

Pengaruh Pemberian Sakarin terhadap Aktivitas Alanine Aminotransferase Serum Mencit Diabetes Melitus yang Diinduksi Aloksan

Mhicya Utami R¹, Cimi Ilmiawati², Elmatris Sy³

Abstrak

Sakarin dijadikan pemanis alternatif pada penderita Diabetes melitus (DM) karena tidak mempengaruhi kadar glukosa darah. Keamanan sakarin mulai diperdebatkan berdasarkan temuan bahwa sakarin mengakibatkan kerusakan hepar yang ditunjukkan dengan peningkatan aktivitas *alanine aminotransferase* (ALT) serum. Tujuan penelitian ini adalah melihat pengaruh pemberian sakarin terhadap aktivitas ALT serum mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan. Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan *post-test only control group* sejak bulan Agustus sampai Oktober 2015 di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Penelitian dilakukan terhadap 20 mencit (*Mus musculus*) putih jantan diabetes melitus yang diinduksi aloksan yang dibagi menjadi empat kelompok. Kelompok kontrol diberi akuades dan kelompok perlakuan diberi sakarin dengan dosis masing masing 22,75; 45,5; dan 91 mg/kgBB secara oral selama 28 hari. Nilai aktivitas ALT diukur pada akhir penelitian dengan menggunakan alat *chemistry analyzer* dengan metode spektrofotometri. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan nilai aktivitas ALT pada semua kelompok percobaan dibandingkan dengan nilai normal ALT. Analisis statistik mendapatkan aktivitas ALT yang tidak berbeda bermakna antara kelompok percobaan ($p = 0,264$). Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian sakarin selama 28 hari tidak memberikan efek yang bermakna pada peningkatan ALT serum mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan.

Kata kunci: alanine aminotransferase, aloksan, pemanis buatan, sakarin

Abstract

*Saccharin is widely used as a sweeteners for diabetics because it does not affect blood glucose levels. The safety of saccharin recently is debated by the discovery that saccharin induced liver damage as indicated by the increased serum alanine aminotransferase (ALT) level. The objective of this study was to investigate the effect of saccharine administration towards serum ALT in alloxan-induced diabetic mice. This study was performed on August until October 2015 in Pharmacology Laboratory, Pharmacy Faculty with post-test only control group design on 20 male mice (*Mus musculus*) divided into four groups. The control group was given water while treatment groups was given saccharin by oral gavage with adjusted dose 22.75, 45.5, and 91 mg/kg of body weight, respectively, for 28 days. ALT level was measured using chemistry analyzer with spectrophotometric method. The result showed elevated ALT activity in all experimental groups compared with normal ALT level but not statistically significant ($p = 0,264$). It is concluded that the administration of saccharin for 28 days does not elicit significant effect on ALT level in alloxan-induced diabetic mice.*

Keywords: alanine aminotransferase, alloxan, artificial sweeteners, saccharin

Affiliasi penulis: 1. Prodi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang (FK Unand), 2. Bagian Farmakologi FK Unand, 3. Bagian Kimia FK Unand

Korespondensi: Mhicya Utami R, Email: mhicyr@gmail.com
Telp: 081378915943

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolisme berupa suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang karena adanya peningkatan kadar glukosa darah di atas nilai normal. Penyakit ini disebabkan oleh gangguan metabolisme glukosa akibat kekurangan insulin baik secara absolut maupun relatif.¹ Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang kompleks yang memerlukan perawatan medis terus menerus dengan strategi pengurangan risiko multifaktorial diluar kendali glikemik.²

Pada tahun 2014, diperkirakan 9% orang dewasa berusia 18 tahun keatas menderita DM di dunia. Lebih dari 80% kematian karena DM terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Seiring berjalannya waktu, diabetes melitus dapat merusak jantung, pembuluh darah, mata, ginjal dan saraf. Keseluruhan risiko kematian di antara individu dengan DM setidaknya dua kali lipat dibandingkan individu tanpa diabetes.³

Salah satu komponen penting tatalaksana DM adalah diet rendah kalori.⁴ Pemanis buatan memberikan pilihan makanan dan minuman untuk mengontrol kalori, karbohidrat, dan/atau asupan gula; membantu dalam penurunan atau pemeliharaan berat badan; bantuan dalam pengelolaan DM; membantu dalam mengendalikan karies gigi; meningkatkan kegunaan obat-obatan dan kosmetik; memberikan rasa manis pada saat kekurangan gula; dan membantu dalam penggunaan biaya yang efektif pada sumber daya yang terbatas.⁵

