



ARTIKEL PENELITIAN

Pengaruh Pemberian Minuman Berenergi yang Mengandung Aspartam terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus L.*)

Cindy Mentari¹, Des Suryani²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: dessuryani@umsu.ac.id

Abstrak. Minuman berenergi yang mengandung aspartam biasa dikonsumsi oleh masyarakat, penggunaan aspartam dalam minuman berenergi menimbulkan kontroversi mengenai keamanannya terhadap ginjal apalagi bila dikonsumsi berlebihan. Untuk mengetahui pengaruh minuman berenergi yang mengandung aspartam terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus jantan (*Rattus norvegicus L.*). Penelitian eksperimental *invivo* pada tikus dengan *posttest only with control group design*. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (KN) yang hanya diberi aquades, kontrol positif 1 (KP1) yang diberi aspartam dosis ADI (50mg/kgbb/hari), kontrol positif 2 (KP2) yang diberi aspartam dosis toksik (75mg/kgbb/hari), perlakuan 1(P1) yang diberi minuman berenergi dosis ADI aspartam (50mg/kgbb/hari), dan perlakuan 2(P2) yang diberi minuman berenergi dosis aspartam (75mg/kgbb/hari) semua kelompok diberi Perlakuan secara dicekok selama 28 hari. Histopatologi ginjal dianalisis secara kualitatif. Data derajat degenerasi hepar dianalisis menggunakan uji *Kruskal-walis* dan uji *post Hoc Mann-Whitney*. Pemberian minuman berenergi mengandung aspartam menimbulkan degenerasi tubulus proksimal ginjal. Ada perbedaan tingkat kerusakan ginjal antara tikus yang diberi aspartam dosis ADI dengan tikus yang diberi aspartam melebihi dosis ADI ($p < 0,05$). Tidak ada perbedaan tingkat kerusakan tubulus proksimal antara tikus yang diberi aspartam dosis melebihi ADI dengan tikus yang diberikan minuman berenergi yang mengandung aspartam baik pada dosis ADI maupun dosis melebihi dosis ADI ($p > 0,05$). Minuman berenergi mengandung aspartam menimbulkan degenerasi hidrofik pada tubulus proksimal tikus jantan.

Kata kunci: aspartam, histopatologi renal, minuman berenergi.

The Effect of Energy Drinks Containing Aspartame on Histopathological Male Rat (*Rattus norvegicus L.*) Kidney

Abstract: Energy drinks containing aspartame are commonly consumed by the public, the use of aspartame in energy drinks causes controversy regarding its



*safety against kidneys especially when consumed in excess. The aim of this study is to determine the effect of energy drinks containing aspartame on histopathology renal male rats (*Rattus norvegicus L.*) ". *In vivo* experimental study on mice with posttest only with control group design. Rats were divided into 5 groups: negative control group (KN) which was only given aquades, positive control 1 (KP1) given ADI dose aspartame (50 mg / kg / day), positive control 2 (KP2) given toxic dose aspartame (75 mg / kgbb / day), treatment 1 (P1) given ADI dose of energy drinks aspartame (50 mg / kg / day), and treatment 2 (P2) given doses of aspartame doses of energy (75 mg / kg / day). and treated for 28 days. Renal histopathology was analyzed qualitatively. Glomerular and tubulus proximal degeneration degree data were analyzed using the Kruskal-walis test and Mann-Whitney post Hoc test. Energy drinks containing aspartame caused glomerular and renal proximal tubular degeneration. There is a difference level of kidney damage between rat given ADI dose aspartame and mice given aspartame exceeding the ADI dose ($p < 0.05$). There was no difference in the level of proximal tubular damage between mice given aspartame doses in excess of ADI with mice given energy drinks contains aspartame both at ADI doses and in doses exceeding the ADI level ($p > 0.05$). Energy drinks containing aspartame cause hydrophic degeneration in the glomerulus and proximal tubules of male rats*

