

# PENGARUH NATRIUM SIKLAMAT TERHADAP HISTOPATOLOGI ORGAN MENCIT (*Mus musculus*) DAN SUMBANGSIHNYA PADA MATERI STRUKTUR DAN FUNGSI JARINGAN HEWAN DI SMA/MA

Ummi Hiras Habisukan<sup>1) a)</sup>

<sup>a)</sup> *ummihirash@gmail.com Telp: +6282182723209*

## ABSTRACT

Sweeteners are one of the components which are often added to foodstuffs. Synthetic sweeteners are widely used in the society is sodium cyclamate. The purpose of this study was to determine the sodium cyclamate on the histological structure of the glomerulus of mice (*Mus musculus*). This research used 12 male mice (*Mus musculus*) with Completely Randomized Design (CRD) so there are 4 groups (control, P1: 0,55 mg/grbb, p2: 1,1 mg/grbb, and p3: 1,65 mg/grbb) with 3 replications for 24 days. Parameters observed were edema and comparison of area glomerulus with Bowman capsule. The result showed that sodium cyclamate had effect to edema and tended to area glomerulus with Bowman capsule comparization. Based on the research could be concluded that sodium cyclamate had effect to renal histopathology. This research will be used as media in learning process.

*Keywords: Sodium cyclamate, glomerulus, edema, area of the glomerulus*

## ABSTRAK

Pemanis merupakan salah satu komponen yang sering ditambahkan dalam bahan makanan. Pemanis buatan yang banyak beredar dimasyarakat adalah natrium siklamat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh natrium siklamat terhadap struktur histologi glomerulus mencit (*Mus musculus*). Penelitian ini menggunakan 12 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) terdiri dari 4 kelompok (Kontrol, P1: 0,55 mg/grbb, P2: 1,1 mg/grbb, dan P3: 1,65 mg/grbb) dengan 3 kali ulangan selama 24 hari. Parameter yang diamati ialah edema dan perbandingan luas area glomerulus dengan kapsula bowman. Hasil penelitian menunjukkan bahwa natrium siklamat berpengaruh terhadap edema dan perbandingan luas area glomerulus dengan kapsula bowman. Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan natrium siklamat berpengaruh terhadap histopatologi ginjal. Penelitian ini akan digunakan sebagai media dalam proses pembelajaran.

*Kata kunci: natrium siklamat, glomerulus, edema, luas area glomerulus*

## PENDAHULUAN

Pembelajaran sains merupakan proses pembelajaran berbasis riset yang memiliki peran yang cukup penting dalam upaya pengembangan kualitas siswa di era global. Proses pembelajaran sains pada era global bertujuan untuk menyiapkan dan menjadikan peserta didik memiliki berbagai keterampilan dan kecakapan baik itu berpikir kreatif, inovatif, kritis, pemecahan masalah, komunikasi, kolaborasi maupun kepemimpinan. Dalam prosesnya, pembelajaran sains tidak hanya menghasilkan produk, tetapi juga sikap ilmiah yang merupakan hasil dari

pembelajaran berbasis riset (Rustaman, 2005).

Proses pembelajaran sains sangat cocok diterapkan dalam materi Biologi. Salah satunya yaitu materi biologi yang membahas tentang kesehatan ataupun fungsi organ/system dalam tubuh. Bahan ajar biologi mengenai sistem organ berkaitan dengan sistem tubuh. Beberapa hal yang dapat mempengaruhi sistem kerja pada tubuh yaitu bahan tambahan pada

makanan seperti pewarna, pengawet, antioksidan, pemantap rasa dan pemanis buatan (Cahyadi, 2009). Efek samping penggunaan bahan tambahan pangan (BTP) berlebih untuk jangka pendek adalah sakit perut, diare, demam, sakit kepala, mual, dan muntah-muntah sedangkan pada jangka panjang dapat menyebabkan kanker, tumor, gangguan saraf, gangguan fungsi hati, iritasi lambung, dan perubahan fungsi sel (Saparianto & Hidayati, 2006).

Natrium siklamat merupakan pemanis buatan yang paling sering digunakan oleh masyarakat dan mempunyai tingkat kemanisan 30-80 kali lebih manis dari gula murni. Natrium siklamat sangat disukai karena rasanya yang murni tanpa cita rasa tambahan (tanpa rasa pahit) (Cahyadi, 2009). Selain mempunyai rasa yang lebih manis dibandingkan gula, natrium siklamata juga memiliki harga yang jauh lebih murah dibandingkan dengan gula biasa, itulah yang menyebabkan penggunaan natrium siklamat sering digunakan pada Jajanan Anak Sekolah. Berdasarkan penelitian Wariyah & Sri (2013), terdapat 8% Pangan Jajanan Anak Sekolah (PJAS) di wilayah Kabupaten Kulon Progo (DIY) mengandung pemanis buatan dan 4% mengandung pengawet boraks dan formalin.