Salah satu jenis pemanis buatan adalah sakarin. Sakarin telah beredar di pasaran selama lebih dari 100 tahun dan merupakan pemanis buatan tertua. Pemanis bebas kalori ini 200-700 kali lebih manis dari gula. Sakarin dijadikan pemanis alternatif pada penderita DM karena tidak mempengaruhi kadar glukosa dan insulin darah.^{6,7}

Alasan keamanan sakarin mulai diperdebatkan berdasarkan temuan beberapa penelitian. Konsumsi sakarin dalam jangka panjang diketahui menyebabkan intoleransi glukosa yang diperantarai oleh perubahan pada mikrobiota komensal usus mencit. Korelasi positif yang signifikan juga ditemukan antara konsumsi sakarin dan beberapa parameter klinis sindrom metabolik terkait, termasuk peningkatan berat badan

dan rasio pinggang ke panggul; glukosa darah puasa yang lebih tinggi, kadar hemoglobin terglikosilasi (HbA1C%) dan uji toleransi glukosa, serta aktivitas *alanine aminotransferase* serum (ALT/SGPT, yang menggambarkan kerusakan hati sekunder, dalam konteks ini adalah penyakit perlemakan hati non alkoholik.⁸

Penelitian pada mencit menunjukkan bahwa konsumsi sakarin jangka panjang mengakibatkan kerusakan hepatoseluler berupa pembengkakan seluler, sitoplasma vakuolar dan nekrosis serta perubahan status antioksidan hepar.⁹ Kerusakan hepar akibat pemberian sakarin juga ditunjukkan oleh peningkatan signifikan aktivitas transaminase serum dan enzim alkalin fosfatase pada mencit normal.¹⁰

Alanine aminotransferase (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST) merupakan enzim transaminase yang berperan sebagai indikator kerusakan sel hepar.¹¹ Aktivitas ALT dianggap lebih spesifik daripada AST karena terutama terdistribusi di hati, sedangkan AST juga dilepaskan pada kerusakan miosit.¹²

Berdasarkan penelitian terdahulu bahwa sakarin berdampak terhadap kerusakan hepar pada mencit normal dan belum adanya data mengenai pengaruh sakarin pada mencit dengan DM, maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian sakarin terhadap aktivitas *alanine aminotransferase* serum pada mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan sebagai hewan model yang umum digunakan untuk percobaan diabetes melitus.

METODE

Penelitian ini adalah studi eksperimental dengan desain *posttest only control group*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Andalas dari bulan Agustus sampai Oktober 2015. Sampel penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) putih jantan yang dipilih secara acak, berumur 2-3 bulan dengan berat badan sekitar 20-30 gram. Penelitian menggunakan 6 ekor mencit tiap kelompok, dengan jumlah kelompok sebanyak 4 kelompok sehingga jumlah total mencit yang dibutuhkan sebanyak 24 ekor mencit.

Kriteria inklusi adalah mencit yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram, dalam

keadaan hiperglikemia dengan kadar glukosa darah sewaktu ≥ 100 -150mg/dL setelah diinduksi aloksan serta dalam keadaan sehat yang ditandai gerakan yang aktif. Mencit yang sakit atau mati saat proses adaptasi akan dimasukkan dalam kriteria eksklusi. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling* yaitu mencit yang memenuhi kriteria inklusi dipilih secara acak dan dimasukkan dalam kelompok perlakuan atau kontrol.

Prosedur pengumpulan data

Sebanyak dua puluh empat mencit putih jantan dengan usia 2-3 bulan dan berat badan 20 - 30 gr yang diperoleh dari penangkaran diaklimatisasi terlebih dahulu selama tujuh hari. Mencit yang sakit diganti dengan kriteria sama yang dipilih secara acak.

Mencit diletakkan di dalam kandang dan diberikan ventilasi dan pencahayaan yang cukup tanpa terkena sinar matahari langsung. Kandang dibersihkan minimal tiga kali dalam seminggu untuk menghindari kotoran dan risiko infeksi. Makanan pakan standar diberikan secara *ad libitum*. Jenis pakan yang diberikan adalah pelet.