Keywords: *aspartame, renal histopathology, energy drinks*

PENDAHULUAN

Konsumsi minuman berenergi meningkat akhir-akhir ini terutama masyarakat yang bekerja mengandalkan tenaga fisik,¹ Penggunaan aspartam telah disetujui berbagai negara. *Food and Drugs Administration*(FDA) sejak tahun 1981 menetapkan *Acceptable Daily Intake* (ADI) sebesar 50 mg/kgBB/hari.²Di Indonesia, Badan Pengawas Obat dan Makanan mengatur ADI aspartam sebesar 0-40 mg/kgBB.³

Penggunaan aspartam dalam minuman berenergi masih kontroversi. Aspartam dianggap

bermanfaat bagi pasien diabetes melitus dan obesitas karena aspartam tidak meningkatkan kadar glukosa darah maupun level insulin.⁴ Namun penelitian terbaru akhir-akhir ini menyatakan bahwa aspartam tidak berefek pada manajemen obesitas bahkan menimbulkan resiko terhadap penyakit kardiovaskuler.⁵ Berbagai penelitian melaporkan bahwa aspartam dalam minuman berenergi dapat menyebabkan gagal ginjal.^{6,7,8}

Pada tikus albino yang diberi aspartam dengan dosis 250 mg/kgbb/hari selama 2 bulan menimbulkan kerusakan glomerulus, hilangnya *brush border* pada tubulus



proksimal, secara mikroskop eletron inti tampak heterokromatik dan dilatasi dari nuklear envelop, mitokondria dengan kerusakan krista dan ditemukan banyak lisosom.⁹ Penelitian lain pada mencit yang diberikan aspartam dosis 1 mg/gr berat badan selama 28 hari menunjukkan adanya kerusakan derajat tiga *tubulus kontortus proximal*.¹⁰ Tikus yang diberi aspartam secara intraperitonial menimbulkan peningkatan asetilkolin esterase di ginjal setelah 24 jam.¹¹ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh minuman berenergi yang mengandung aspartam pada dosis ADI dan dosis melebihi ADI terhadap jaringan ginjal tikus, dan membandingkan tingkat kerusakannya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah eksperimental pada hewan coba dengan metode *Posttest Only With Control Group Design*. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara No.632/TGL/KEPK FK USU-

RSUP HAM/2016 untuk penggunaan hewan sebagai subjek penelitian.

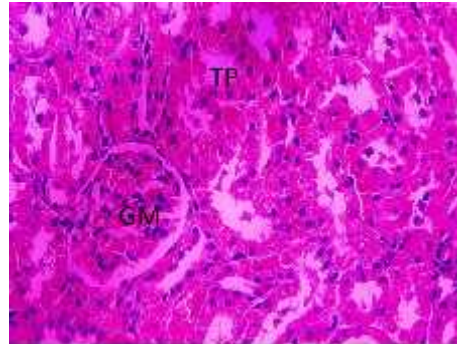
Sebanyak 25 ekor tikus. Kemudian dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok perlakuan 1 (P1) diberi minuman berenergi dengan aspartam dosis ADI (40mg/kgbb/hari), perlakuan 2(P2) diberi minuman berenergi dengan aspartam 70mg/kgbb/hari, kelompok kontrol negatif (KN) yang diberi *aquadest*, kelompok kontrol positif 1 (KP1) diberi aspartam dosis ADI (40mg/kgbb/hari) dan kontrol positif 2 (KP2) yang diberi aspartam dosis (70mg/kgbb/hari) selama 4 minggu dengan cara di cekok, selama periode aklimatisasi dan percobaan tikus diberi pakan standar, Konversi dosis aspartam dari dosis manusia kepada dosis tikus dilakukan dengan rumus konversi sebagai berikut: Berat manusia dewasa umumnya 70 kg jika dosis aspartam yang setuju 50 mg/Kg BB/hari maka dosis ADInya adalah 3500 mg. Angka konversi dosis dari manusia 70 kg ke tikus 200 gr adalah 0,018.¹¹ Sehingga dosis ADI aspartam untuk tikus 200 gr adalah $0,018 \times 3500 \text{ mg} = 63 \text{ mg}$. Begitu juga untuk dosis toksik

dihitung berdasarkan rumus konversi ini.

