan mereka dan mengetahui apa-apa yang ada di belakang mereka, dan mereka tidak mengetahui apa-apa dari ilmu Allah, melainkan apa yang dikehendaki-Nya. Kursi (Kekuasaan) Allah meliputi langit dan bumi, dan Allah tidak merasa berat mengurus keduanya. Dan Allah Mahatinggi lagi Mahabesar (Al-Baqoroh:255).*

## **PERSEMBAHAN**



**Allah SWT yang telah memberikan tempat di Biologi, semoga dapat bermanfaat.**

**Ibu, Ayah, kelima kakakku, dan almamater.**



## KATA PENGANTAR

Aspartam merupakan pemanis buatan yang biasa digunakan dalam bahan makanan. Aspartam dalam industri perdagangan dikenal dengan nama *Nutra sweet*, *canderel*, *equal*, atau *assurgin nutra sweet*. Produk yang mengandung aspartam antara lain minuman ringan, permen, yogurt, coklat, es krim, gula diabet, dan beberapa produk farmasi.

Aspartam telah disetujui oleh FDA sejak 24 Juli 1981, dengan kadar aman 40 mg/kg BB. Namun demikian, penggunaan dalam waktu yang lama dapat mengganggu kesehatan. Aspartam mengandung senyawa kimia yang bersifat toksik terhadap organ tubuh seperti asam aspartat, fenilalanin, dan metanol. Kerusakan organ tersebut antara lain pada hepar, cairan spinal, kelenjar limfe, paru-paru, jantung, dan lain-lain.

Penelitian aspartam secara eksperimental sangat diperlukan agar dalam penggunaannya tetap aman dalam waktu dan dosis tertentu. Penelitian ini mengambil judul “ Pengaruh aspartam terhadap kadar kreatinin serum dan struktur histologis ren mencit (*Mus musculus* L.) strain Swiss”. Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang penggunaan aspartam terhadap kadar kreatinin serum dan struktur histologis ren terutama pada bagian glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis.

Surakarta,

.....

Penulis

Umi Barokah Irawati

**DAFTAR ISI**

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
HALAMAN MOTTO .....	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	vii
KATA PENGANTAR .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
<b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
D. Manfaat Penelitian .....	3
<b>BAB II. LANDASAN TEORI.....</b>	<b>4</b>
A. Tinjauan Pustaka.....	4
1. Aspartam .....	4
2. Ren (Ginjal).....	6
3. Kreatinin.....	14
B. Kerangka Pemikiran.....	16
C. Hipotesis.....	17
<b>BAB III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>18</b>
A. Waktu dan Tempat Penelitian.....	18
B. Alat dan Bahan.....	18

1. Alat.....	18
2. Bahan .....	19
C. Cara Kerja .....	19
1. Rancangan Percobaan .....	19
2. Persiapan .....	19
3. Perlakuan.....	19
4. Pengambilan Sampel Darah .....	20
5. Analisis Kreatinin Serum .....	20
6. Pengambilan Jaringan dan Pembuatan Preparat .....	21
7. Pengamatan .....	22
D. Analisis Data .....	22
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>23</b>
A. Kadar Kreatinin Serum .....	23
B. Struktur Histologis Ren .....	26
1. Glomerulus.....	27
2. Tubulus Kontortus Proksimalis.....	33
<b>BAB V. PENUTUP.....</b>	<b>38</b>
A. Kesimpulan .....	38
B. Saran.....	38
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>39</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>44</b>
<b>UCAPAN TERIMA KASIH.....</b>	<b>57</b>
<b>RIWAYAT PENULIS .....</b>	<b>59</b>

**DAFTAR TABEL**

	Hala
man	
Tabel 1. Rata-rata kadar kreatinin serum mencit sebelum dan sesudah perlakuan aspartam .....	23
Tabel 2. Hasil analisis kadar kreatinin serum mencit sesudah perlakuan aspartam .....	24
Tabel 3. Hasil analisis deskripsi struktur histologis ren pada bagian glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis .....	26
Tabel 4. Rata-rata lebar ruang Bowman mencit sesudah perlakuan aspartam .....	27
Tabel 5. Rata-rata lebar lumen tubulus kontortus proksimalis mencit sesudah perlakuan aspartam.....	33
Tabel 6. Data kuantitatif lebar ruang Bowman ( $\mu\text{m}$ ) .....	53
Tabel 7. Rata-rata lebar ruang Bowman tiap ulangan ( $\mu\text{m}$ ).....	53
Tabel 8. Data kuantitatif lebar lumen tubulus kontortus proksimalis ( $\mu\text{m}$ ).....	53
Tabel 9. Rata-rata lebar lumen tubulus kontortus proksimalis tiap ulangan ( $\mu\text{m}$ ).....	53

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia aspartam (Anonim, 2005) .....	4
Gambar 2. Struktur umum ren (a dan b), bagian-bagian nefron jukstamedula; duktus; dan tubulus koligensnya (c) (Junquiera dkk., 1997) .....	7
Gambar 3. Metabolisme Kreatinin dalam Tubuh (Wyss dan Daouk, 2000) .....	14
Gambar 4. Sintesis kreatinin (Wyss dan Daouk, 2000) .....	15
Gambar 5. Skema Kerangka Pemikiran .....	17
Gambar 6. Selisih perubahan kadar kreatinin serum mencit sebelum dan sesudah perlakuan dengan aspartam .....	23
Gambar 7. Penampang melintang korpuskulus renalis korteks ren mencit pada kelompok kontrol 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari .....	28
Gambar 8. Penampang melintang korpuskulus renalis korteks ren mencit setelah diberi 5 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari .....	29
Gambar 9. Penampang melintang korpuskulus renalis korteks ren mencit setelah diberi 10 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari .....	29
Gambar 10. Penampang melintang korpuskulus renalis korteks ren mencit setelah diberi 15 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari .....	30
Gambar 11. Penampang melintang korpuskulus renalis korteks ren mencit setelah diberi 20 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari .....	31
Gambar 12. Penampang melintang tubulus proksimalis ren mencit pada kelompok kontrol 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari .....	34
Gambar 13. Penampang melintang tubulus proksimalis ren mencit setelah diberi 5 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari .....	35
Gambar 14. Penampang melintang tubulus proksimalis ren mencit setelah diberi 10 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari .....	36

- Gambar 15. Penampang melintang tubulus proksimalis ren menciit setelah diberi 15 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari ..... 36
- Gambar 16. Penampang melintang tubulus proksimalis ren menciit setelah diberi 20 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari ..... 37



**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
Lampiran 1. Tahap-tahap pembuatan preparat irisan metode parafin (Suntoro, 1983 dan Departemen Pertanian, 1999).....	45
Lampiran 2. Komposisi pewarna dalam pembuatan preparat irisan .....	47
Lampiran 3. Nilai absorbansi kreatinin serum pada panjang gelombang 490 nm.....	48
Lampiran 4. Tabulasi data kadar kreatinin serum mencit (mg/dl).....	49
Lampiran 5. Hasil uji ANOVA kadar kreatinin serum mencit .....	50
Lampiran 6. Hasil uji-T kadar kreatinin serum mencit.....	52
.....	
Lampiran 7. Data kuantitatif lebar ruang Bowman dan lumen tubulus kontortus proksimalis .....	53
Lampiran 8. Hasil uji ANOVA lebar ruang Bowman dan lumen tubulus kontortus proksimalis .....	54

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Penggunaan pemanis buatan telah diatur pemerintah melalui SK. Men. Kes No. 208 Tahun 1985. Pemanis buatan hanya diperbolehkan untuk penderita *Diabetes Melitus* pada waktu dan batas penggunaan tertentu (Sally, 1998). Aspartam merupakan salah satu bahan pemanis buatan. Sekarang telah ditemukan lebih dari 6000 produk menggunakan aspartam sebagai pemanis, antara lain pada minuman ringan, permen, yoghurt, coklat, es krim, gula diabet, vitamin, dan beberapa produk industri farmasi (Lee, 2001; AIC, 2004).

Aspartam dalam industri dan perdagangan dikenal dengan nama *Nutra sweet*, *Canderel*, *Equal*, dan *Assurgin Nutra sweet*; yang dihasilkan dari asam amino. Penggunaan aspartam telah disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) sejak 24 Juli 1981, dan dianggap aman dalam kadar maksimal 40 mg/kg BB. Aspartam dalam tubuh akan dimetabolisme menjadi asam aspartat, fenilalanin, dan metanol yang terakumulasi dalam darah. Absorpsi metanol dalam tubuh dipercepat menjadi formaldehid, asam format, dan diketopiperazin (DKP); yang akan mengakumulasi asam nukleat, protein, dan lipid. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kandungan formaldehid dapat menyebabkan kerusakan neuron pada sistem syaraf pusat, hepar, ren, kelenjar limfe, dan beberapa organ tubuh lainnya. Kerusakan tersebut, disebabkan oleh penggunaan aspartam yang



melebihi batas ketentuan dan berlebihan dalam jangka waktu yang lama (Monte, 1984; Spiers *et al.*, 1998; Oktavianti dkk., 2005; Soffriti *et al.*, 2005).

Ren merupakan organ ekskresi yang menerima aliran darah yang tinggi (25 % dari volume darah yang berasal dari jantung), mengkonsentrasikan toksikan pada filtrat, dan membawanya melalui sel tubulus; sehingga ren merupakan sasaran utama zat toksik (Lu, 1995). Fungsi ren sangat vital dalam mengekskresikan metabolit dari dalam tubuh, sehingga adanya kerusakan pada ren dapat menyebabkan suatu zat atau metabolit sukar dieliminasi oleh tubuh. Apabila tidak dieliminasi tubuh, maka zat atau metabolit dapat menjadi racun dan berakibat fatal. Formaldehid dapat mengganggu keadaan *steady state*, dan berlanjut mengakibatkan terjadinya penumpukan di serum, sehingga kadar kreatinin serum yang dihasilkan ren mengalami kenaikan (Ranney *et al.*, 1976; Bouchard *et al.*, 2001; Kroes *et al.*, 2002).

Hasil kerja ren akan dialirkan ke darah, salah satunya kreatinin serum; serta mengekskresikan urin. Kreatinin serum dapat dijadikan sebagai indikator beberapa kerusakan ren apabila kadarnya lebih tinggi dari normal, seperti penderita nekrosis tubulus, glomerulonefritis (kerusakan pada glomerulus), dan dapat menunjukkan rendahnya kemampuan filtrasi glomerulus (Baron, 1992; Levey *et al.*, 1999; Stevens and Levey, 2004). Kadar kreatinin yang rendah menurut Tietze (2003) dapat menunjukkan status nutrisi yang rendah.

Berdasarkan latar belakang maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh aspartam terhadap fungsi ren dalam menghasilkan

kreatinin serum, struktur histologis glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana efek pemberian aspartam terhadap kadar kreatinin serum mencit (*Mus musculus L.*) ?
2. Bagaimana efek pemberian aspartam terhadap struktur histologis glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis ren mencit (*Mus musculus L.*) ?

### **C. Tujuan Penelitian**

Berkaitan dengan perumusan permasalahan tersebut, tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah:

1. Mengetahui efek pemberian aspartam terhadap kadar kreatinin serum mencit (*Mus musculus L.*)
2. Mengetahui efek pemberian aspartam terhadap struktur histologis glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis ren mencit (*Mus musculus L.*)

### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi tentang pengaruh aspartam terhadap kadar kreatinin serum dan struktur histologis ren bagian glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis.

## BAB II

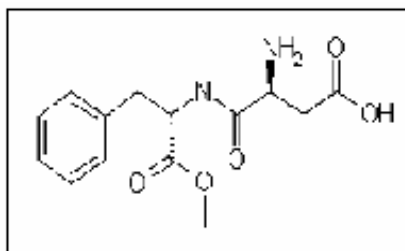
### LANDASAN TEORI

#### A. Tinjauan Pustaka

##### 1. Aspartam

Aspartam merupakan salah satu pemanis buatan yang biasa digunakan untuk penderita diabet, untuk mengontrol kalori (diet), dan untuk menjaga kesehatan gigi (Grenby, 1997). Menurut Vallvey *et al.* (2004) aspartam memiliki nilai kalori yang lebih rendah dibandingkan pemanis lainnya seperti, siklamat, asesulfam, laktosa, sakarin, fruktosa, dan maltosa. Meskipun memiliki kalori yang rendah, tetapi aspartam memiliki rasa 160 kali lebih manis daripada gula biasa (sukrosa) (Anonim, 2005).

Aspartam ditemukan pertama kali pada tahun 1965 oleh James. M. Schlatter. Aspartam terdiri 3 komponen utama yaitu, fenilalanin, asam aspartat, dan metanol. Aspartam merupakan dipeptida metil ester atau *L-aspartyl-L-phenilalanine methyl ester*, dengan rumus molekul  $C_{14}H_{18}O_5N_2$ , mempunyai berat molekul 294,31, berwarna putih, tidak berbau, dan berupa bubuk kristal (Gambar 1). Aspartam dalam industri perdagangan dikenal dengan nama *Nutra sweet*, *Equal*, dan *Canderel* (Wahlen, 1998; Walters, 2001; Anonim, 2005).



Gambar 1. Struktur kimia aspartam (Anonim, 2005).