Setelah melewati aklimatisasi selama 7 hari, mencit kemudian dibagi secara acak menjadi empat kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1 dengan sakarin dosis 22,75mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 dengan sakarin dosis 45,5 mg/kgBB dan kelompok perlakuan 3 dengan sakarin dosis 91 mg/kgBB. Mencit akan ditempatkan dalam kandang yang dibagi berdasarkan kelompok perlakuan dan diberi label masing-masing kandang.

Penelitian ini menggunakan aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB mencit secara intraperitoneal. Sediaan aloksan dalam bentuk serbuk kemudian dilarutkan dengan *aquades*.

Kadar glukosa darah mencit setelah diinduksi aloksan diukur dengan metode enzimatik menggunakan alat glukometer *Accu-Chek® Active* dengan sampel dari vena ekor mencit. Kadar gula darah sewaktu mencit termasuk hiperglikemia pada nilai 100-150 mg/dl¹³. Kadar glukosa darah yang diukur merupakan kadar glukosa darah sewaktu.

Sakarin diberikan setiap hari selama 4 minggu pada kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3. Pada penelitian ini, mencit

diberikan sakarin sesuai dengan dosis yang dianjurkan *food and drugs administration* (FDA) yang disebut dengan *acceptable daily intake* (ADI) dan variasi dosis yang dianjurkan FDA tersebut, yang kemudian dikonversikan ke dosis untuk mencit sebagai hewan coba. Dosis sakarin sesuai dengan ADI yang dikonversikan ke dosis hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 45,5 mg/kgBB mencit. Namun pada penelitian ini akan di variasikan dosis sakarin yang diberikan pada mencit dengan rincian :

- Perlakuan 1, dosis sakarin yang digunakan 0,5 kali dosis ADI yaitu 22,75 mg/kgBB mencit
- Perlakuan 2, dosis sakarin yang digunakan sesuai dengan dosis ADI yaitu 45,5 mg/kgBB mencit
- Perlakuan 3, dosis sakarin yang digunakan 2 kali dosis ADI yaitu 91 mg/kgBB mencit

Sakarin diberikan secara *gavage* oral, yaitu suatu metode untuk memasukkan suatu larutan langsung ke dalam perut mencit. Sebelumnya sakarin dilarutkan terlebih dahulu dengan *aquades*.

Perlakuan diberikan kepada mencit yang dijadikan sampel sebanyak 24 ekor, dengan 4 kelompok yang masing-masing kelompok terdapat 6 ekor mencit. Dua puluh empat (24) ekor mencit tersebut dibagi menjadi:

- Kelompok kontrol (n=6) sebagai kelompok kontrol, dengan sampel mencit (*Mus musculus*) putih jantan diabetes melitus diinduksi aloksan yang diberi *aquades*
- Kelompok perlakuan 1 (n=6) sebagai kelompok perlakuan 1, dengan sampel mencit (*Mus musculus*) putih jantan diabetes melitus diinduksi aloksan yang diberi sakarin dengan dosis 22,75 mg/kgBB mencit,
- Kelompok perlakuan 2 (n=6) sebagai kelompok perlakuan 2, dengan sampel mencit (*Mus musculus*) putih jantan diabetes melitus diinduksi aloksan yang diberi sakarin dengan dosis 45,5 mg/kgBB mencit,
- Kelompok perlakuan 3 (n=6) sebagai kelompok perlakuan 3, dengan sampel mencit (*Mus musculus*) putih jantan diabetes melitus diinduksi aloksan yang diberi sakarin dengan dosis 91 mg/kgBB mencit,

Kelompok kontrol dan perlakuan 1,2,3, mencit dijadikan diabetes dengan cara diinduksi aloksan.

Pada akhir perlakuan, yaitu pada minggu keempat, semua mencit disiapkan untuk diambil darahnya. Pengambilan darah mencit dilakukan

dengan cara desanguinasi untuk mengambil darah dari vena jugularis. Darah mencit langsung ditampung ke dalam mikrotube kira-kira 1,5-2 ml. Sampel darah mencit yang telah didapat kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 40 menit hingga didapatkan serum. Selanjutnya dilakukan pengukuran aktivitas ALT mencit dengan metode spektrofotometri berdasarkan IFCC tanpa P-5P dengan menggunakan analisator kimia Cobas C311 di Laboratorium Klinik Pramita. Setelah hasil didapatkan, dilakukan perbandingan rata-rata nilai aktivitas ALT serum mencit antara masing-masing kelompok perlakuan berdasarkan dosis sakarin yang diberikan dengan kelompok kontrol. Nilai normal aktivitas serum mencit adalah 2,1-23,8 IU/L¹⁴.