Konsumsi natrium siklamat yang berlebihan membahayakan kesehatan, yaitu dapat menyebabkan tumor paru, hati, limfa, kanker (mata, otak, bibir, rongga mulut, saluran pernafasan, payudara, saluran cerna, ovarium, servix uteri, prostat, kulit, jaringan lunak, tulang, tulang rawan dan darah) (Badan Penelitian dan Pengembangan 2011). Selain itu, konsumsi berlebihan juga menyebabkan kanker kemih (Nurlaila, Nurhayati, & Neni, 2017; Thamrin, 2014). Oleh sebab itu, beberapa negara mengeluarkan peraturan secara ketat atau bahkan melarang. Amerika Serikat, Kanada, Inggris telah melarang penggunaan siklamat dengan alasan keamanan bagi konsumen sejak tahun 1970 karena hasil metabolisme natrium siklamat yaitu berupa siklohexamin bersifat karsinogenik (Cahyadi, 2009). Di Indonesia, penggunaan natrium siklamat tidak dilarang dan penjualannya belum memiliki aturan yang jelas.

Penggunaan natrium siklamat di Indonesia sebagai bahan pemanis buatan, baik jenis maupun jumlahnya diatur dengan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 722/MenKes/Per/IX/88 dan Permenkes RI no.208/MenKes/Per/IV/85 tentang pemanis buatan. Batas penggunaan pemanis buatan ini berbeda-beda untuk setiap jenis produk makanan (Cahyadi, 2009). Penggunaan natrium siklamat dianggap aman jika tidak melebihi batasan atau dosis yang telah ditetapkan oleh pemerintah. Menurut ketentuan FAO/WHO dosis aman untuk manusia adalah 11 mg/kg berat badan (Aisyah, Listyawati, & Widiyani, 2003) Terkait penggunaan natrium siklamat telah dilakukan beberapa penelitian mengenai dampak yang ditimbulkannya.

Mencit (*Mus musculus*) adalah hewan kelas Mamalia yang paling sering digunakan dalam sebuah penelitian karena, dirasa dapat mewakili hewan dari kelompok Mamalia, dan kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah, serta ekskresi menyerupai manusia (Wolfenshon & Lloyd, 2013). Banyak penelitian menggunakan hewan pengerat untuk mengidentifikasi dampak bahan kimia terhadap manusia (Cohen, 1998). Oleh sebab itu, penelitian ini akan dilakukan untuuk mengetahui dampak natrium siklamat terhadap organ dalam tubuh terutama pada bagian ginjal, paru-paru, dan ginjal dengan menggunakan mencit sebagai hewan percobaan.

Ginjal adalah organ ekskresi pada vertebrata yang berbentuk mirip kacang. Ginjal berfungsi menyaring kotoran dari darah dan membuangnya bersama dengan air dalam bentuk urin. Ekskresi zat kimia di ginjal dapat mempengaruhi fungsi ginjal. Kerusakan pada ginjal membuat sampah metabolisme dan air tidak dapat lagi dikeluarkan. Dalam kadar tertentu, sampah tersebut dapat meracuni tubuh, kemudian menimbulkan kerusakan jaringan bahkan kematian (Riwayati, Hartati, & Purwanto, 2014).

Alveolus merupakan sebuah kantong kecil yang terdapat di paru-paru yang berperan dalam pertukaran O<sub>2</sub> dan CO<sub>2</sub>.dindingnya terdiri dari jaringan ikat

longgar, sel epitel, sel endotel, sel magna dan sel makrofag (sel debu). Alveolus dapat mengalami kerusakan apabila apabila susunan dan fungsinya tidak normal, misalnya robek akibat batuk berat ataupun rokok. Apabila alveolus mengalami kerusakan maka akan mengganggu sistem pernapasan. Kondisi demikian menyebabkan berkurangnya luas permukaan paru-paru untuk pertukaran udara (Irianto, 2013). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Purnamasari (2013), alveolus dapat mengalami kerusakan apabila terpapar merkuri. Kerusakan ini dapat menyebabkan terjadinya pelepasan sel-sel endotelium, lumen alveolus membesar dan hubungan antar alveolus merenggang.