Penggunaan aspartam sebagai pemanis, telah disetujui oleh FDA (*Food and Drug Administration*) sejak 24 Juli 1981. Penggunaan tersebut yang dianggap aman (*Acceptable Daily Intake* atau ADI) adalah 40 mg/kg BB; sedangkan di Eropa 40-50 mg/kg BB (Monte, 1984; Butchko *et al.*, 2002). Penggunaan pemanis buatan dari tahun ke tahun mengalami peningkatan, informasi tentang maksud; tujuan; dan bahaya, atau resiko kesehatan yang mungkin ditimbulkan bila penggunaannya tidak tepat saat ini sudah banyak tetapi kurang diperhatikan (Sally, 1998; AIC, 2004).

Aspartam pada kondisi asam atau dalam proses metabolisme, yang pertama kali terhidrolisis adalah metanol, kemudian ikatan peptida akan terhidrolisis menghasilkan asam amino bebas. Dalam tubuh, aspartam dimetabolisme menjadi komponen-komponen penyusunnya, yaitu asam aspartat (40%), fenilalanin (50%), dan metanol (10%). Absorpsi metanol dalam tubuh dipercepat menjadi formaldehid, asam format, dan diketopiperazin (DKP); yang akan mengakumulasi asam nukleat, protein, dan lipid. Formaldehid dapat menyebabkan kerusakan pada organ hepar, ginjal, neuron pada sistem saraf pusat, pembengkakan cairan spinal, kelenjar limfe, degenerasi sel parenkim pada cor, pulmo terjadi desquamasi epitelium, dan kerusakan organ tubuh lainnya. Kerusakan tersebut, karena lambatnya ekskresi dari tubuh dan penggunaan yang melebihi batas ketentuan (Ranney *et al.*, 1976; Monte, 1984; Stegink *et al.*, 1989; Gold, 1995; Evangelista, 1999; Kroes *et al.*, 2002; Soffriti *et al.*, 2005; Oktavianti dkk., 2005).

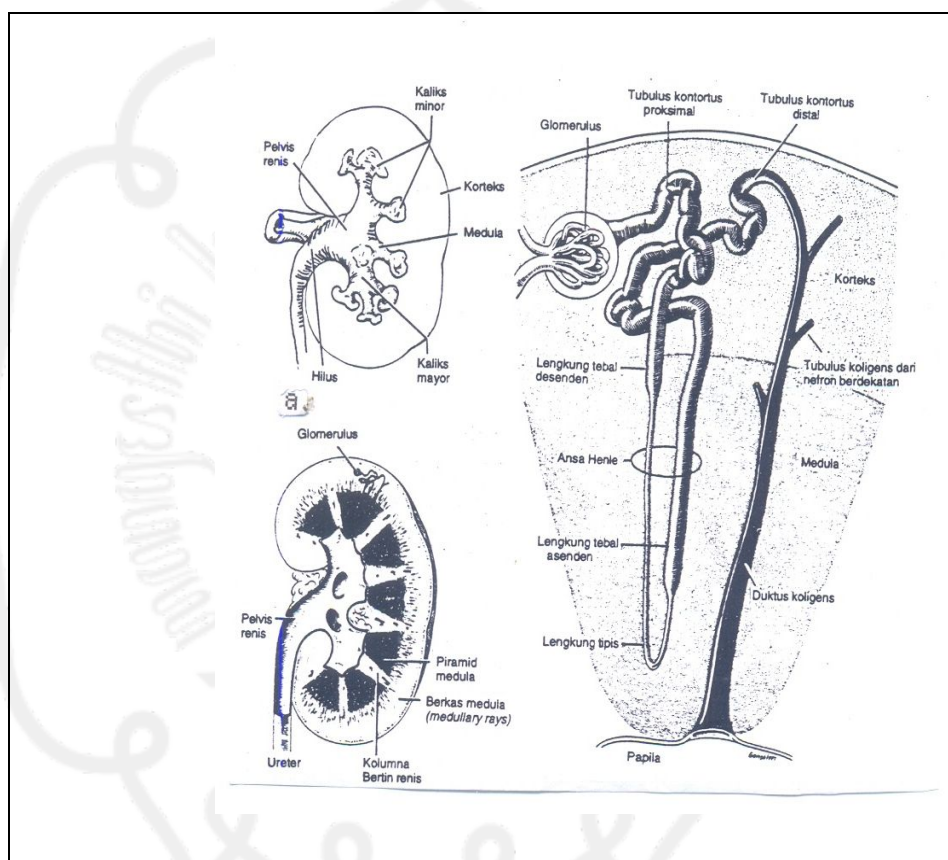
Pemecahan aspartam dapat mengikuti dua jalur tergantung pada pH, temperatur, dan kelembaban. Jalur yang pertama melibatkan pemutusan ikatan ester dalam aspartam. Ikatan ester dihidrolisis membentuk dipeptida aspartil fenilalanin dan metanol. Jalur yang kedua melibatkan siklus aspartam menjadi diketopiperazin (DKP). Dalam perubahan tersebut, DKP dapat dihidrolisis membentuk aspartil fenilalanin. Kedua jalur ini, akan membentuk hasil yang sama berupa aspartil fenilalanin, bedanya jalur yang kedua menghilangkan pembentukan metanol, pada akhirnya aspartil fenilalanin dihidrolisis menjadi fenilalanin dan asam aspartat (Homler *et al.*, 1998).

Lee (2003) menyatakan bahwa kelebihan metanol dapat menyebabkan berkurangnya fungsi mitokondria. Formaldehid menghalangi oksidasi sitokrom, suatu komponen yang penting dalam sintesis ATP sehingga terjadi penurunan sintesis ATP, hal ini diikuti dengan glikolisis anaerob dan akumulasi asam laktat, kemudian terjadi superoksidasi anion dan hidroksi radikal bebas yang menyebabkan membran sel membengkak (menggelembung) sehingga pecah. Pecahnya membran sel menyebabkan kalsium yang masuk ke dalam sel berlebih, kemudian menyebabkan disfungsi mitokondria dan terjadi kematian sel (Batterman *et al.*, 1998; Burchard *et al.*, 2001).

## 2. Ren (Ginjal)

Ren merupakan suatu organ ekskresi yang berperan dalam mempertahankan keseimbangan cairan ekstraseluler dan intraseluler dalam tubuh. Ren menjaga tekanan osmotik air dalam tubuh, elektrolit,

homeostasis, dan asam basa dengan menyaring darah yang melalui ren. Ren merupakan tempat pembuatan hormon renin dan eritropoietin. Renin ikut berperan dalam mengatur tekanan darah, dan eritropoietin merangsang produksi dari sel darah merah (Guyton, 1991).



Gambar 2. Struktur umum ren (a dan b), bagian-bagian nefron jukstamedula; duktus; dan tubulus koligensnya (c) (Junquiera dkk., 1997).

Darah disuplai ke tiap ren oleh arteri renalis, yang kemudian bercabang menjadi arteri lobaris untuk tiap piramid, arteri lobaris ini bercabang menjadi dua atau tiga arteri interlobaris di antara piramid, kemudian bercabang kecil menjadi arteri arkuata pada batas

medula dan korteks, selanjutnya akan menyeberang ke korteks sebagai arteri lobularis menuju glomerulus. Setelah ini, darah akan keluar melalui arterial efferent menuju jaringan kapiler peritubuler, dan selanjutnya menuju vena untuk keluar (Widjajaputra, 1986; Azwar, 1992).

#### a. Fisiologi Ren

Secara fisiologis fungsi primer ren adalah mempertahankan volume dan komposisi cairan ekstrasel dalam batas-batas normal. Komposisi dan volume cairan ekstrasel ini, dikontrol oleh filtrasi glomerulus; reabsorpsi; dan sekresi tubulus (Ganong, 1993).

##### 1) Filtrasi Glomerulus

Pembentukan urin dimulai dengan proses filtrasi plasma pada glomerulus (Gambar 2). Aliran darah ren jumlahnya sekitar 25 % dari jumlah curahan jantung atau sekitar 1200 ml/menit. Sekitar seperlima dari plasma mengalir melalui glomerulus ke kapsula Bowman, ini dikenal dengan nama Laju Filtrasi Glomerulus. Kekuatan yang berperan dalam proses laju filtrasi seluruhnya bersifat pasif karena tidak dibutuhkan energi metabolik oleh ren untuk proses filtrasi tersebut. Kekuatan filtrasi berasal dari perbedaan tekanan antara kapiler glomerulus dan kapsula Bowman.

##### 2) Reabsorpsi dan Sekresi Tubulus

Langkah kedua dalam proses pembentukan urin sesudah filtrasi adalah reabsorpsi selektif zat-zat tersebut kembali lagi ke dalam kapiler peritubuler yang mengelilingi tubulus. Beberapa zat tersebut disekresi dari pembuluh darah yang

mengelilingi peritubuler ke dalam tubulus. Proses reabsorpsi dan sekresi ini berlangsung baik melalui mekanisme transport aktif maupun pasif, disebut aktif bila suatu zat ditransport melawan suatu perbedaan elektro kimia, dan disebut pasif bila suatu zat direabsorpsi dan disekresi bergerak mengikuti perbedaan elektro kimia yang ada.

#### b. Histologi Ren

Ren terletak di kedua sisi dari kolumna vertebralis. Ren manusia sepanjang 10-12 cm, tebal 3,5-5 cm, dan dibungkus oleh simpai jaringan fibrosa tipis. Pada sisi medial terdapat cekungan hilus, tempat keluar masuk pembuluh darah; dan keluarnya saluran ureter. Bagian atas ureter melebar mengisi hilus ren, bagian ini disebut pelvis. Pelvis terbagi menjadi kaliks mayor dan minor. Setiap kaliks minor meliputi tonjolan jaringan ren berbentuk kerucut yang disebut papilla ren yang berlubang, karena muaranya 10-25 buah duktus koligens (Gambar 2) (Leeson dkk., 1995).

Ren dapat dibagi dalam korteks pada bagian luar, dan medula pada bagian dalam (Gambar 2). Setiap berkas medula terdiri atas satu atau lebih duktus koligentus bersama bagian lurus beberapa nefron, yaitu suatu fungsional ren. Massa jaringan korteks yang mengelilingi setiap piramid medula membentuk sebuah lobus renalis, dan setiap berkas medula merupakan pusat dari lobulus renalis (Junquiera dkk., 1997).

Ren mengandung banyak tubulus uriniferus. Setiap tubulus terdiri dari dua bagian, nefron dan duktus koligens (Gambar 2) (Tambayong, 1995). Nefron dan duktus koligens dianggap sebagai satuan fungsional ren (Junquiera dkk., 1997).



## 1) Nefron

Ren mengandung satu juta atau lebih nefron. Setiap nefron terdiri atas korpuskulus renal, merupakan bagian yang melebar; tubulus kontortus proksimal; ansa henle yang merupakan segmen tipis dan tebal; dan tubulus kontortus distal. Struktur nefron bervariasi dalam bagian ren yang berbeda. Nefron kortikal, mempunyai ansa henle yang pendek terbatas pada korteks. Sebaliknya nefron juxtamedularis mempunyai ansa henle yang panjang yang mulai di korteks dan meluas ke bawah medula (Junquiera dkk., 1997; Johnson, 1994).

### a) Korpuskulus renalis

Setiap korpuskulus ren memiliki kutub vaskuler dan kutub urinarius. Korpuskulus ren terdiri dari kapsula Bowman dan kapiler glomerulus. Kapsula Bowman mengelilingi glomerulus, mempunyai lapisan parietal berupa sel epitel pipih selapis dan lapisan viseral terdapat sel podosit. Podosit mempunyai juluran primer yang besar, yang mempunyai banyak cabang sekunder dan tersier. Pada glomerulus terdapat tiga zat yang mengalami filtrasi seperti, elektrolit, non elektrolit dan air. Glomerulus ren merupakan jala-jala anastomosis kapiler fenestrata yang menerima tekanan darah yang sangat tinggi (Gambar 2) (Price dan Wilson, 1994).

### b) Tubulus kontortus proksimalis

Tubulus kontortus proksimalis merupakan tempat terjadinya proses reabsorpsi selektif dan sekresi zat-zat yang sudah difiltrasi seperti kreatinin, melalui mekanisme transport aktif maupun pasif (Guyton, 1991). Kadar toksisitas pada tubulus kontortus proksimalis lebih tinggi

karena tempat ini untuk mendetoksikasi dan mengaktifkan toksikan, sehingga sering disebut sasaran efek toksik. Kira-kira 65 persen dari semua proses reabsorpsi dan sekresi terjadi dalam sistem tubulus tersebut. Sel-sel di tempat ini mempunyai tanda-tanda sel bermetabolisme tinggi, mempunyai banyak mitokondria untuk menyokong proses transport aktif yang sangat cepat dan cukup tepat (Price dan Wilson, 1994).

c) Ansa Henle

Ansa henle merupakan struktur berbentuk “U” yang terdiri atas segmen tebal desenden, mitokondria banyak, tetapi tidak panjang. Segmen tipis desenden selnya dilapisi oleh sel epitel yang pipih, intinya menonjol ke lumen, keduanya terletak menurun ke medula. Bagian ansa henle yang menuju ke korteks mempunyai segmen tipis asenden yang menjadi segmen tebal asenden yang menuju ke tubulus kontortus distal. Secara faal ansa tersebut esensial untuk menghasilkan urin yang hipertonik terhadap plasma darah (Junqueira dkk., 1997).

d) Tubulus kontortus distalis

Tubulus kontortus distalis lebih pendek dari tubulus kontortus proksimalis, diameter lebih kecil dan sel-sel epitelnya kuboid (Tambayong, 1995). Tubulus ini, tempat mekanisme yang mengendalikan jumlah total garam dan air tubuh, serta mensekresikan ion hidrogen dan amonium ke dalam urin tubulus. Hal ini, untuk mempertahankan keseimbangan asam basa darah (Junqueira dkk., 1997).

e) Aparatus juxtaglomerulus

Aparatus juxtaglomerulus terdiri dari sel juxtaglomerulus, makula densa, dan sel mesangial ekstraglomerulus (sel lasis). Sel juxtaglomerulus merupakan modifikasi kumpulan sel musculus yang berada di dekat kutub vaskuler setiap glomerulus yang memiliki inti lonjong, sitoplasma penuh granula sekretoris, dan berperan dalam mempertahankan tekanan darah sebagai pengatur pengeluaran renin (Junqueira dkk., 1997).