Hasil pengukuran aktivitas ALT serum mencit dicatat, ditabulasi dan dianalisis statistik secara komputerisasi. Data yang didapatkan diuji normalitasnya terlebih dahulu menggunakan metode Kolmogorov-Smirnov. Jika distribusi data bersifat normal dan varians yang sama, maka akan dilakukan uji Anova. Sedangkan data dengan variable bersifat acak dan berdistribusi kontinyu, maka digunakan uji Kruskal-Wallis. Data yang didapatkan kemudian dilakukan uji *Post-hoc* untuk melihat kelompok dengan perbedaan dengan data yang signifikan.

HASIL

Penelitian mengenai pengaruh pemberian sakarin terhadap aktivitas *Alanine aminotransferase* serum mencit (*Mus musculus*) putih jantan diabetes melitus yang diinduksi aloksan telah dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Penelitian dilaksanakan selama empat minggu (28 hari). Sampel yang digunakan pada penelitian ini berjumlah 12 sampel, masing-masing tiga dari setiap kelompok percobaan dikarenakan pada saat penelitian terdapat empat ekor mencit yang tidak bertahan hidup, masing-masing satu dari setiap kelompok percobaan yang kemudian dikeluarkan dari penelitian sehingga sisa mencit untuk penelitian yakni 20 ekor. Sampel serum yang digunakan pada penelitian ini masing-masing tiga sampel dari setiap kelompok percobaan karena terdapat dua sampel serum dari kelompok perlakuan yang sama tidak memenuhi kriteria.

Penelitian ini dibagi menjadi 4 (empat) kelompok. Kelompok kontrol (K) merupakan kelompok mencit yang diinduksi aloksan tanpa diberi sakarin. Kelompok perlakuan 1 (P1), mencit yang diinduksi aloksan dan diberi sakarin dosis 22,75 mg/kgBB peroral. Kelompok perlakuan 2 (P2), mencit yang diinduksi aloksan dan diberi sakarin dosis 45,5 mg/kgBB peroral, dan kelompok perlakuan 3 (P3), mencit yang diinduksi aloksan dan diberi sakarin dosis 91 mg/kgBB peroral.

Aktivitas ALT serum

Tabel 1. Aktivitas ALT serum mencit (*Mus musculus*) diabetes melitus yang diinduksi aloksan tanpa pemberian sakarin (kelompok kontrol)

		Nilai Aktivitas ALT (IU/L)	Rerata ± SD
Kontrol	Mencit 1	43	74.33 ± 36.896
	Mencit 2	115	
	Mencit 3	65	

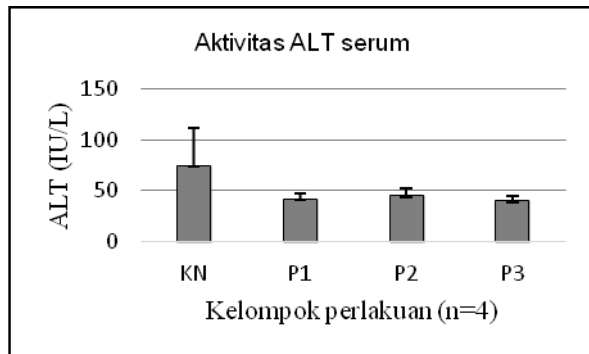
Berdasarkan Tabel 1 dapat dijelaskan bahwa rerata nilai aktivitas ALT serum mencit (*Mus musculus*) diabetes melitus yang diinduksi aloksan tanpa pemberian sakarin adalah 74.33 IU/L. Nilai ini berada di atas nilai normal aktivitas ALT pada mencit normal tanpa induksi aloksan (nilai normal aktivitas ALT serum mencit 2,1-23,8 IU/L¹⁴).

Tabel 2. Aktivitas ALT serum mencit (*Mus musculus*) diabetes melitus yang diinduksi aloksan dengan pemberian sakarin dosis 22,75mg/kgBB, 45,5 mg/kgBB dan 91 mg/kgBB mencit

	Aktivitas ALT Serum (IU/L)		
	Sakarin dosis 22,75 mg/kgBB (P1)	Sakarin dosis 45,5 mg/kgBB (P2)	Sakarin dosis 91 mg/kgBB (P3)
Mencit 1	48	43	35
Mencit 2	37	53	40
Mencit 3	41	39	45
Rerata ± SD	42.00 ± 5.568	45.00 ± 7.211	40.00 ± 5.000

Berdasarkan Tabel 2 dapat dijelaskan bahwa rerata nilai aktivitas ALT serum mencit (*Mus musculus*) diabetes melitus yang diinduksi aloksan dengan

pemberian sakarin dosis 22,75 mg/kgBB mencit adalah 42.00 IU/L, 45.00 IU/L pada pemberian dosis sakarin 45,5 mg/kgBB mencit dan 40.00 IU/L pada pemberian dosis sakarin 91 mg/kgBB mencit. Nilai ini berada diatas nilai normal aktivitas ALT pada mencit normal.