Hati merupakan salah satu organ vital yang memiliki peranan penting dalam metabolisme melalui sifat beberapa system enzim yang terlibat dalam transformasi biokimia yang tersusun oleh komponen utama yakni hepatosit. Hepatosit merupakan sel utama yang bertanggung jawab terhadap peran sentral hati dalam metabolisme. Dalam hati sel hepatosit terdapat 80% dari total sel yang terdapat di dalam hati. Pada struktur hati terdapat lubang yang merupakan pembuluh darah kapiler yang disebut sinusoid, dinding sinusoid mengandung sel fagosit yang disebut sel kupfer yang bertugas memfagositosis dan menghancurkan partikel pada bakteri dalam sel mati. Selain itu, ada pula sel lain yang dapat ditemukan dalam hati normal yaitu sel darah, sel epithelium, limfosit, fibroblast, dan hepatic stellate cells (Hudgson, 2004). Apabila terjadi kerusakan dapat berdampak pada struktur dan fungsi hati. Kerusakan yang timbul adalah disebabkan oleh obat-obatan dan zat kimia lainnya yang dikonsumsi oleh seseorang. Zat kimia yang paling sering dikonsumsi adalah dalam bentuk pemanis buatan.

Natrium siklamat diduga dapat mempengaruhi organ dalam tubuh, seperti paru-paru, hati, dan ginjal. Oleh sebab itu, peneliti melakukan penelitian tentang pengaruh natrium siklamat terhadap histopatologi organ mencit (*Mus musculus*). Setelah diketahui dampak pengaruh natrium siklamat terhadap jaringan maka diperoleh data dan informasinya. Hasil penelitian ini

dapat dijadikan sebagai informasi tambahan berupa poster pada Pembelajaran Biologi SMA/MA kelas XI semester I materi struktur dan fungsi jaringan hewan

## METODOLOGI PENELITIAN

### 1. Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April 2018 sampai dengan juni 2018, bertempat dilaboratorium Biologi Universitas Islam Negeri (UIN) Raden Fatah Palembang, *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya (UNSRI) Palembang dan Dyatnitalis Laboratorium Morfologi dan Anatomi Palembang.

### 2. Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan ialah seperangkat alat bedah, mencit (*Mus musculus*), *Buffer Netral Formalin* (BNF), natrium klorida (NaCl) 09%, natrium siklamat, sonde, aquades, neraca analitik.

### 3. Cara kerja

Penelitian ini menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari tiga kelompok perlakuan dan satu kelompok kontrol dengan 3 kali ulangan, 12 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan diadaptasikan selama 2 hari di *Animal House*. Setelah itu mencit (*Mus musculus*) dibagi menjadi empat kelompok dengan rincian dosis sebagai berikut:

- Kelompok kontrol (K) diberikan aquades
- Kelompok perlakuan 1 (P1) diberi natrium siklamat dengan dosis sebanyak 0,55 mg/grBB setiap hari selama 24 hari secara oral.
- Kelompok perlakuan 2 (P2) diberi natrium siklamat dengan dosis sebanyak 1,1 mg/grBB setiap hari selama 24 hari secara oral.

- d. Kelompok perlakuan 3 (P3) diberi natrium siklambat dengan dosis sebanyak 1,65 mg/grBB setiap hari selama 24 hari secara oral.

Pembuatan preparat menggunakan metode parafin dengan pewarnaan *Hematoxylin-eosin* (HE). Pengamatan preparat: Preparat ginjal bagian glomerulus diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya yang difasilitasi dengan optilab. Parameter diamati dengan menggunakan aplikasi

image raster 3. Pengamatan dilakukan pada histopatologi paru-paru, hati dan ginjal.

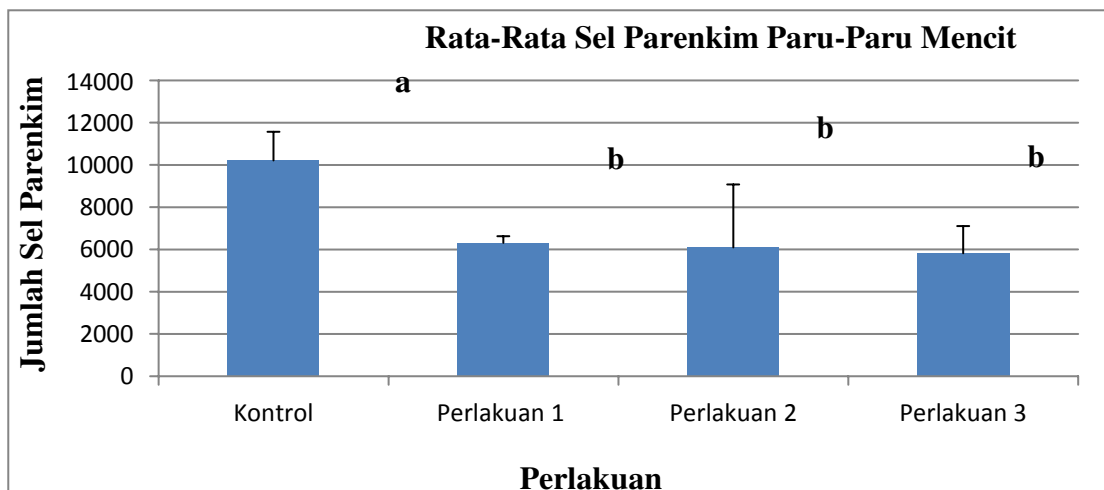
Analisis data: data yang diperoleh diolah dengan menggunakan *Microsoft Office Excel 2016*. Menggunakan uji *One Way Analysis of variance* (ANOVA) dan dilakukan uji lanjut Duncan. Analisis data secara statistik dilakukan dengan menggunakan program *SPSS (International Busines Mechiness Corporation, Amerika Serikat)*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### HASIL