## 2) Tubulus koligentus

Tubulus koligentus merupakan bagian akhir yang lurus dari nefron, beberapa tubulus koligentus menyatu membentuk duktus koligentus. Tubulus dan duktus koligentus dalam keadaan normal tidak permeabel terhadap air, namun adanya hormon antidiuretik (ADH) yang disekresi hipofisis posterior, tubulus dan duktus tersebut menjadi permeabel terhadap air. Lengkung Henle dan ADH menyediakan mekanisme untuk produksi urin yang lebih hipertonik dibandingkan plasma (Burkitt dkk., 1995).

## c. Patologi Ren

Ren dalam melaksanakan fungsi ekskresi ini mendapat tugas berat, karena hampir 25% dari seluruh aliran darah mengalir ke dua buah ren (Guyton, 1991). Besarnya aliran darah yang menuju ren ini menyebabkan keterpaparan ren terhadap bahan yang beredar dalam sistem sirkulasi cukup tinggi, sehingga bahan yang bersifat toksik akan mudah menyebabkan kerusakan jaringan ren dalam bentuk perubahan struktur dan fungsi ren (Husein dan Trihono, 1996).

Toksikan yang masuk ke dalam ren dapat menyebabkan berbagai macam kelainan pada struktur maupun fungsi nefron. Kerusakan pada nefron dapat terjadi

pada tubulus, korpuskulus renalis, maupun kapiler-kapiler darah dalam ren. Gangguan pada korpuskulus dapat merusak glomerulus dan kapsula Bowman, sehingga akan mengganggu kelancaran aliran darah dalam kapiler-kapiler glomerulus. Kerusakan pada tubulus dapat terjadi pada sel-sel epitel, antara lain mengalami degenerasi dan atrofi sehingga lumen melebar. Kerusakan lebih lanjut dapat mengakibatkan kematian nefron (Ressang, 1984).

Kematian nefron terjadi akibat degenerasi sel. Degenerasi sel adalah kemunduran sel yang menyebabkan perubahan dalam bentuk maupun fungsi. Degenerasi tersebut antara lain:

#### 1) Degenerasi bengkak keruh

Biasanya terjadi pada sel tubulus ren, sel yang terkena degenerasi tersebut menjadi besar, pucat, padat karena bertambahnya massa air dalam sel. Perubahan ini, bersifat reversible yang disebabkan oleh infeksi, demam, dan keracunan.

#### 2) Degenerasi hidrofik

Secara mikroskopis tampak vakuola yang jernih tersebar dalam sitoplasma. Tampak vakuola kecil bersatu membentuk vakuola besar, sehingga inti terdesak ke tepi. Kemunduran ini sering terjadi pada tubulus renalis.

#### 3) Degenerasi lemak

Di dalam sel terdapat pengumpulan lemak secara abnormal akibat gangguan metabolisme. Dengan pewarnaan *Hematoxyline-Eosin* akan tampak vakuola kecil tersebar di dalam sitoplasma.

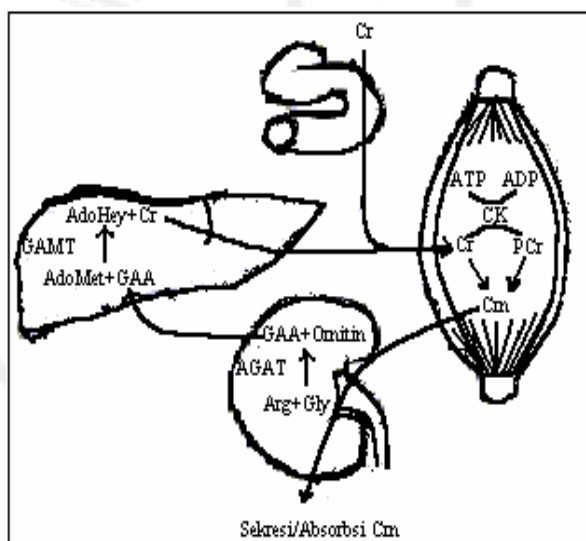
#### 4) Nekrosis

Perubahan bentuk terutama pada inti, antara lain hilangnya gambaran kromatin, inti tampak lebih padat berwarna gelap (piknosis), inti terbagi atas fragmen-fragmen (karioreksis), dan inti terlihat pucat (Himawan, 1996).

Kerusakan ren pada tubulus renalis akibat zat toksik, karena adanya air dan elektrolit yang direabsorpsi dari filter glomerulus. Hal ini menyebabkan senyawa kimia (zat toksik) dalam cairan lumen tubulus terkonsentrasi, akibatnya terjadi difusi zat toksik ke dalam tubulus (Klassen, 1985).

### 3. Kreatinin

Kreatinin adalah bentuk anhidrida atau produk akhir dari metabolisme kreatin. Sintesis kreatinin melibatkan secara langsung arginin yang merupakan asam amino esensial dan diproduksi di ren (Gambar 3) (Murray *et al.*, 1995; Wyss and Daouk, 2000).



Gambar 3. Metabolisme Kreatinin dalam Tubuh (Wyss and Daouk, 2000).

(AGAT: Glisin amidino transferase, Arg: Arginin, Gly: Glisin, GAA: Guanidinoasetat, AdoMet: S-adenosil-metionin, GAMT: N-guanidinoasetat metil transferase, AdoHey: S-adenosil-hemosistein, Cr: Kreatin, CK: Kreatin kinase, PCr: Fosfokreatin, Crn: Kreatinin).

Sintesis kreatinin (Gambar 4) pertama kali dibentuk dari arginin bersama glisin oleh kerja glisin amidinotransferase (arginin-glisin transamidinase) akan

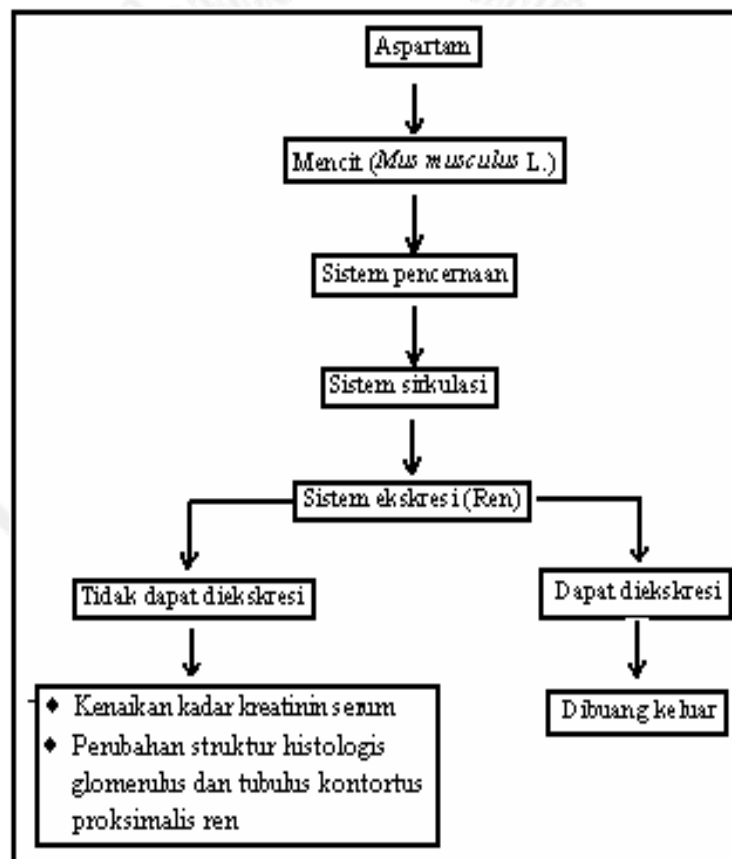


amidinotransferase berkurang, sehingga perubahan glisin menjadi guanidoasetat meningkat. Kreatin yang dihasilkan di hepar juga mengalami peningkatan, hal tersebut disebabkan N-guanidinoasetat metil transferase mengalami kerusakan oleh formaldehid. Kreatinin di dalam musculus mengalami peningkatan karena perubahan dari kreatin secara non enzimatis, serta jaringan musculus telah mengalami kerusakan oleh formaldehid. Aliran kadar kreatinin serum yang tinggi menuju ren dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah dan membran glomerulus untuk filtrasi, serta nekrosis pada tubulus untuk reabsorpsi (Magri *et al.*, 1975; Monte, 1984; Tosetti *et al.*, 2001).

Kadar kreatinin serum normal pada pria 0,6-1,3 mg/dl dan wanita 0.5-1 mg/dl, sedangkan pada mencit 0,5-1,4 mg/dl. Kadar tersebut, menunjukkan kerja dari ren untuk menghasilkan produk yang dialirkan ke darah dan ke urin. Penentuan kadar kreatinin serum sering membantu dalam penentuan penyakit ren. Kadar kreatinin yang rendah dapat menunjukkan status nutrisi yang rendah, karena protein yang dikonsumsi sangat sedikit. Kadar kreatinin serum yang tinggi sangat berguna untuk mengetahui kerusakan ren pada nekrosis tubulus, glomerulonefritis, serta dapat menentukan kemampuan filtrasi glomerulus (Kaneko, 1988; Perrone *et al.*, 1992; Widmann, 1995; Tietze, 2003; Yuan *et al.*, 2004; Stevens and Levey, 2004). Suyono (2003) menyatakan dengan menggunakan *resistive index* ultrasonografi, tingginya kadar kreatinin serum dapat menyebabkan menurunnya kemampuan filtrasi glomerulus.

## B. Kerangka Pemikiran

Berdasarkan landasan teori di atas aspartam diberikan pada mencit melalui sistem pencernaan akan dimetabolisme di dalam tubuh. Hasil proses metabolisme tersebut akan masuk dalam sistem sirkulasi, dan melalui aliran darah akan menuju ke ren. Dalam ren aspartam akan diekskresi keluar melalui urin, apabila tidak dapat diekskresi akan menaikkan kadar kreatinin serum dan struktur histologis glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis ren (Gambar 5).



Gambar 5. Skema Kerangka Pemikiran

## C. Hipotesis



1. Pemberian aspartam dapat menyebabkan kenaikan kadar kreatinin serum mencit (*Mus musculus* L.)
2. Pemberian aspartam dapat menyebabkan kerusakan struktur histologis glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis ren mencit (*Mus musculus* L.)

### **BAB III**

#### **METODE PENELITIAN**

##### A. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM Yogyakarta untuk pemeliharaan; pemberian perlakuan; dan pembedahan hewan uji, sub laboratorium Pangan Gizi Pusat Antar Universitas (PAU) UGM Yogyakarta untuk pengukuran kadar kreatinin serum, Balai Penyelidikan Veteriner (BPPV) Wates untuk pembuatan preparat, sub laboratorium Biologi Pusat MIPA UNS Surakarta untuk pengamatan preparat, serta di sub laboratorium Biologi FKIP UMS Surakarta untuk pemotretan preparat pada bulan Januari-Maret 2006.

##### B. Alat dan Bahan

###### 1. Alat

- a. Alat untuk perlakuan: kandang untuk pemeliharaan mencit, timbangan analitik, tempat air minum, spuit dan kanul.

- b. Alat untuk pengukuran kadar kreatinin serum: mikrohematokrit, tabung endorf, mikropipet, inkubator, *sentrifuse heraeus biofuge 15*, dan *spectrofotometer hach 2000*.
- c. Alat untuk pembuatan preparat: kotak parafin (*base mold*), *dissecting kit*, *holder*, *staining kit*, gelas benda, gelas penutup, kertas tisu, kertas label, botol flakon, *microtome leitz-Germany*, dan *oven medim-Germany*.
- d. Alat untuk pengamatan struktur histologis: mikroskop binokuler, mikrometer okuler dan obyektif, kamera *nikon*, serta fuji film superia.

## 2. Bahan

- a. Bahan untuk perlakuan: 20 mencit (*Mus musculus L.*) jantan strain Swiss dengan umur  $\pm 2$  bulan, BR-II, air ledeng sebagai minum, aquades, dan aspartam (Equal).
- b. Bahan untuk pengukuran kadar kreatinin serum: sampel serum, aquades, hidroksi sodium, dan asam pikrat.
- c. Bahan untuk pembuatan preparat: organ ren mencit, formalin 10%, alkohol absolut, alkohol 96%, alkohol 95%, alkohol 80%, *xylol*, parafin dengan titik cair 56-58 °C, pewarna *Hematoxyline-Eosin* (Lampiran 2), aquades, albumin meyer, dan *permount*.