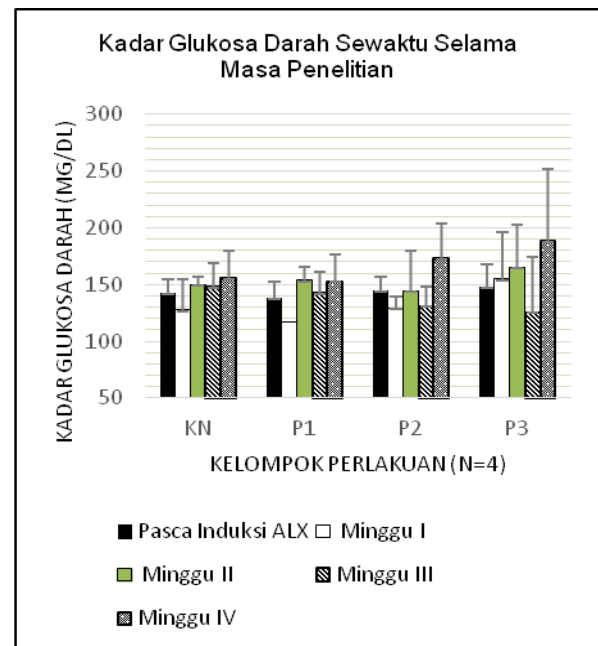
Grafik 1. Aktivitas ALT serum mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan tanpa pemberian sakarin dan pemberian sakarin dengan variasi dosis (rerata \pm SD). Kruskal-Wallis, tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0,264$). KN = kontrol negatif, P1 = sakarin 22,75mg/kgBB, P2 = sakarin 45,5 mg/kgBB, P3= sakarin 91 mg/kgBB.

Berdasarkan grafik 1 dapat dijelaskan bahwa terjadi peningkatan aktivitas ALT pada semua sampel pada setiap kelompok perlakuan dengan peningkatan aktivitas ALT tertinggi pada kelompok kontrol.

Berdasarkan hasil uji statistik Kruskal-Wallis diperoleh nilai $p = 0,264$ ($p>0,05$) terhadap nilai aktivitas ALT serum mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan pada kelompok kontrol, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

Kadar Glukosa Darah

Berdasarkan data pada Grafik 2, semua kelompok telah diinduksi aloksan sehingga kadar glukosa darah sewaktu mencit berada pada kondisi hiperglikemia eksperimental, yaitu 100-150 mg/dL.¹³ Rerata kadar glukosa darah sewaktu akhir (setelah 4 minggu) kelompok kontrol 156.0 \pm 23.3 mg/dL, P1 153.0 \pm 23.5 mg/dL, P2 173.0 \pm 31.2 mg/dL dan P3 188.3 \pm 63.8 mg/dL dengan Peningkatan kadar glukosa darah terbesar didapatkan pada kelompok perlakuan yang diberi sakarin dosis 91 mg/kgBB/hari.



Grafik 2. Kadar glukosa darah sewaktu mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan tanpa pemberian sakarin dan pemberian sakarin dengan variasi dosis (rerata \pm SD). Kruskal-Wallis, tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0,556$).

KN = kontrol negatif, P1 = sakarin 22,75mg/kgBB, P2 = sakarin 45,5 mg/kgBB, P3= sakarin 91 mg/kgBB.