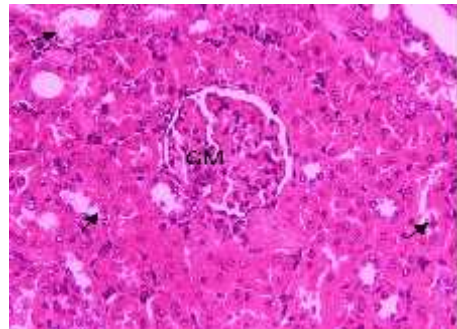
Pada hari ke 29 tikus dieutanasia. ginjal tikus diambil dan dilakukan prosesi jaringan dan diwarnai dengan hematoxylin-eosin, lalu diidentifikasi dengan mikroskop cahaya pada pembesaran 40x. Analisis derajat degenerasi yang didapat dilakukan yang digunakan adalah uji Kappa *double blind*, setelah didapatkan keceratan penilaian, perbandingan derajat degenerasi antar kelompok diuji dengan *Kruskal-Wallis post hoc Mann-Whitney*.

HASIL PENELITIAN

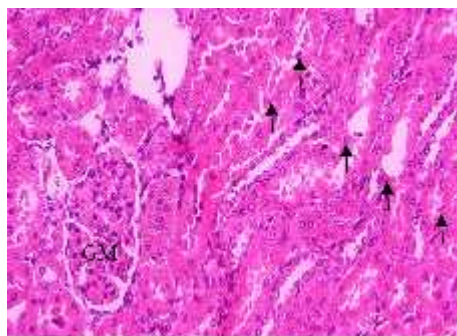
Dari pengamatan dibawah mikroskop yang dilakukan tidak terdapat kerusakan glomerulus renal maupun tubulus proksimal pada kelompok kontrol negatif (gambar 1) sedangkan pada kelompok kontrol positif (KP1,KP2) dan perlakuan (P1,P2) terdapat perubahan gambaran histopatologi glomerulus berupa degenerasi hidrofik dan tidak ditemui adanya kerusakan berupa nekrosis pada sel glomerulus dan tubulus proksimal. (gambar 2-5)



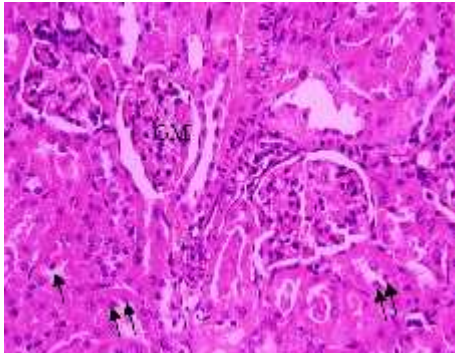
Gambar 1. Kelompok Kontrol Negatif (KN), GM= Glomerulus, TP= tubulus proksimal



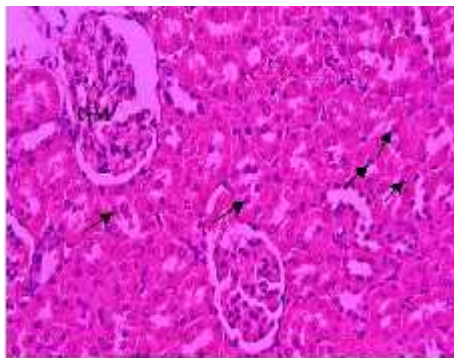
Gambar 2. Kelompok Kontrol Positif 1 (KP1) GM= glomerulus, panah degenerasi tubulus proksimal



Gambar 3. Kelompok Kontrol Positif 2 (KP2) GM :degenerasi glomerulus, tanda panah : degenerasi tubulus proksimal



Gambar 4. Kelompok Perlakuan 1 (P1) GM :degenerasi glomerulus, panah: degenerasi tubulus proksimal



Gambar 5. Kelompok Perlakuan 2 (P2) GM = glomerulus, panah: degenerasi tubulus proksimal