## C. Cara Kerja

### 1. Rancangan Percobaan

Percobaan ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan lima macam perlakuan, setiap perlakuan dengan empat ulangan.

## 2. Persiapan

Sebelum perlakuan mencit diadaptasikan selama satu minggu dalam kandang perlakuan, serta diberi makan dan minum secara *ad libitum*.

## 3. Perlakuan

Dua puluh mencit dikelompokkan menjadi lima kelompok dengan masing-masing kelompok sebanyak empat mencit. Mencit uji diberi pakan pellet dan minum secara *ad libitum*, serta diberi aspartam secara oral dengan dosis tertentu setiap hari selama 28 hari. Menurut Oktavianti *et al.* (2005) perlakuan yang diberikan untuk masing-masing kelompok adalah sebagai berikut:

- a. Kelompok I (Kontrol) : 0,5 ml aquades /mencit
- b. Kelompok II : 5 mg aspartam /20 gr BB dalam 0,5 ml aquades
- c. Kelompok III : 10 mg aspartam /20 gr BB dalam 0,5 ml aquades
- d. Kelompok IV : 15 mg aspartam / 20 gr BB dalam 0,5 ml aquades
- e. Kelompok V : 20 mg aspartam /20 gr BB dalam 0,5 ml aquades.

## 4. **Pengambilan Sampel Darah**

Sampel darah diambil sebelum perlakuan dan setelah perlakuan pada hari ke-29. Darah diambil dengan menggunakan tabung mikrohematokrit melalui sinus orbitalis sebanyak 2 ml dalam ependorf, darah didiamkan selama 24 jam pada suhu 2-8<sup>0</sup> C, kemudian disentrifuse untuk memisahkan serum dan plasmanya.

## 5. Analisis Kreatinin Serum

Metode yang digunakan dalam analisis kreatinin serum adalah JEFFE (Test kinetik dengan deproteinasi) dari Diasys (Diagnostik Sistem Internasional) dengan prinsip kreatinin dengan asam pikrat akan

membentuk warna merah-orange, yang akan menentukan konsentrasi sample kreatinin pada absorbansi tertentu.

Kreatinin + asam pikrat  $\longrightarrow$  Komplek pikrat kreatinin

a. Komponen dan konsentrasi reagen

- 1). Reagen 1 berupa hidroksi sodium 0,16 mol/L
- 2). Reagen 2 berupa asam pikrat 4,0 mmol/L
- 3). Larutan kreatinin standar mengandung 2 mg/dl (177  $\mu$ mol/L).

b. Prosedur Pengujian

1). Pengujian Standar

Sampel standar sebanyak 50  $\mu$ l ditambah dengan 1000  $\mu$ l monoreagen (20 ml reagen 1 + 5 ml reagen 2 yang diinkubasi selama 5 jam pada suhu 15-25  $^{\circ}$  C), divorteks kemudian dengan spektrofotometer dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 490 nm setelah 60 detik sebagai A1 dan setelah 120 detik sebagai A2.

2). Pengujian Sampel

Sampel serum sebanyak 50  $\mu$ l ditambah dengan 1000  $\mu$ l monoreagen (20 ml reagen 1 + 5 ml reagen 2 yang diinkubasi selama 5 jam pada suhu 15-25  $^{\circ}$  C), divorteks kemudian dengan spektrofotometer dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 490 nm setelah 60 detik sebagai A1 dan setelah 120 detik sebagai A2.

3). Penentuan Kadar Kreatinin Serum

$$\text{Kadar Kreatinin Serum (mg/dl)} = \frac{\Delta \text{ Sampel}}{\Delta \text{ Standar}} \times \text{KS (2 mg/dl)}$$

Keterangan:

$\Delta$  Sampel : (A2 - A1) Sampel

Δ Standar : (A2 - A1) Standar  
KS : Konsentrasi Standar

#### 6. Pengambilan Jaringan dan Pembuatan Preparat

Pada hari ke-29 semua mencit dimatikan dengan dekapitasi kemudian dilakukan pembedahan untuk diambil renyanya dan difiksasi dengan formalin 10%. Pembuatan sediaan histologis dilakukan dengan pembuatan preparat *section* menggunakan metode parafin dengan pewarnaan *Hematoxyline-Eosin* (Suntoro, 1983; Departemen Pertanian 1999) (Lampiran 1).

#### 7. Pengamatan

Preparat histologis ren bagian glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis mencit diamati secara mikroskopis, dan dibandingkan antara kelompok perlakuan. Hasil pengamatan didokumentasikan dengan visualisasi gambar berupa foto preparat dari masing-masing perlakuan. Masing-masing perlakuan ruang Bowman glomerulus dan lumen tubulus kontortus proksimalis diukur lebarnya dengan mikrometer untuk mendapatkan data kuantitatif.

### **D. Analisis Data**

Kadar kreatinin serum, rata-rata lebar ruang Bowman glomerulus dan lebar tubulus kontortus proksimalis dianalisis dengan analisis varians (ANAVA), kemudian dilanjutkan dengan uji *Duncan's Multiple Range Test* (DMRT) pada taraf signifikansi 5% terhadap faktor perlakuan. Kadar kreatinin serum terhadap faktor waktu dianalisis dengan uji-T. Perubahan struktur histologis ren bagian glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis dianalisis secara deskriptif,

persentase derajat kerusakannya dikuantitatifkan dengan pemberian skor sebagai berikut :

- 0 : Normal atau kerusakan 0-25%
- 1 : Kerusakan 26-50%
- 2 : Kerusakan 51-75%
- 3 : Kerusakan 76-100%.

## BAB IV

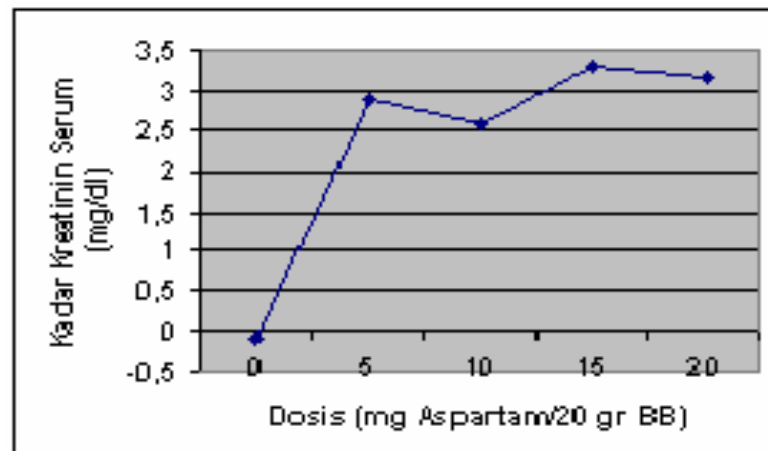
### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Kadar Kreatinin Serum

Setelah diberi perlakuan dengan aspartam selama 28 hari kadar kreatinin serum mencit mengalami peningkatan dibandingkan dengan mencit kontrol. Rata-rata kadar kreatinin serum mencit sebelum perlakuan menunjukkan kadar yang normal berkisar 0,91-1,41 mg/dl, sesudah perlakuan kelompok kontrol masih dalam kadar normal (0,90 mg/dl). Kelompok pemberian aspartam dengan variasi dosis terjadi peningkatan 3,90-4,30 mg/dl dan peningkatan tertinggi terjadi pada dosis 20 mg aspartam/20 gr BB (Tabel 1).

Tabel 1. Rata-rata kadar kreatinin serum mencit sebelum dan sesudah perlakuan aspartam

Dosis Perlakuan (mg aspartam/20 gr BB)	Hari ke-0 (mg/dl) (Sebelum Perlakuan)	Hari ke-28 (mg/dl) (Sesudah Perlakuan)
0 (Kontrol)	1,00	0,90
5	1,00	3,90
10	1,41	4,00
15	0,91	4,20
20	1,16	4,30



Gambar 6. Selisih kadar kreatinin serum mencit sebelum dan sesudah perlakuan dengan aspartam.

Perubahan kadar kreatinin serum mencit dapat menunjukkan kenaikan yang terjadi sesudah perlakuan. Kelompok kontrol tidak mengalami kenaikan (-0,10 mg/dl), meskipun mengalami penurunan tetapi masih dalam kadar normal. Kenaikan kelompok pemberian aspartam dengan variasi dosis berkisar 2,59-3,29 mg/dl, tertinggi terjadi pada dosis 15 mg aspartam/20 gr BB (Gambar 6).

Tabel 2. Hasil analisis kadar kreatinin serum mencit sesudah perlakuan aspartam

Dosis Perlakuan (mg aspartam/20 gr BB)	Kadar Kreatinin Serum $\pm$ SD (mg/dl)
0 (Kontrol)	0,95 $\pm$ 0,23 <sup>a</sup>
5	2,45 $\pm$ 1,63 <sup>b</sup>
10	2,70 $\pm$ 1,41 <sup>b</sup>
15	2,55 $\pm$ 1,80 <sup>b</sup>
20	2,73 $\pm$ 1,74 <sup>b</sup>

Keterangan :

Huruf yang sama di belakang angka dalam satu kolom menunjukkan tidak berbeda nyata setelah uji DMRT 5%.

Hasil uji ANOVA (Lampiran 5) diketahui bahwa aspartam berpengaruh terhadap kadar kreatinin serum berdasarkan faktor perlakuan. Hasil uji DMRT 5% (Tabel 2) menunjukkan antara kelompok perlakuan dengan pemberian aspartam berbeda nyata dengan kontrol, sedangkan antara kelompok perlakuan pemberian aspartam dengan variasi dosis tidak berbeda nyata. Hasil uji-T (Lampiran 6) menunjukkan nilai signifikansi 0,00 berarti terdapat perbedaan yang sangat nyata

antara kadar kreatinin serum sebelum dan sesudah pemberian aspartam (berpengaruh sangat nyata terhadap faktor waktu).

Dari hasil penelitian di atas, meskipun dosis aspartam di bawah ketentuan aman (ADI) 5 mg/dl masih dapat meningkatkan kadar kreatinin serum. Hal tersebut, menunjukkan walaupun dalam dosis yang aman tetapi digunakan dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan meningkatnya kadar kreatinin serum. Aspartam di dalam tubuh dimetabolisme menjadi asam aspartat (40%), fenilalanin (50%), dan metanol (10%). Absorpsi metanol dipercepat menjadi formaldehid, asam format dan diketopiperazin, yang mengakumulasi asam nukleat, protein, dan lipid di dalam ren, terutama mitokondria glomerulus.

Sintesis kreatinin melibatkan secara langsung arginin yang merupakan protein dari asam amino esensial dan diproduksi di ren. Terakumulasinya protein mitokondria glomerulus oleh formaldehid akan menyebabkan perubahan enzim proteolitik (glisin amidinotransferase di dalam ren) dalam menjaga keseimbangan proteolitik-antiproteolitik (Trocho *et al.*, 1998; Skrzydlewska, 2003). Perubahan keseimbangan kerja enzim proteolitik akan menuju kerja metabolisme dari arginin menjadi kreatinin. Kreatinin yang dihasilkan kadarnya menjadi lebih tinggi atau mengalami peningkatan dari keadaan normalnya. Tingginya kadar kreatinin serum menyebabkan kemampuan filtrasi glomerulus berkurang dan proses reabsorpsi tubulus kontortus proksimalis terganggu.



## B. Struktur Histologis Ren

Pengamatan terhadap struktur histologis ren mencit setelah diberi perlakuan dengan aspartam selama 28 hari disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil analisis deskripsi struktur histologis ren pada bagian glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis

Dosis perlakuan (mg asp/20 gr BB)	Tingkat kerusakan	Deskripsi	
		Glomerulus	Tubulus kontortus proksimalis
0 (Kontrol)	0	Sel-sel glomerulus tampak normal dan tidak terjadi pembengkakan dan kerusakan.	Sel epitel tidak mengalami kerusakan dan pembengkakan. Lumen tampak lebih lebar dan terdapat <i>brush border</i>
5	2	Sel podosit mengalami kariolisis, sel endotel mengalami karioreksis, sel mesangial mengalami piknosis. Eritrosit mengalami hemolisis dan ruang Bowman melebar.	Sel epitel mengalami nekrosis berupa kariolisis, piknosis, karioreksis dan degenerasi hidofik. Lumen mengecil dan terdapat <i>protein cast</i> .
10	2	Sel podosit mengalami degenerasi bengkak keruh, sel endotel mengalami kariolisis, sel mesangial mengalami karioreksis. Eritrosit mengalami hemolisis dan ruang Bowman melebar.	Sel epitel mengalami nekrosis berupa kariolisis, piknosis, karioreksis dan degenerasi hidofik. Lumen mengecil dan terdapat <i>protein cast</i> .
15	3	Sel podosit mengalami piknosis, sel mesangial terjadi degenerasi bengkak keruh, sel endotel mengalami karioreksis. Eritrosit mengalami hemolisis dan ruang Bowman lebar	Sel epitel mengalami nekrosis berupa kariolisis, degenerasi hidofik, dan piknosis. Lumen kecil dan dipenuhi <i>protein cast</i> .
20	3	Sel podosit mengalami karioreksis, sel mesangial terjadi piknosis, sel endotel mengalami kariolisis. Eritrosit mengalami hemolisis dan ruang Bowman lebar	Sel epitel mengalami nekrosis berupa kariolisis, piknosis, karioreksis, dan degenerasi hidrofik. Lumen dipenuhi <i>protein cast</i> .