Hasil analisis Kruskal-Wallis terhadap kadar glukosa darah menunjukkan nilai $p = 0,556$ ($p>0,05$) artinya pemberian sakarin tidak mempengaruhi secara bermakna terhadap kadar glukosa darah sewaktu mencit selama masa penelitian.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan terjadinya peningkatan aktivitas ALT serum pada semua kelompok perlakuan. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa sakarin menginduksi stres oksidatif pada sel hepar melalui penurunan aktivitas katalase dan *total antioxidant concentration* (TAC) plasma dan bermanifestasi berupa peningkatan aktivitas ALT plasma yang signifikan sebagai indikator kuantitatif jenis dan derajat kerusakan hepar.⁹

Aktivitas ALT mencit pada akhir penelitian mengalami peningkatan dibandingkan nilai normal ALT serum, baik pada kelompok perlakuan dengan dosis sakarin 22,75 mg/kgBB, 45,5 mg/kgBB dan 91 mg/kgBB. Tidak ditemukan perbedaan peningkatan

aktivitas ALT serum yang bermakna dan bergantung dosis antar kelompok perlakuan ($p > 0,05$). Hal ini kemungkinan terjadi karena dosis sakarin atau waktu perlakuan yang diberikan yang tidak adekuat untuk menimbulkan kerusakan hepar yang signifikan.

Hasil penelitian menunjukkan peningkatan aktivitas ALT sebesar 1-3 kali lipat nilai normal (derajat ringan) pada kelompok perlakuan yang diberikan sakarin dengan dosis yang bervariasi. Peningkatan aktivitas ALT serum derajat ringan biasanya tampak pada perlemakan hati, sirosis, steatohepatitis non alkoholik (NASH) dan toksisitas obat.¹⁵

Penelitian terdahulu pada tikus tanpa induksi aloksan yang diberikan sakarin 35 mg/kgBB perhari selama 35 hari menunjukkan peningkatan aktivitas ALT yang signifikan. Dosis ini merupakan 70% dari dosis sakarin yang dapat menginduksi kerusakan DNA dan setara dengan tujuh kali lipat dosis ADI pada manusia, yang berada dibawah kadar LD50 (17,5 g/KgBB secara oral) untuk mencit dan tikus.¹⁰

Penelitian terdahulu menggunakan tikus normal (tanpa induksi aloksan) berusia tujuh minggu yang diberikan pemanis buatan sakarin selama delapan minggu dengan dosis sakarin 25 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB tikus menunjukkan peningkatan ALT serum yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol, tetapi tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna atau bergantung dosis dari peningkatan aktivitas ALT serum diantara kelompok perlakuan sakarin. Ada ditemukan peningkatan kadar ALP yang bergantung dosis pada kelompok perlakuan dengan sakarin.⁹ Berbeda dengan temuan lain pada tikus berusia 5 minggu yang diberikan perlakuan sakarin dengan dosis 10 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB selama 30 hari tanpa diinduksi aloksan, menunjukkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas ALT pada kelompok perlakuan yang diberikan sakarin, baik dosis rendah maupun dosis tinggi jika dibandingkan dengan kontrol dimana peningkatan aktivitas ALT tertinggi ditemukan pada kelompok perlakuan yang diberikan sakarin dosis tinggi (500 mg/kgBB).¹⁶

Peningkatan aktivitas ALT yang ditemukan pada kelompok mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan yang selama masa penelitian hanya diberikan aquades (kelompok kontrol) kemungkinan disebabkan

oleh perjalanan penyakit diabetes melitus yang berlanjut pada kerusakan hepar. Pada kelompok kontrol didapatkan peningkatan aktivitas ALT derajat ringan sampai sedang yang biasanya disebabkan oleh perlemakan hati, sirosis, steatohepatitis non alkoholik, toksisitas obat dan hepatitis.¹⁵

Kerusakan hepar pada diabetes melitus dapat disebabkan oleh glikogenosis hepar. Glikogenosis hepar merupakan mekanisme dekomensasi pada hati terbentuk pada periode ketosis atau kontrol DM yang buruk, yang membutuhkan peningkatan jumlah insulin. Glikogenosis hepar merupakan respon hati terhadap kendali glikemik yang buruk pada penderita DM tipe 1. Akumulasi glikogen hepar berhubungan dengan hipoglikemia berulang dan pemulihan akut dari ketoasidosis diabetik.¹⁷