ANALISIS DATA

Uji Kappa atas pengamatan derajat degenerasi pada tubulus proksimal didapatkan hasil 0,65 ($r > 0,6$) data derajat degenerasi adalah nilai rata-rata antara dua orang pengamat. Hasil uji *Kruskal-Wallis* derajat degenerasi pada tubulus proksimal didapatkan $p < 0,05$ sehingga dilakukan uji *post hoc Mann-Whitney* (tabel 1)

Tabel 1 *Analisis post hoc Mann-Whitney atas data derajat degenerasi jaringan tubulus proksimal yang diberi aspartam*

Kelompok	Sig
KN-KP1	0,000
KN KP2	0,000
KN-P1	0,000
KN-P2	0,000
KP1-KP2	0,374
KP1-P1	1,000
KP1 P2	0,515
KP2-P1	0,374
KP2 P2	0,170
P1-P2	0,515

Keterangan : KN= diberi aquadest, KP1= diberi aspartam dosis ADI (50mg/kgbb/hari), KP2= diberi aspartam dosis toksik (75mg/kgbb/hari), P1= diberi minuman berenergi dosis ADI aspartam (50mg/kgbb/hari), dan P2=diberi minuman berenergi dosis aspartam (75mg/kgbb/hari).

Dari tabel 1 terlihat bahwa aspartam dalam minuman berenergi dapat mempengaruhi terjadinya degenerasi pada tubulus proksimal, perbedaan dosis ternyata tidak mempengaruhi derajat kerusakan. Dan kandungan lain dari minuman berenergi juga tak terlihat



berpengaruh terhadap derajat kerusakan.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil statistik yang dilakukan membuktikan bahwa terdapat pengaruh pemberian minuman berenergi yang mengandung aspartam terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus jantan (*Rattus norvegicus L.*). Kerusakan ginjal yang terjadi yaitu degenerasi hidrofik baik pada tubulus kontortus proksimal ginjal. Aspartam yang terdapat pada minuman berenergi akan dicerna dan mengalami hidrolisis yang dikatalisis oleh *esterase* dan *dipeptidase* didalam lumen usus menjadi tiga komponen senyawa yaitu asam amino asam aspartat dan Emil alanin serta metanol. Metanol dimetabolisme pertama kali di hati. Hasil dari metabolisme tersebut adalah formaldehid kemudian formaldehid dimetabolisme dengan bantuan enzim *aldehid dehidrogenase* menjadi asam format. Kemudian asam format akan dieliminasi menjadi bentuk *10-formyl-THF* melalui enzim *formyl-*

tetrahydrofolate-synthetase (formyl-THF-Synthetase dan *tetrahydrofolate (THF).10-formyl-THF* selanjutnya diubah menjadi karbondioksida dan air melalui aksi *katalitik* oleh *formyl-THF-dehydrogenase (F-THF-DH)*.^{12,13} Formaldehid pada keadaan normal tidak disimpan pada jaringan tubuh, namun asam format sebagai produk metabolismenya selain dapat diekskresikan melauai urine dan dapat dioksidasi menjadi karbondioksida (CO₂) dan dikeluarkan melalui paru-paru, namun ekskresi dan metabolisme asam format sangat lambat sehingga terjadi penumpukan asam format pada renal, asam dalam darah menyebabkan penurunan pH darah yang menyebabkan karbondioksida meningkat dan oksigen menurun sehingga terjadi hipoksia pada sel-sel renal yang menyebabkan kerusakan pada renal.¹⁴