Keterangan :

Asp : Aspartam

Tingkat kerusakan merupakan persentase jumlah kerusakan sel dalam satu bidang pandang

Angka dalam tabel menunjukkan tingkat kerusakan

0 : Normal atau kerusakan 0-25%

1 : Kerusakan 26-50%

2 : Kerusakan 51-75%

3 : Kerusakan 76-100%.

### 1. Glomerulus

Hasil penelitian dan pengamatan terhadap struktur histologis glomerulus ren menciit setelah pemberian aspartam selama 28 hari menunjukkan terjadi kerusakan pada glomerulus. Lebar ruang Bowman dapat digunakan sebagai data pendukung kerusakan struktur glomerulus. Nilai rata-rata yang diperoleh dianalisis dengan ANOVA dan dilanjutkan DMRT 5% untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan, sehingga membantu analisis kerusakan glomerulus secara deskriptif. Sesudah perlakuan kelompok kontrol berbeda nyata terhadap variasi dosis aspartam, dosis 5 mg aspartam/20 gr BB berbeda nyata dengan dosis 10; 15; 20 mg aspartam/20 gr BB, sedangkan dosis 10; 15 dan 20 mg aspartam/20 gr BB tidak berbeda nyata (Tabel 4).

Tabel 4. Rata-rata lebar ruang Bowman menciit sesudah perlakuan aspartam

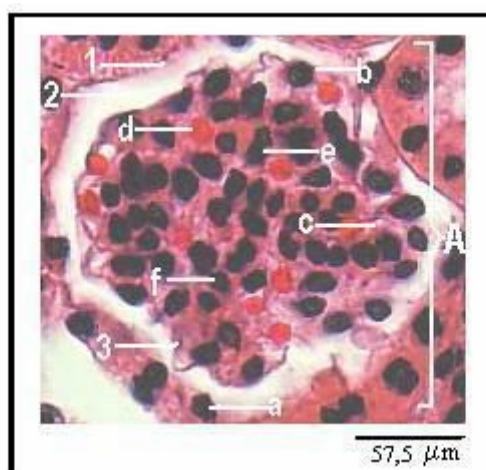
Dosis Perlakuan (mg aspartam/20 gr BB)	Rata-rata lebar ruang Bowman $\pm$ SD ( $\mu\text{m}$ )
0 (Kontrol)	2,71 $\pm$ 0,24 <sup>a</sup>
5	6,15 $\pm$ 0,71 <sup>b</sup>
10	8,13 $\pm$ 0,24 <sup>c</sup>
15	8,33 $\pm$ 0,34 <sup>c</sup>
20	8,96 $\pm$ 0,87 <sup>c</sup>

Keterangan :

Huruf yang sama di belakang angka dalam satu kolom menunjukkan tidak berbeda nyata setelah uji DMRT 5%.

Kelompok kontrol menunjukkan glomerulus tampak normal dan tidak mengalami kerusakan (Gambar 7). Eritrosit memenuhi kapiler. Pada gambar tampak bahwa kapiler-kapiler glomerulus dipenuhi eritrosit yang terpulas merata dan warna mencolok (Gambar 7.c). Sel endotel yang berkontak langsung dengan lamina basalis, terlihat jelas dengan inti yang terpulas agak gelap (Gambar 7.e). Sel podosit merupakan tonjolan epitel viseral, yang bersisian dengan lumen

kapiler dan endotel, serta dibatasi oleh membrana basalis (Gambar 7.b). Sel mesangial terletak di antara lamina basalis dan endotel, sebagai penyokong yang membersihkan lamina basalis dari filtrat glomerulus (Gambar 7.f).



Gambar 7. Penampang melintang korpuskulus renalis korteks ren mencit pada kelompok kontrol 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari.

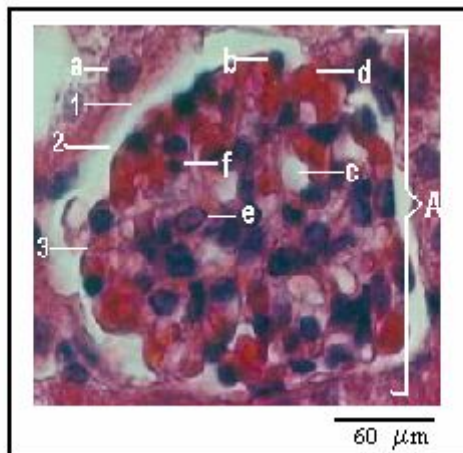
Perbesaran : 400x.

Pewarnaan : *Hematoxyline-Eosin*

Keterangan : A. Korpuskulus renalis

- |                    |                 |                   |
|--------------------|-----------------|-------------------|
| 1. Kapsula Bowman; | a). Sel epitel  |                   |
| 2. Ruang Bowman    |                 |                   |
| 3. Glomerulus;     | b). Sel podosit | c). Kapiler       |
|                    | e). Sel endotel | f). Sel mesangial |

Dosis 5 mg aspartam/20 gr BB menyebabkan sel podosit mengalami kariolisis, sel endotel mengalami karioreksis, sel mesangial mengalami piknosis, kapiler terdapat lumen (Gambar 8). Eritrosit mengalami hemolisis dan ruang Bowman mulai melebar (Tabel 4). Dosis 10 mg aspartam/20 gr BB menyebabkan sel podosit mengalami degenerasi bengkak keruh. Sel endotel mengalami kariolisis, sel mesangial mengalami karioreksis (Gambar 9). Eritrosit mengalami hemolisis dan ruang Bowman melebar (Tabel 4).

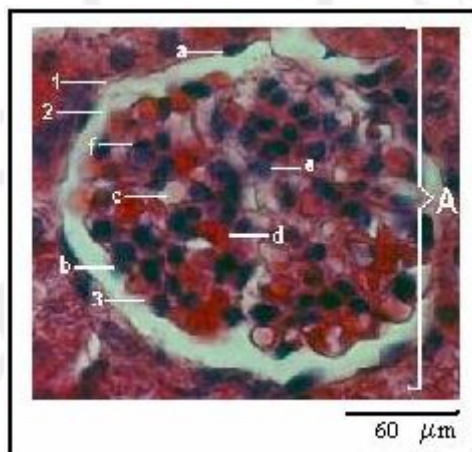


Gambar 8. Penampang melintang korpuskulus renalis korteks ren mencit setelah diberi 5 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari.

Perbesaran : 400x. Pewarnaan : *Hematoxyline-Eosin*

Keterangan : A. Korpuskulus renalis

1. Kapsula Bowman; a). Sel epitel
2. Ruang Bowman
3. Glomerulus; b). Kariolisis sel podosit . c). Lumen kapiler.  
d). Hemolisis eritrosit. e). Karioreksis sel endotel.  
f). Piknosis sel mesangial.



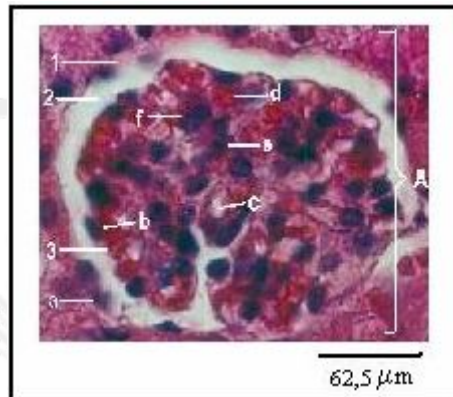
Gambar 9. Penampang melintang korpuskulus renalis korteks ren mencit setelah diberi 10 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari.

Perbesaran : 400x. Pewarnaan : *Hematoxyline-Eosin*

Keterangan : A. Korpuskulus renalis

1. Kapsula Bowman; a). Sel epitel
2. Ruang Bowman
3. Glomerulus; b). Degenerasi bengkak keruh sel podosit.  
c). Lumen kapiler.  
d). Hemolisis eritrosit.  
e). Kariolisis sel endotel  
f). Karioreksis sel mesangial.

Dosis 15 mg aspartam/20 gr BB menyebabkan sel podosit mengalami piknosis, sel mesangial mengalami hidrofik, sel endotel mengalami karioreksis (Gambar 10). Eritrosit mengalami hemolisis dan ruang Bowman lebar (Tabel 4). Dosis 20 mg aspartam/20 gr BB, sel podosit mengalami karioreksis sel mesangial mengalami piknosis, sel endotel terjadi kariolisis (Gambar 11). Eritrosit mengalami hemolisis dan ruang Bowman lebar (Tabel 4).

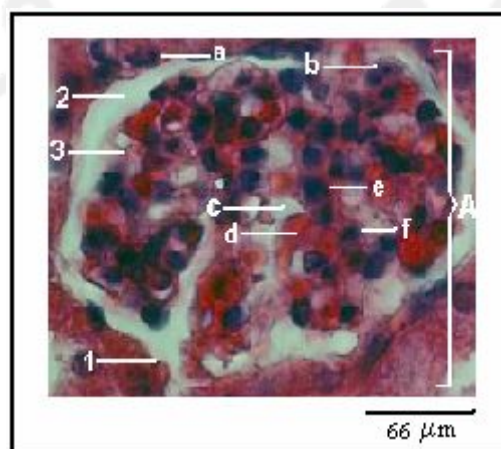


Gambar 10. Penampang melintang korpuskulus renalis korteks ren menciit setelah diberi 15 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari.

Perbesaran : 400x. Pewarnaan : *Hematoxyline-Eosin*

Keterangan : A. Korpuskulus renalis

1. Kapsula Bowman; a). Sel epitel.
2. Ruang Bowman
3. Glomerulus; b). Piknosis sel podosit.
- c). Lumen kapiler.
- d). Hemolisis eritrosit
- e). Karioreksis sel endotel
- f). Degenerasi bengkak keruh sel mesangial



Gambar 11. Penampang melintang korpuskulus renalis korteks ren mencit setelah diberi 20 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari.

- Perbesaran : 400x. Pewarnaan : *Hematoxyline-Eosin*  
Keterangan : A. Korpuskulus renalis
1. Kapsula Bowman; a). Sel epitel
  2. Ruang Bowman
  3. Glomerulus; b). Karioreksis sel podosit. c). Lumen kapiler.  
d). Hemolisis eritrosit. e). Kariolisis sel endotel.  
f). Piknosis sel mesangial

Karioreksis merupakan kematian sel lokal (nekrosis) yang ditunjukkan dengan fragmentasi inti sel atau pecah. Pecahnya membran sel atau inti sel oleh metanol menyebabkan kalsium yang masuk sel berlebih dan terjadi disfungsi mitokondria, serta kematian sel. Piknosis merupakan keadaan kromosom mengalami kondensasi warna, sehingga dengan pewarnaan *Hematoxyline-Eosin* inti sel terlihat gelap dan mengecil. Kariolisis ditandai dengan inti kehilangan kemampuan untuk diwarnai dan terlihat menghilang, sehingga sitoplasma tampak kosong. Degenerasi bengkak keruh ditandai oleh sel membesar, pucat, dan padat karena massa air dalam sel. Kerusakan-kerusakan tersebut terjadi karena formaldehid yang menghalangi sintesis ATP, glikolisis anaerob, dan akumulasi asam laktat; sehingga menyebabkan superoksidasi anion dan hidroksi radikal bebas. Radikal bebas merupakan atom atau molekul yang tidak stabil, gugus OH<sup>-</sup> salah satu bentuk radikal bebas dari aspartam.

Sel endotel mengalami kerusakan yang lebih tinggi, karena merupakan sel yang pertama bersentuhan dengan zat toksik aspartam yang terbawa plasma darah. Sel endotel merupakan membran filtrasi glomerulus bersama dengan lamina basalis dan sel epitel visceral termasuk sel podosit. Lapisan ini, yang memisahkan darah dalam kapiler dengan filtrat glomerulus pada ruang Bowman. Tingginya

kadar kreatinin serum menyebabkan ruang Bowman melebar, sel-sel glomerulus mengalami kerusakan dan proses filtrasi terganggu. Melebarnya ruang Bowman terjadi karena glomerulus mengalami vasokonstriksi (pengkerutan) kapiler-kapiler yang menyusunnya.

Sel podosit mengalami kerusakan karena fungsinya sebagai membran filtrasi terutama kreatinin dan selalu kontak dengan metanol. Sel podosit mengandung banyak ribosom pada retikulum endoplasma, sehingga sel ini potensial untuk menghasilkan protein dalam jumlah besar. Daya kerja zat aspartam yang menyebabkan perubahan fungsi enzim proteolisis pada sel podosit, sehingga metabolisme intrasel terganggu, serta fungsinya dalam membantu filtrasi menurun.

Eritrosit pada sajian histologis glomerulus ren mencit menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis aspartam terlihat semakin banyak eritrosit yang mengalami hemolisis. Hal ini, disebabkan menurunnya fungsi filtrasi sehingga membran tersebut tidak mampu menahan molekul-molekul yang seharusnya tertahan. Keadaan plasma di luar eritrosit yang lebih encer menyebabkan air akan masuk ke dalam sel. Bila hal ini terjadi terus menerus akan menyebabkan sel membengkak, hemoglobin akan terlepas dari sel, sehingga eritrosit mengalami hemolisis.