Penelitian mengenai pengaruh induksi diabetes melitus dengan aloksan menunjukkan bahwa didapatkan perubahan biokimia darah dan perubahan morfologi serta lesi ultrastruktural hepar pada tikus yang diinduksi DM tipe 1 dengan pemberian aloksan secara intravena, yang sangat menyerupai penyakit hepar kronik pada manusia. Perubahan hepar yang terjadi bervariasi mulai dari degenerasi sel-sel hepar hingga steatohepatitis dan fibrosis periportal. Namun, masih belum jelas perubahan histopatologi hepar pada diabetes melitus yang diinduksi aloksan pada tikus disebabkan oleh efek toksik langsung aloksan atau dikarenakan keadaan diabetes melitus. Patut diperhatikan bahwa beberapa lesi hepar yang disebabkan efek toksik aloksan saat fase akut dan subakut paska pemberian aloksan juga didapatkan pada fase kronik dari induksi diabetes melitus, yang menunjukkan bahwa lesi hepar yang terjadi kemungkinan disebabkan oleh efek terpisah dari aloksan atau hiperglikemia kronik dan efek kombinasi dari faktor faktor tersebut.¹⁸

Penyakit hepar seringkali digambarkan dengan abnormalitas biokimia dari satu dari dua sistem hepatik atau fungsi hepar yang berbeda. Walaupun pemeriksaan yang mengukur aktivitas enzim hepar pada umumnya merujuk pada pemeriksaan fungsi hepar, pemeriksaan ini biasanya menggambarkan integritas hepatosit¹⁹. *Alanine aminotransferase* adalah enzim yang terutama terkumpul pada sitosol hepatosit.

Ketika terjadi kerusakan hepar, ALT akan keluar dari sel hepatosit yang rusak dan menyebabkan elevasi aktivitas ALT serum yang signifikan.²⁰

Berdasarkan percobaan yang telah dilakukan, peningkatan aktivitas ALT serum didapatkan lebih tinggi pada kelompok mencit diabetes melitus tanpa paparan sakarin selama 4 minggu (kelompok kontrol) walaupun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik. Hal ini berkebalikan dengan teori yang menyatakan paparan kronis sakarin mengakibatkan kerusakan fungsi hepar yang bergantung dosis. Perbedaan peningkatan aktivitas ALT serum yang tidak bermakna dari semua kelompok percobaan salah satunya dapat disebabkan karena kemungkinan dosis sakarin yang diberikan tidak cukup untuk menimbulkan kerusakan hepar yang lebih berat pada hepar mencit diabetes melitus karena induksi aloksan, sehingga sulit dibedakan peningkatan aktivitas ALT yang terjadi diakibatkan oleh efek toksik aloksan terhadap hepar, keadaan hiperglikemia yang ditimbulkan aloksan, atau pengaruh dari sakarin.

Peningkatan aktivitas ALT serum pada kelompok perlakuan yang diberi paparan sakarin menunjukkan aktivitas yang lebih rendah jika dibandingkan kelompok kontrol. Peningkatan ringan aktivitas ALT tersebut secara teoritis juga dapat disebabkan oleh sirosis hepar. Peningkatan aktivitas ALT pada keadaan sirosis hepar lebih rendah dan dapat berada pada nilai normal jika dibandingkan pada penyakit hepar kronis lain seperti perlemakan hati.¹⁹

Sirosis hepar merupakan keadaan terjadinya perubahan histologi nodul regeneratif yang dikelilingi serat fibrotik sebagai respon dari kerusakan hepar kronis. Fibrosis diartikan sebagai penggantian jaringan yang rusak menjadi jaringan parut kolagen.²¹ Fibrosis atau jaringan parut pada hepar merupakan respon penyembuhan yang menggunakan jaringan sel dan mediator untuk mengenkapsulasi kerusakan sel. Sirosis yang merupakan tahap akhir dari fibrosis tidak hanya berupa jaringan parut, tetapi juga distorsi parenkim hepar terkait formasi nodul dan septum, perubahan aliran darah dan risiko gagal hepar.²² Perlu diperhatikan bahwa ALT merupakan enzim yang terutama berakumulasi di sitosol hepatosit yang akan

dilepaskan ke sirkulasi bila terjadi kerusakan hepar.²⁰ Aminotransferase juga merupakan enzim yang menggambarkan integritas hepatosit¹⁹.