Pada penelitian ini terdapat pengaruh pemberian minuman berenergi yang mengandung aspartam terhadap gambaran histopatologi renal tikus berupa kerusakan reversibel (degenerasi hidrofik) dan tidak ditemukan



kerusakan irreversibel (nekrosis) dikarenakan waktu penelitian yang singkat sehingga kerusakan sel renal belum mencapai tahap hipoksia berat yang menyebabkan sel menjadi nekrosis. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Akande dan Banjoko (2011) yang meneliti tentang pemberian minuman berenergi yang mengandung pemanis buatan (aspartam dan asesulfam), ginseng, kafein, asam amino (taurin dan *carnitin*), maltodrexin, guarana, efedrin serta *glucoronolactone* dengan dosis 20mg/kgbb/hari selama 21 hari menyebabkan perubahan signifikan pada kadar ureum renal $p < 0,05$ dibandingkan dengan kelompok kontrol dan terdapat adanya perubahan histologi sel berupa degenerasi dan pelebaran kapsula Bowman.¹⁵ Hasil penelitian juga didukung oleh penelitian El Haliem Nesreen GA (2011) yang menyatakan bahwa pemberian aspartam 250mg/kgbb/hari pada tikus dalam waktu 2 bulan dapat menginduksi perubahan struktur histologi renal dan hepar yaitu adanya kerusakan pada korteks renal, *tubulus kontortus proximal* dan sel

hepatosit berupa vakuolisasi multipel pada sitoplasma, nukleus berdilatasi, iregular dan heterokromatik.¹⁶

Pada kelompok P1 dengan dosis ADI (40mg/kgbb/hari) dan P2 dengan dosis toksik (70mg/kgbb/hari) hasil yang didapatkan adalah tidak ada perbedaan signifikan dari perubahan histopatologi berupa degenerasi hidrofik *tubulus kontortus proximal* renal tikus serta tidak ditemukan adanya nekrosis. Hasil ini didukung oleh penelitian Oluwatosin dan Olubukola (2016) yang menyatakan bahwa pemberian aspartam 35mg/kgbb/hari dan 70mg/kgbb/hari dalam waktu 9 minggu dapat meningkatkan *lipid peroksidase* dan menurunkan antioksidan pada renal, hepar dan otak seperti *glutathione-transferase*, *glutathione-peroxidase*, *superoxide dismutase* dan *catalase*. Peningkatan signifikan pada *lipid peroksidase* ($p=0,018-0,025$) dan penurunan signifikan ($p=0,024-0,041$) pada antioksidan yang menyebabkan terjadinya perdarahan subdural, degenerasi dan kongesti pembuluh darah pada dosis 35mg/kg/hari dan terjadinya



hemoragik fokal, kongesti pembuluh darah berat, nekrosis serta hiperplasia sel pada dosis 70mg/kg/hari.¹⁷ Penelitian ini juga didukung oleh penelitian Irawati (2007) yang menyatakan bahwa mencit yang diberikan dosis 1 mg/gr berat badan aspartam selama 28 hari menunjukkan adanya kerusakan derajat tiga (kerusakan mencapai 75%-100%) pada *tubulus kontortus proximal* mencit. Kerusakan tersebut berupa *kariolisis, degenerasi hidrofik, protein crast, piknosis* dan *karioreksis*.¹³

Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok P1 dengan KP1 dan P2 dengan KP2 baik pada perubahan histopatologi *tubulus kontortus proximal* renal tikus. Hal ini disebabkan karena pemberian dosis aspartam pada kelompok perlakuan tidak berbeda dengan kelompok kontrol, hanya saja kandungan tambahan pada minuman berenergi yang kompleks yaitu tidak hanya terdapat bahan yang bersifat toksik bagi renal berupa aspartam, taurin dan kafein, tetapi juga terdapat bahan yang bersifat protektif bagi renal

seperti madu dan vitamin, sehingga kerusakan yang dihasilkan tidak berbeda signifikan. Hasil ini didukung oleh penelitian Muhartono, Rizki dan Haryani (2012) yang menyatakan bahwa adanya pengaruh signifikan $p < 0,05$ pada pemberian madu 0,0162mg/kgbb/hari terhadap kerusakan tubulus kontortus proximal yang mengalami pembengkakan sel.¹⁸

KESIMPULAN

Aspartam menimbulkan pengaruh terhadap tubulus proksimal tikus, minuman berenergi minuman berenergi yang mengandung aspartam selama 4 minggu yang menyebabkan perubahan gambaran histopatologi berupa degenerasi hidrofik pada *tubulus kontortus proximal* renal tikus jantan (*Rattus norvegicus* L.). perbedaan dosis antara ADI dan dosis melebihi ADI ternyata tidak menimbulkan perubahan derajat kerusakan.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya tentang pengaruh pemberian minuman berenergi



yang mengandung aspartam terhadap perubahan lebar ruang kapsul bowman glomerulus dan lumen tubulus kontortus proximal renal dan organ lainnya.