## 2. Tubulus Kontortus Proksimalis

Hasil pengamatan struktur tubulus kontortus proksimalis ren mencit setelah pemberian aspartam selama 28 hari tampak terjadi kerusakan terutama pada sel epitelnya. Lebar lumen tubulus kontortus proksimalis dapat digunakan

sebagai data pendukung kerusakan struktur tubulus kontortus proksimalis. Rata-rata yang diperoleh dianalisis dengan ANOVA dan dilanjutkan DMRT 5% untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan, sehingga membantu analisis kerusakan tubulus kontortus proksimalis secara deskriptif. Sesudah perlakuan kelompok kontrol berbeda nyata terhadap variasi dosis aspartam, dosis 5 mg aspartam/20 gr BB berbeda nyata dengan dosis 10; 15; 20 mg aspartam/20 gr BB, dosis 10 mg aspartam/20 gr BB berbeda nyata dengan dosis 15; 20 mg aspartam/20 gr BB, sedangkan dosis 15 dan 20 mg aspartam/20 gr BB tidak berbeda nyata (Tabel 5).

Tabel 5. Rata-rata lebar lumen tubulus kontortus proksimalis mencit sesudah perlakuan aspartam

Dosis Perlakuan (mg aspartam/20 gr BB)	Rata-rata lebar lumen tubulus kontortus proksimalis $\pm$ SD ( $\mu\text{m}$ )
0 (Kontrol)	11,67 $\pm$ 0,48 <sup>a</sup>
5	8,64 $\pm$ 0,63 <sup>b</sup>
10	7,29 $\pm$ 0,54 <sup>c</sup>
15	4,69 $\pm$ 0,86 <sup>d</sup>
20	3,98 $\pm$ 0,90 <sup>d</sup>

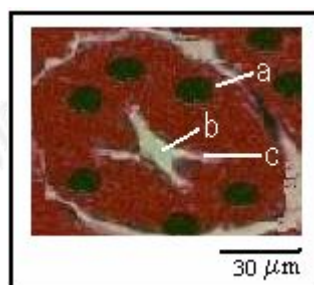
Keterangan :

Huruf yang sama di belakang angka dalam satu kolom menunjukkan tidak berbeda nyata setelah uji DMRT 5%.

Kelompok kontrol sel-sel epitel pada tubulus tampak normal tidak mengalami kerusakan, tidak mengalami pembengkakan, lumen tidak terdapat *protein cast* dan lebar (Tabel 5) (Gambar 12.b). Sel epitel tubulus berbentuk silindris sampai kuboid yang panjang, dengan inti terletak di tengah, meskipun batas antar sel sulit dibedakan disebabkan ada interdigitasi antar sel lateral yang rumit. Sel ini memiliki *brush border* atau batas sikat, yang terletak berbatasan dengan lumen sel. *Brush border* sebagai tempat terdapatnya ATP-ase (adenosin tri



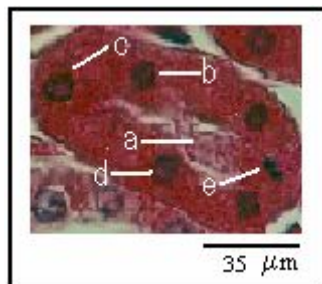
fosfatase) dan tempat asam amino serta glukosa diabsorpsi (Gambar 12.c). Sel epitel tubulus memiliki banyak mitokondria yang panjang dan banyak seperti serabut. Hal ini, sesuai dengan fungsi tubulus ini yang mengurangi isi filtrat glomerulus. Pengurangan ini terlaksana melalui pompa natrium aktif ke ruang ekstraseluler dengan menggunakan mitokondria sebagai sumber energi ATP (Ganong, 1993).



Gambar 12. Penampang melintang tubulus kontortus proksimalis ren mencit pada kelompok kontrol 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari.  
 Perbesaran : 400x. Pewarnaan : *Hematoxyline-Eosin*  
 Keterangan : a) Sel epitel. b) Lumen tubulus  
 c) *Brush border*

Dosis perlakuan 5 mg aspartam/20 gr BB, sel-sel epitel kuboid pada tubulus menunjukkan sel mengalami kariolisis (inti sel keluar menuju plasma sel), sehingga sitoplasma tampak kosong dan batas antar sel sudah tidak terlihat (Gambar 13.b). Sel mengalami degenerasi hidrofik ditandai oleh adanya vakuola dalam sitoplasma dan inti terdesak ke tepi (Gambar 13.c). Sel mengalami karioreksis, terlihat terjadi fragmentasi inti sel atau pecah (Gambar 13.d). Sel juga mengalami piknosis inti sel terlihat gelap tidak terwarnai oleh *Hematoxyline-Eosin* dan mengecil (Gambar 13.e). Lumen tubulus mulai terdapat massa *protein cast* meskipun dengan jumlah yang masih sedikit, serta lumen mulai menyempit (Tabel 5). *Protein cast* ini ditunjukkan dengan gumpalan yang mengisi lumen

tubulus yang terpulas warna lebih mencolok (Gambar 13.a). Menurut Dorland (1996) *protein cast* merupakan gumpalan silinder yang berasal dari protein dan terdapat pada lumen tubulus.



Gambar 13. Penampang melintang tubulus kontortus proksimalis ren mencit setelah diberi 5 mg aspartam dalam 0,5 ml aquades/20 gr BB selama 28 hari.

Perbesaran : 400x. Pewarnaan : *Hematoxyline-Eosin*  
 Keterangan : a). *Protein cast*. b). Kariolisis  
 c). Degenerasi hidrofik. d). Karioresis  
 e). Piknosis

Pada dosis perlakuan 10 mg aspartam/20 gr BB dan 15 mg aspartam/20gr BB, kerusakan sel terlihat semakin parah (Gambar 14 dan 15). Sel epitel mengalami nekrosis berupa karioresis, hal ini ditunjukkan dengan adanya frgmentasi nukleus (Gambar 14.d). Sel mengalami degenerasi hidrofik dengan ditandai adanya vakuola kecil dan inti terdesak ke tepi (Gambar 14.c dan 15.c). Sel mengalami piknosis, juga kariolisis, lumen mulai dipenuhi massa *protein cast* dan hal ini menunjukkan semakin banyak sel epitel yang mengalami kematian dan lumen menyempit (Tabel 5). Pada dosis tertinggi 20 mg aspartam/20 gr BB, kerusakan yang dialami sel epitel tubulus paling parah (Gambar 16). Sel epitel banyak mengalami nekrosis berupa kariolisis, karioresis, piknosis, dan degenerasi hidrofik. Lumen tubulus sudah dipenuhi oleh massa protein cast, dan semakin sempit (Tabel 5).



Dari hasil penelitian dan pengamatan tersebut, diketahui bahwa tubulus mengalami kerusakan yang parah dengan meningkatnya dosis perlakuan. Tubulus kontortus proksimalis merupakan tempat terjadinya proses absorpsi dan sekresi filtrat sebesar 60-70% dari total filtrat yang dihasilkan glomerulus yang masuk ke dalam tubulus kontortus proksimalis. Pada tubulus terdapat enzim sitokrom P-450 yang bertugas sebagai katalis proses detoksifikasi atau pengaktifan zat toksik formaldehid, sehingga tempat ini menjadi sasaran efek toksik senyawa ini. Selain itu dengan tingginya kadar kreatinin serum menyebabkan struktur tubulus mengalami kerusakan, dan lumen dipenuhi *protein cast* sehingga semakin sempit.

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan setelah perlakuan selama 28 hari dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Kadar kreatinin serum kelompok kontrol normal (tidak terjadi peningkatan), kelompok variasi dosis aspartam (5, 10, 15, dan 20 mg aspartam/20 gr BB) terjadi peningkatan kadar kreatinin serum sampai sebesar  $\pm 3,29$  mg/dl.

2. Struktur histologis glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis ren mencit kontrol normal. Variasi dosis aspartam pada glomerulus antara lain mengalami kerusakan berupa karioreksis; piknosis; degenerasi bengkak keruh; kariolisis; ruang Bowman mengalami pelebaran, eritrosit mengalami hemolisis dan tubulus kontortus proksimalis mengalami kerusakan berupa karioreksis; degenerasi hidrofik; piknosis; kariolisis; lumen menyempit; dan terdapat *protein cast*.

### **B. Saran**

Berdasarkan kesimpulan di atas penulis menyarankan untuk berhati-hati tidak menggunakan aspartam sebagai pemanis buatan setiap hari. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut tentang efek aspartam terhadap organ tubuh lain, serta jangka waktu yang tepat untuk mengkonsumsi aspartam dalam dosis yang aman. Melihat dari penelitian dosis yang aman selama 28 hari dapat meningkatkan kadar kreatinin serum, kerusakan struktur glomerulus dan tubulus kontortus proksimalis ren mencit.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Anonim. 2005. *Aspartame*. [http:// encyclopedia.laborlawtalk.com/ aspartame-28k-6](http://encyclopedia.laborlawtalk.com/aspartame-28k-6) Aug 2005. [29 Agustus 2005].
- Aspartame Information Center (AIC). 2004. *Aspartame (Nutra Sweet)*. [http://www.aspartame.org/AIC\\_9228/2304.htm](http://www.aspartame.org/AIC_9228/2304.htm). [26 Agustus 2005].
- Azwar, B. 1992. *Ultrasonografi*. Penerbit FKUI. Jakarta.
- Baron, D.N. 1992. *Patologi klinik* (diterjemahkan oleh Johannes Gunawan). EGC. Jakarta.

- Batterman, S.A., Franzblau, A., D'Arcy, J.B., Sargent, N.E., Gross, K.B., and Schreck, R.M. 1998. Breath, urine, and blood measurements as biological exposure indices of short-term inhalation exposure to methanol. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 71: 325-335.
- Bouchard, M., Brunet, R.C., Droz, P.O., and Carrier, G. 2001. A biologically based dynamic model for predicting the disposition of methanol and its metabolites in animals and humans. *Toxic. Scien.* 64: 169-184.
- Burkitt, H.G., Young, B., dan Heath, J.W. 1995. *Buku ajar dan atlas wheater histologi fungsional* (diterjemahkan oleh Jan Tambayong). EGC. Jakarta.
- Butchko, H.H., Stargel, W.W., Corner, C.P., and Kotsonis, F.N. 2002. Preclinical safety evaluation of aspartame. *Regul. Toxic. Pharm.* 35: S7-S12.
- Departemen Pertanian. 1999. *Manual standar metoda dignosa laboratorium kesehatan hewan*. Direktorat Bina Kesehatan Hewan, Direktorat Jenderal Peternakan Departemen Pertanian.
- Diagnostik Sistem Internasional. *Test Kreatinin*. Pusat Antar Universitas Pangan dan Gizi UGM. Yogyakarta.
- Dorland. 1996. *Kamus kedokteran Dorland* (diterjemahkan oleh Tim editor EGC). EGC. Jakarta.
- Evangelista, A.M. 1999. *Aspartame and join pain*. [http://www.aspartame.co/page\\_a7.html](http://www.aspartame.co/page_a7.html). [1 September 2005].
- Ganong, W.F. 1993. *Fisiologi kedokteran* (diterjemahkan oleh M. Djauhari Widjajakusumah). EGC. Jakarta.
- Gold, M. 1995. The bitter truth about artificial sweeteners. *Nexus Magezine*. 2(8): 23-30.
- Grenby, T.H.1997. Dental aspects of the use of sweeteners. *Pure & Appl. Chem.* 69(4): 709-714.
- Guyton, A.C. 1991. *Buku teks fisiologi kedokteran* (diterjemahkan oleh Adji Dharma dan P. Lukmanto). EGC. Jakarta.
- Himawan, S. 1996. *Kumpulan kuliah patologi*. UI Press. Jakarta.
- Homler, B.E., Ders, R.C., and Shazer, W.H. 1998. *Alternatif sweeteners*. Marcel Dekker, Inc. New York.

- Husein, A.T.T. dan Trihono. 1996. *Buku ajar nefrologi anak*. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta.
- Johnson, K.E.1994. *Histologi dan biologi sel* (diterjemahkan oleh Arifin Gunawijaya). Binarupa Aksara. Jakarta.
- Junquiera, L.C., Carnerio, J., dan Kelly, R.O. 1997. *Histologi dasar* (diterjemahkan oleh Jan Tambayong). EGC. Jakarta.
- Kaneko, J.J. 1988. *Clinical biochemistry of domestic animals*. Academic press Inc. New York.
- Klassen, C.D. 1985. *Heavy metals antagonist in pharmacological basic of therapeutic*. Mac Millan Publishing Company. New York.
- Kroes, R., Muller, D., Lambe, J., Lowik, M.R.H., Klaveren, J.V., Kleiner, J., Mayer, S., Massey, R., and Verger, P. 2002. Assessment of intake from the diet. *Food & Chem. Toxic.* 40: 327-385.
- Leeson, C.R., Leeson, T.S., dan Paparo, A.A. 1995. *Buku ajar histologi* (diterjemahkan oleh Jan Tambayong). EGC. Jakarta.
- Lee, L. 2001. *Nutra Sweet*. [http://litalee.com/IDY055/FILES/Nutra Sweet.pdf](http://litalee.com/IDY055/FILES/Nutra%20Sweet.pdf). [6 September 2005].
- Lee, W.M. 2003. Drug-induced hepatotoxicity. *The New Eng. J. Med.* 349(5): 474-485.
- Levey, A.S., Boshch, J.P., Lewis, J.B., Greene, T., Rogers, N., and Roth, D.A. 1999. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Am. Intern. Med.* 130: 461-470.
- Lu, F.C. 1995. *Toksikologi dasar* (diterjemahkan oleh Edi Nugroho). UI Press. Jakarta.
- Magri, E., Baldoni, G., and Grazi, E. 1975. On the biosynthesis of creatine. Intra-mitochondrial localization of transaminidase from rat kidney. *J. Feb. Let.* 55: 91-93.
- Monte, W.C. 1984. Aspartame: methanol and the public health. *J. Appl. Nutr.* 36: 42-53.
- Montgomery, R., Dryer, R.L., Conway, T.W., dan Spector, A.A. 1993. *Biokimia* (diterjemahkan oleh M. Ismadi). UGM Press. Yogyakarta.

- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., dan Rodwell, V.W. 1995. *Biokimia Harper* (diterjemahkan oleh Andry Hartono). EGC. Jakarta.
- Oktavianti, R., Harini, M., dan Handajani, N.S. 2005. Struktur histologis hepar mencit setelah pemberian aspartame secara oral. *Enviro.* 5(1): 30-33.
- Perrone, R.D., Madras, N.E., and Levey, A.S. 1992. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clin Chem.* 38: 1933-1953.
- Price, S.A. dan Wilson, L.M. 1994. *Patofisiologi-konsep klinik proses-proses penyakit* (diterjemahkan oleh Adji Dharma). EGC. Jakarta.
- Ranney, R.E., Opperman, J.A., Maldoon, E., and McMahan, F.G. 1976. Comparative metabolism of aspartame in experimental animals and humans. *Toxic. Environ, Health.* 2: 441-51.
- Ressang, A.A. 1984. *Patologi khusus veteriner*. IFAD Project. Denpasar.
- Sally, T.S. 1998. Pemanis Buatan dalam Makanan-Minuman. *Majalah Ilmiah FK.* 15(2): 3-13.
- Skrzydewska, E. 2003. Toxicological and metabolic consequence of methanol poisoning. *Toxic. Mech & Met.* 13(4): 277-293.
- Soffriti, M., Fiorella, B., Davide, D.E., and Luca, L. 2005. Aspartame induces lymphomas and leukemias in rats. *Eur. J. Oncol.* 10(2): 1-11.
- Spiers, P.A., Saboujian, L., Matthis, P., Reiner, A., Myers, D.K., Wurtman, J., and Schomer, D.L. 1998. Aspartame: neuropsychologic and neurophysiologic evaluation of acute and chronic effects. *Am. J. Clin. Nutr.* 68(3): 531-537.
- Stegink, L.D., Filer, L.J., Bell, E.F., Ziegler, E.E., Brummel, M.C., and Tephly, T.R. 1989. Effect of repeated ingestion of aspartame-sweetened beverage on plasma amino acid, blood methanol, and blood formate concentration in normal adults. *Metabolism.* 38(4): 357-63.
- Stevens, L.A. and Levey, A.S. 2004. Clinical implications for estimating equations for glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 141: 959-961.
- Suntoro, S.H. 1983. *Metode pewarnaan*. Penerbit Bhatara. Jakarta.
- Suyono. 2003. *Perubahan resistive index ultrasonografi pada penderita gagal ginjal*. <http://www.tempo.co.Id/medika/arsip/022003/art-2.htm>. [6 Oktober 2005].



- Tambayong, J. 1995. *Sinopsis histologi*. EGC. Jakarta.
- Tietze, K.J. 2003. *Clinical skills for pharmacists a patient-focused approach*. Mosby. Inc. Missauri.
- Tosetti, M., Fornai, F., and Cioni, G. 2001. Arginine: glicine amidinotransferase deficiency: the third inbor error of creatin metabolism in human. *Am. J. Hum. Genet.* 69: 1127-1133.
- Trocho, C., Pardo, R., Rafecas, I., Virgili, J., Remesar, X., Fernandez-Lopes, J.A., and Alemany, M. 1998. Formaldehyde derived from dietary aspartame binds to tissue components in vivo. *Life. Scien.* 63(5): 337-49.
- Vallvey, L.F.C., Valencia, M.C., and Nicolas, E.A. 2004. Flow-through spectrophotometric sensor for the determination of aspartame in low calorie and dietary products. *Anal. Scien.* 20: 1437-1442.
- Walters, E. 2001. *Aspartame, a sweet-tasting dipeptide*. [http:// biotech. Limb./ chic/edu/vvv.htm](http://biotech.limb/chic/edu/vvv.htm). [31 Agustus 2005].
- Wahlen, J. 1998. *Health effects of the artificial sweetener aspartame*. [http:// Science. Com/aspartame/health/htm](http://Science.Com/aspartame/health/htm). [29 Agustus 2005].
- Widjajaputera, B. 1986. *Ultrasonografi pada ginjal*. Penerbit Alumni. Bandung.
- Widmann, K.K. 1995. *Tinjauan atas hasil pemeriksaan laboratorium*. EGC. Jakarta.
- Wyss, M. and Daouk, R.K. 2000. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.* 80(3): 1107-1213.
- Yuan, P.S.T., Dunn, S.R., Miyaji, T., Yasuda, H., Sharma, K., and Star, R.A. 2004. A simplified method for HPLC determination of creatinine in mouse serum. *Am. J. Physiol.* 286: F1116-F1119.



# LAMPIRAN



Lampiran 1. Tahap-tahap pembuatan preparat irisan metode parafin (Suntoro, 1983 dan Departemen Pertanian, 1999)

- a. Mencit dibunuh dengan *dislocation cervix*
- b. *Sectio* (pemotongan): mencit dibedah dan diambil rennya
- c. *Fixsasi* : ren yang diambil difiksasi dalam larutan formalin 10%
- d. *Trimming* (pemotongan tipis): jaringan dipotong setebal  $\pm 4$  mm
- e. *Dehidrasi* (dehidrasi): supaya molekul air dalam jaringan hilang dan diganti molekul alkohol, dilakukan penggantian dengan alkohol 80% selama 2 jam, alkohol 95% selama 2 jam, 95% (II) selama 1 jam dan alkohol absolut 3 kali masing-masing selama 1 jam.
- f. *Clearing* (penjernihan/dealkoholisasi): larutan dehidran dibuang dan diganti dengan *xylol* sebanyak 3 kali masing-masing selama 1 jam, agar *xylol* mudah diusir oleh parafin.
- g. *Infiltrasi* (penyusupan): dilakukan di dalam oven dengan suhu  $55-60^{\circ}\text{C}$ , menggunakan parafin dengan titik cair  $56-58^{\circ}\text{C}$ . Potongan organ dimasukkan dalam botol jam yang berisi : parafin 1 selama 2 jam, parafin 2 selama 2 jam dan parafin 3 selama 2 jam.
- h. *Embedding* : kertas kalender dibuat kotak-kotak dengan ukuran  $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$  atau *base mold* untuk menanam jaringan. Kemudian parafin yang sudah dicairkan dituang dalam kotak-kotak tadi, lalu potongan melintang jaringan ditanam dalam parafin tersebut dan jaringan diletakkan di dasar parafin.
- i. *Sectioning* (pengirisan): blok-blok parafin dikeluarkan dari cetakkannya, dibentuk dan diiris dengan skalpel berbentuk trapesium. Potongan ini

kemudian dipasang pada *holder* yang selanjutnya dipasang pada mikrotom, lalu dilakukan pengirisan preparat sampai terbentuk pita *coupes*.

- j. *Afixing* (penempelan): *coupes* ditempelkan di atas gelas benda yang sebelumnya telah diolesi dengan albumin meyer, lalu ditetesi akuades secukupnya.
- k. *Deparafinisasi dan Staining*: gelas benda yang ditempel *coupes* direndam dalam *xylol* (I) selama 5 menit, *xylol* (II) selama 5 menit, *xylol* (III) selama 5 menit. Selanjutnya proses pewarnaan dimulai dengan pencelupan dalam alkohol absolut (I) selama 5 menit, alkohol absolut (II) selama 5 menit, dan akuades selama 1 menit, lalu dimasukkan dalam *Harris Hematoxyline* kemudian dicelupkan dan dibersihkan dalam akuades selama 1 menit. Kemudian dimasukkan dalam alkohol asam 2-3 celupan. Kemudian masukkan dalam *Eosin*, selanjutnya dimasukkan dalam akuades (I) selama 1 menit, akuades (II) selama 15 menit, alkohol 96% (I) selama 3 menit, alkohol 96% (II) selama 3 menit, alkohol absolut (III) selama 3 menit, alkohol absolut (IV) selama 3 menit, kemudian dimasukkan *xylol* (IV) selama 5 menit dan *xylol* (V) selama 5 menit.
- l. *Mounting* (penutupan): *coupes* diambil dari larutan *xylol* kemudian dibersihkan dengan kertas penghisap, lalu ditetesi dengan *permount* dan ditutup dengan gelas penutup. Selanjutnya preparat dikeringkan di atas termostat.

## Lampiran 2. Komposisi pewarna dalam pembuatan preparat irisan

a. Larutan *Harris Hematoxyline*

⌘ <i>Hematoxyline</i> kristal	5 gr
⌘ Alkohol absolut	50 ml
⌘ Amonium (Potassium alum)	100 gr
⌘ Aquades	1000 gr
⌘ <i>Mercuric axide</i>	2,5 gr

b. Larutan *acid alcohol*

⌘ Alkohol 70%	1000 ml
⌘ <i>Hydrochloric acid</i> , pekat	10 ml

c. *Eosin*1) Larutan stock *eosin alcohol 1%*

⌘ <i>Eosin Y water soluble</i>	1 gr
⌘ Aquades	20 ml
⌘ Alkohol 95%	80 ml

2) Larutan *Working eosin*

⌘ <i>Stock eosin alcohol 1%</i>	1 bagian
⌘ Alkohol 80%	3 bagian

## Lampiran 3. Nilai absorbansi kreatinin serum pada panjang gelombang 490 nm

Dosis Perlakuan (mg asp/20 gr BB)	Ulangan	Hari ke-0		Hari ke-28	
		A1	A2	A1	A2
0 (Kontrol)	1	0,129	0,131	0,125	0,127
	2	0,130	0,133	0,126	0,129
	3	0,124	0,128	0,127	0,129
	4	0,127	0,130	0,129	0,131
5	1	0,132	0,133	0,130	0,140
	2	0,133	0,135	0,126	0,136
	3	0,136	0,139	0,129	0,139
	4	0,126	0,132	0,127	0,136
10	1	0,131	0,135	0,127	0,137
	2	0,124	0,129	0,125	0,135
	3	0,122	0,125	0,130	0,141
	4	0,126	0,131	0,129	0,138
15	1	0,129	0,133	0,126	0,135
	2	0,124	0,127	0,127	0,138
	3	0,122	0,125	0,128	0,139
	4	0,127	0,128	0,129	0,140
20	1	0,131	0,132	0,125	0,136
	2	0,134	0,138	0,127	0,137
	3	0,126	0,131	0,129	0,141
	4	0,130	0,134	0,130	0,140
Standar		0,112	0,118	0,113	0,118

Keterangan:

Asp : Aspartam

$$\text{Kadar Kreatinin Serum (mg/dl)} = \frac{\Delta \text{ Sampel}}{\Delta \text{ Standar}} \times \text{KS (2 mg/dl)}$$

Keterangan:

A1 : Nilai absorbansi setelah 60 detik

A2 : Nilai absorbansi setelah 120 detik

 $\Delta$  Sampel : (A2 - A1) Sampel $\Delta$  Standar : (A2 - A1) Standar

KS : Konsentrasi Standar

Lampiran 4. Tabulasi data kadar kreatinin serum mencit (mg/dl)

Dosis Perlakuan (mg asp/20 gr BB)	Ulangan	Hari ke-0 (Sebelum Perlakuan)	Hari ke-28 (Sesudah Perlakuan)
0 (Kontrol)	1	0,67	0,80
	2	1,00	1,20
	3	1,33	0,80
	4	1,00	0,80
5	1	0,33	4,00
	2	0,67	4,00
	3	1,00	4,00
	4	2,00	3,60
10	1	1,33	4,00
	2	1,67	4,00
	3	1,00	4,40
	4	1,67	3,60
15	1	1,33	3,60
	2	1,00	4,40
	3	1,00	4,40
	4	0,33	4,40
20	1	0,33	4,40
	2	1,33	4,00
	3	1,67	4,80
	4	1,33	4,00
Rata-rata		1,09	3,46

Keterangan

Asp : Aspartam



## Lampiran 5. Hasil uji ANOVA kadar kreatinin serum mencit

**Kadar Kreatinin Serum terhadap Perlakuan***Descriptives*

## Kadar Kreatinin Serum (mg/dl)

Perlakuan	N	Mean	Std Deviation	Std Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	8	0,9500	0,22608	0,07993	0,7610	1,1390	0,67	1,33
Asp 5 mg	8	2,4500	1,62559	0,57473	1,0910	3,8090	0,33	4,00
Asp 10 mg	8	2,7088	1,41260	0,49943	1,5278	3,8897	1,00	4,40
Asp 15 mg	8	2,5575	1,79648	0,63515	1,0556	4,0594	0,33	4,40
Asp 20 mg	8	2,7325	1,73630	0,61387	1,2809	4,1841	0,33	4,80
Total	40	2,2798	1,55766	0,24629	1,7816	2,7779	0,33	4,80

*Test of Homogeneity of Variances*

## Kadar Kreatinin Serum (mg/dl)

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
20,670	4	35	0,000

**ANOVA**

## Kadar Kreatinin Serum (mg/dl)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	18,107	4	4,527	2,071	0,106
Within Groups	76,518	35	2,186		
Total	94,625	39			

*Post Hoc Tests*  
*Homogeneous Subsets*

**Kadar Kreatinin Serum (mg/dl)**

Duncan<sup>a</sup>

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0,05	
		1	2
Kontrol	8	0,9500	
Asp 5 mg	8		2,4500
Asp 15 mg	8		2,5575
Asp 10 mg	8		2,7088
Asp 20 mg	8		2,7325
Sig.		0,050	0,732

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 8.000.