Derajat kerusakan histopatologi hepar juga bergantung pada lamanya diabetes; derajat keparahan meningkat seiring dengan lamanya DM, terutama dengan hiperglikemia yang tidak terkontrol. Evolusi degenerasi perlemakan hepar menjadi steatohepatitis dan fibrosis bergantung pada pajanan kronik sel hepar terhadap glukosa darah dengan konsentrasi yang tinggi.¹⁸ Berdasarkan analisis kadar glukosa darah mencit selama penelitian, kelompok percobaan yang terpapar sakarin menunjukkan kadar glukosa darah yang lebih tinggi dibandingkan kontrol dengan peningkatan kadar glukosa tertinggi terjadi pada kelompok perlakuan dengan dosis dua kali lipat ADI, yaitu 91 mg/kgBB mencit. Sakarin dapat menyebabkan intoleransi glukosa yang diperantarai oleh perubahan mikrobiota usus mencit yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah.⁸

Berdasarkan percobaan yang telah dilakukan, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik dari peningkatan aktivitas ALT serum pada semua kelompok percobaan. Peningkatan aktivitas ALT serum yang lebih tinggi pada kelompok mencit diabetes melitus tanpa paparan sakarin dapat disebabkan oleh beberapa kemungkinan; efek aloksan yang menyebabkan perubahan ultrastruktural hepar, dosis sakarin yang diberikan tidak cukup untuk menimbulkan kerusakan hepar yang lebih berat pada hepar mencit diabetes melitus karena induksi aloksan, keadaan hiperglikemia yang disebabkan aloksan, atau kombinasi efek aloksan dan sakarin pada kelompok perlakuan yang pada akhirnya menyebabkan penurunan integritas hepatosit sehingga didapatkan peningkatan aktivitas ALT yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol.

SIMPULAN

Pemberian sakarin tidak memiliki pengaruh yang bermakna terhadap aktivitas alanin aminotransferase serum mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar (Riskesdas). Laporan hasil riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013.hlm.87-90.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care*. 2015;38:1-93.
3. World Health Organization (WHO). Diabetes. Media centre. 2015 (diunduh 23 Juni 2015). Tersedia dari: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
4. Evert AB, Riddell MC. Lifestyle intervention nutrition therapy and physical activity. *Med Clin*. 2015;99:69-85.
5. Bakal AI, Nabors LO. Saccharin. Dalam: Nabors LO. *Alternative Sweeteners*. 4th Edition. CRC Press. 2012.hlm.151-8.
6. Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Non-nutritive sweeteners: Review and update. *Nutrition*. 2013; 29:1293-9.
7. Rajagopalan P, Joy TSR. Saccharin-cyclodextrin complexes-synthesis and characterization. *International Journal of Agricultural and Food Science*. 2013;3(4):142-7.
8. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, *et al*. Artificial sweeteners include glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014;000:1-17.
9. Alkafafy MES, Ibrahim ZS, Ahmed MM, El-Shazly SA. Impact of aspartame and saccharin on the rat liver: biochemical, molecular, and histological approach. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2015:1-9.
10. Abdelaziz I, Ashour AERA . Effect of saccharin on albino rat's blood incides and the therapeutic action of vitamins C and E. *Human and Experimental Toxicology*. 2011;30(2):129-37.
11. Pratt DS. Evaluation of liver function. Dalam: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. USA: McGraw-Hill's Access Medicine. 2008. Chapter 296.
12. Ozer J, Ratner M, Shaw M, Bailey W, Schomaker S. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology*. 2008;245:194-205.
13. Ayala JE, Samuel VT, Morton GJ, Obici S, Croniger CM, Shulman GI, *et al*. Standard operating procedures for describing and performing metabolic test of glucose homeostasis in mice. *Disease Models & Mechanisms*. 2010;3(9-10): 525-34.
14. Mangkoewidjojo S, Smith JB. *Pemeliharaan, pembiakan dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis*. Jakarta: UI press; 1988.hlm.10-8.
15. Thapa BR, Walia A. Liver function test and their interpretation. *Indian Journal of Pediatrics*. 2007. 74:663-71.
16. Amin KA, AIMuzafar HM. Alterations in lipid profile, oxidative stress and hepatic function in rat fed with saccharin and methyl-salicylates. *International Journal of Clinical Experimental Med*. 2015;8(4): 6133-44.
17. Abaci A, Bekem O, Unuvar T, Ozer E, Bober E, Arslan N, *et al*. Hepatic glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complication*. 2008;22: 325-8.
18. Lucchesi AN, Cassettari LL, Spadella CT. Alloxan-induced diabetes causes morphological and ultrastructural changes in rat liver that resemble the natural history of chronic fatty liver disease in humans. *Journal of Diabetes Research*. 2015:1-11.
19. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Canadian Medical Association or its licensors*. 2005;172(3):367-79.
20. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase- old biomarker and new concept: a review. *International Journal of Medical Sciences*. 2014;11: 925-35.
21. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
22. Friedman SL. Mechanisms of hepatics fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008; 134 (6): 1655-69.