2. Perlu peninjauan ulang dosis ADI aspartam pada minuman energi.
3. Perlu diteliti fitofarmaka yang bersifat antioksidan yang dapat menetralkan efek toksik minuman berenergi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sasangka L. Analisis faktor-faktor yang mempengaruhi keputusan konsumen dalam pembelian minuman energi.[Skripsi].Fakultas Ekonomi:Universitas Diponegor; 2010.
2. Gimba CE, Abechi SE, Abbas NS, Gerald IU. Research Article Evaluation of caffeine , aspartame and sugar contents in energy drinks. 2014;6(8):39-43.
3. Kepala P, Pengawas B, Dan O, et al. Badan pengawas obat dan makanan republik indonesia. 2012:1-28.
4. Asif M. Low Caloric Sweeteners for Diabetes and Obesity Care and Their Clinical Inferences for Tackle the Prevalence. 2013;(5).
5. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Cmaj*. 2017;189(28):E929-E939. doi:10.1503/cmaj.161390
6. Greene E, Oman K, Leffer M. Energy drink-induced acute kidney injury. *Ann Pharmacoter*. 2014;48(10):1366-70.
7. Pranandari R. Faktor risiko gagal ginjal kronik di rsud wates kulon progo.Universitas Ahmad Dahlan. Fakultas Farmasi. Yogyakarta; 2015.
8. Gimba CE,Abechi S, Abbas S, Gerald I. Evaluation of caffeine , aspartame and sugar content



- in energy drinks. Departement of Chemistry. Journal of Chemical and Farmaceutical Research. 2014;6(8):39-43..
9. Haliem NGA El, Mohamed DS. The effect of aspartame on the histological structure of the liver and renal cortex of adult male albino rat and the possible protective effect of Pimpinella anisum oil. 2011:10-20. doi:10.1097/01.EHX.0000406589.05585.8d.
 10. Asif M. Low Caloric Sweeteners for Diabetes and Obesity Care and Their Clinical Inferences for Tackle the Prevalence. 2013;(5).
 11. Polat F, Dere E. Effect of Aspartame on Acetylcholinesterase Activity in Some of Rat Tissues Aspartamin Sıçanların Beyin, Karaci er, Böbrek ve Akci er Dokularında Asetilkolinesteraz Aktivitesi Üzerine Etkisi. 2017;45(3):321-327. doi:10.15671/HJBC.2017.172
 12. Irawati BU. Pengaruh aspartam terhadap kadar kreatinin serum dan struktur histologis ren mencit (Mus musculus L.).[Skripsi].Fakultas MIPA: Universitas Sebelas Maret; 2007.
 13. Mourad IM. Effect of aspartame on same oxidative stress parameters in liver and kidney of rats.Afr J Pharm Pharmacol.2011;5:678-682.
 14. Akande IS, Banjoko OA. Assesment of biochemical effect of “power horse” energy drink on hepatic, renal and histological functions in spraguae dawley rats. Departement of biochemistry, College of Medicine. 2011;1(3):45-56.
 15. El Haliem, Nasreen GA, Mohammed DS. The effect of aspartame on the histological structure of the liver and renal cortex of adult male albino rat and possible protective effect of pimpinella anisum oil. The Egyptian Journal of Histology. Volume 3. 2011;715-726.
 16. Oluwatosin A, Olubukola OA. Effect of long-term administration of aspartame on biochemical indices, lipid



- profile and redox status of cellular system of male rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2016;27(1):29-37.
17. Muhartono, Hanriko R, Dwita H. Efek protektif madu terhadap ginjal tikus putih yang diinduksi etanol. *Fakultas Kedokteran. Universitas Lampung*; 2012