Keterangan :

*Sum of Square* : Jumlah Kuadrat

df : Derajat Bebas

*Mean Square* : Kuadrat Tengah

F : Nilai F Hitung

Sig : Nilai Signifikansi

Asp : Aspartam

Lampiran 6. Hasil uji-T kadar kreatinin serum mencit

### Kadar Kreatinin Serum terhadap Waktu (Uji t)

#### Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Kadar Kreatinin Serum	2,2797	40	1,55766	0,24629
	Waktu	1,50	40	0,506	0,080

#### Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Kadar Kreatinin Serum & Waktu	40	0,767	0,000

#### Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Kadar Kreatinin Serum - Waktu	0,77975	1,21334	0,19185	0,39171	1,16779	4,064	39	0,000

Keterangan:

*Paired Samples Correlations* : merupakan korelasi kadar kreatinin serum sebelum perlakuan dengan aspartam dan sesudah perlakuan dengan aspartam

*Paired Samples Test* : merupakan hasil analisis uji-T

df : Derajat Bebas

F : Nilai F Hitung

Sig : Nilai Signifikansi

Lampiran 7. Data kuantitatif lebar ruang Bowman dan lumen tubulus kontortus proksimalis

Tabel 6. Data kuantitatif lebar ruang Bowman ( $\mu\text{m}$ )

Kelompok Perlakuan	Ulangan											
	1			2			3			4		
I	3,75	2,50	2,50	1,25	2,50	3,75	2,50	3,75	1,25	3,75	2,50	2,50
II	5,00	7,50	6,25	7,50	6,25	7,50	3,75	5,00	7,50	7,50	5,00	5,00
III	10,00	6,25	7,50	10,00	7,50	7,50	6,25	10,00	7,50	10,00	7,50	7,50
IV	10,00	6,25	10,00	6,25	10,00	7,50	10,00	7,50	7,50	7,50	10,00	7,50
V	7,50	10,00	6,25	10,00	7,50	10,00	10,00	6,25	10,00	10,00	10,00	10,00

Tabel 7. Rata-rata lebar ruang Bowman tiap ulangan ( $\mu\text{m}$ )

Kelompok Perlakuan	Ulangan			
	1	2	3	4
I	2,92	2,50	2,50	2,92
II	6,25	7,08	5,42	5,83
III	7,92	8,33	7,92	8,33
IV	8,75	7,92	8,33	8,33
V	7,92	9,16	8,75	10,00

Tabel 8. Data kuantitatif lebar lumen tubulus kontortus proksimalis ( $\mu\text{m}$ )

Kelompok Perlakuan	Ulangan											
	1			2			3			4		
I	10,00	12,5	11,25	15,00	10,00	11,25	12,50	11,25	12,50	10,00	12,50	11,25
II	10,00	8,75	10,00	8,75	7,50	8,75	10,00	7,50	7,50	8,75	8,75	7,50
III	6,25	7,50	8,75	6,25	7,50	6,25	8,75	8,75	6,25	6,25	7,50	7,50
IV	6,25	5,00	6,25	5,00	3,75	5,00	5,00	2,50	3,75	3,75	5,00	5,00
V	5,00	6,50	3,75	3,75	2,50	2,50	2,50	5,00	5,00	2,50	5,00	3,75

Tabel 9. Rata-rata lebar lumen tubulus kontortus proksimalis tiap ulangan ( $\mu\text{m}$ )

Kelompok Perlakuan	Ulangan			
	1	2	3	4
I	11,25	12,08	12,08	11,25
II	9,58	8,33	8,33	8,33
III	7,50	6,66	7,92	7,08
IV	5,83	4,58	3,75	4,58
V	5,08	2,92	4,16	3,75

Keterangan:

- I : 0,5 ml akuades/20 gr BB (kontrol)
- II : 5 mg aspartam dalam 0,5 ml akuades/20 gr BB
- III : 10 mg aspartam dalam 0,5 ml akuades/20 gr BB
- IV : 15 mg aspartam dalam 0,5 ml akuades/20 gr BB
- V : 20 mg aspartam dalam 0,5 ml akuades/20 gr BB

Lampiran 8. Hasil uji ANOVA lebar ruang Bowman dan lumen tubulus kontortus proksimalis

### Lebar ruang Bowman terhadap perlakuan

#### Descriptives

Lebar ruang Bowman ( $\mu\text{m}$ )

Perlakuan	N	Mean	Std Deviation	Std Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	4	2,7100	0,24249	0,12124	2,3241	3,0959	2,50	2,92
Asp 5 mg	4	6,1450	0,70948	0,35474	5,0161	7,2739	5,42	7,08
Asp 10 mg	4	8,1250	0,23671	0,11836	7,7483	8,5017	7,92	8,33
Asp 15 mg	4	8,3325	0,33886	0,16943	7,7933	8,8717	7,92	8,75
Asp 20 mg	4	8,9575	0,86550	0,43275	7,5803	10,3347	7,92	10,00
Total	20	6,8540	2,38474	0,53324	5,7379	7,9701	2,50	10,00

#### Test of Homogeneity of Variances

Lebar ruang Bowman ( $\mu\text{m}$ )

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.895	4	15	0,164

#### ANOVA

Lebar ruang Bowman ( $\mu\text{m}$ )

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	103,606	4	25,902	87,380	0,000
Within Groups	4,446	15	0,296		
Total	108,052	19			

*Post Hoc Tests*  
*Homogeneous Subsets*

**Lebar ruang Bowman ( $\mu\text{m}$ )**

Duncan<sup>a</sup>

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0,05		
		1	2	3
Kontrol	4	2,7100		
Asp 5 mg	4		6,1450	
Asp 10 mg	4			8,1250
Asp 15 mg	4			8,3325
Asp 20 mg	4			8,9575
Sig.		1,000	1,000	0,057

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

**Lebar lumen tubulus kontortus proksimalis terhadap perlakuan**

*Descriptives*

Lebar lumen tubulus proksimal ( $\mu\text{m}$ )

Perlakuan	N	Mean	Std Deviation	Std Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	4	11,6650	0,47920	0,23960	10,9025	12,4275	11,25	12,08
Asp 5 mg	4	8,6425	0,62500	0,31250	7,6480	9,6370	8,33	9,58
Asp 10 mg	4	7,2900	0,54222	0,27111	6,4272	8,1528	6,66	7,92
Asp 15 mg	4	4,6850	0,85777	0,42888	3,3201	6,0499	3,75	5,83
Asp 20 mg	4	3,9775	0,89794	0,44897	2,5487	5,4063	2,92	5,08
Total	20	7,2520	2,92228	0,65344	5,8843	8,6197	2,92	12,08

*Test of Homogeneity of Variances*

Lebar lumen tubulus proksimal ( $\mu\text{m}$ )

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
0,282	4	15	0,885

## ANOVA

Lebar lumen tubulus proksimal ( $\mu\text{m}$ )

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	154,885	4	38,721	78,820	0,000
Within Groups	7,369	15	0,491		
Total	162,254	19			

*Post Hoc Tests**Homogeneous Subsets*Lebar lumen Tubulus kontortus proksimalis ( $\mu\text{m}$ )Duncan<sup>a</sup>

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0,05			
		1	2	3	4
Asp 20 mg	4	3,9775			
Asp 15 mg	4	4,6850			
Asp 10 mg	4		7,2900		
Asp 5 mg	4			8,6425	
Kontrol	4				11,6650
Sig.		0,174	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,000.

Keterangan :

*Sum of Square* : Jumlah Kuadrat

df : Derajat Bebas

*Mean Square* : Kuadrat Tengah

F : Nilai F Hitung

Sig : Nilai Signifikansi

Asp : Aspartam

## UCAPAN TERIMA KASIH

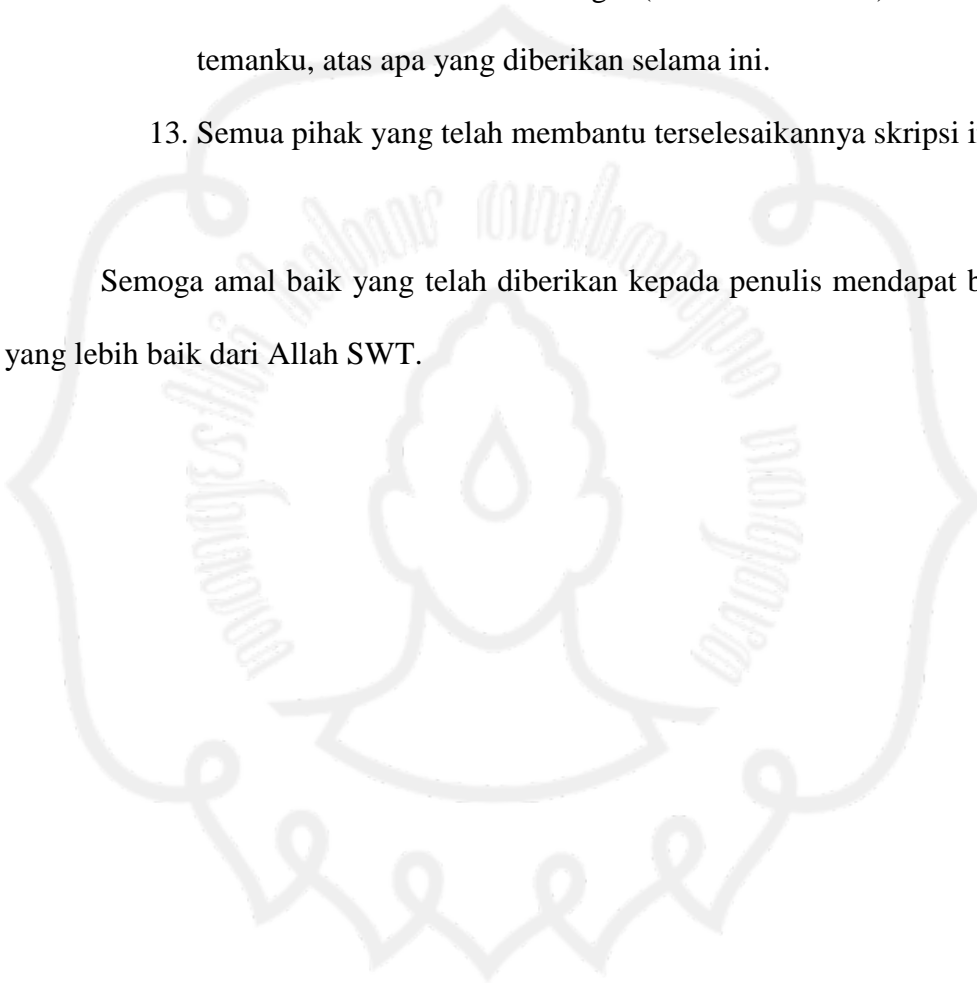
Rasa syukur Alkhamdulillahirobil'amin saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan Rizki, Hidayah, Rahmat, dan Barokah-Nya, sehingga skripsi yang berjudul "PENGARUH ASPARTAM TERHADAP KADAR KREATININ SERUM DAN STRUKTUR HISTOLOGIS REN MENCIT (*Mus musculus L.*) STRAIN SWISS" dapat terselesaikan. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

3. Ibu, Ayah, kelima kakakku, serta seluruh keluarga besar Ayah dan Ibu atas semua yang diberikan selama ini.
4. Drs. Marsusi, M.S selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
5. Drs. Wiryanto, M. Si selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
6. Artini Pangastuti, M. Si selaku pembimbing akademik yang telah banyak memberikan saran dan nasehat.
7. Shanti Listyawati, M. Si selaku pembimbing I yang telah banyak memberikan saran dan masukan.
8. Tetri Widiyani, M. Si selaku pembimbing II yang telah banyak memberikan saran dan masukan.
9. Dra. M arti Harini selaku penelaah I yang telah banyak memberikan saran dan masukan.



10. Dra. Ratna Setyaningsih, M. Si selaku penelaah II yang telah banyak memberikan saran dan masukan.
11. Semua guru, dosen, serta ilmuwan atas ilmu dan informasi yang telah diberikan.
12. Teman-teman Jurusan Biologi (terutama Bio'02) dan semua temanku, atas apa yang diberikan selama ini.
13. Semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini.

Semoga amal baik yang telah diberikan kepada penulis mendapat balasan yang lebih baik dari Allah SWT.



## RIWAYAT PENULIS

Penulis dilahirkan di Klaten pada tanggal 26 Juni 1984 mengenyam pendidikan sekolah dasar di SD N I Bener lulus pada tahun 1996, melanjutkan sekolah di SMP N 2 Wonosari lulus tahun 1999, dan di SMA Al-Islam 3 Surakarta lulus tahun 2002. Penulis diterima di Universitas Sebelas Maret melalui seleksi penerimaan mahasiswa baru tahun 2002 di jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.