#### a. Histopatologi Paru-Paru

Hasil pengamatan dalam penelitian ini terlihat adanya pengaruh natrium siklambat terhadap jumlah sel parenkim paru-paru menciit. Hasil penelitian memperlihatkan adanya perbedaan rata-rata jumlah sel parenkim pada tiap perlakuan yang dapat dilihat pada Gambar 1 berikut ini.



Gambar 1. Rata-rata Sel Parenkim Paru-Paru (Alveolus) Menciit yang diberi Perlakuan Natrium Siklambat

Gambar 1 memperlihatkan penurunan rata-rata jumlah sel parenkim paru-paru menciit. Penurunan ini menunjukkan bahwa natrium siklambat memiliki pengaruh dalam menghentikan produksi sel parenkim paru-paru. Berdasarkan perubahan yang terjadi, dilakukan analisis One Way Anova yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji *One Way Anova* Sel Parenkim Paru-Paru (Alveolus Menciit yang diberi Perlakuan Natrium Siklambat)

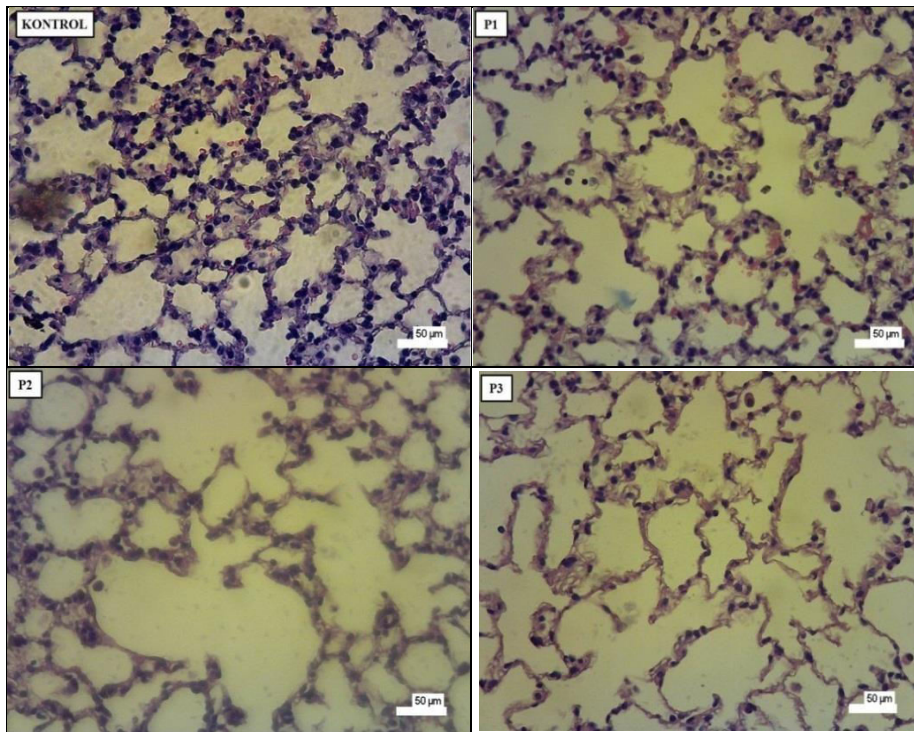
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3.887E	3	1.296E	4.14	.04
Within Groups	2.501E	8	3125707.93		
Total	6.387E	11			

Hasil analisis One Way Anova (Tabel 1) memperlihatkan bahwa natrium siklambat berpengaruh nyata ( $\text{sig} < 0,05$ ) terhadap jumlah sel parenkim paru. Oleh karena itu, untuk melihat pengaruh antarperlakuan dilakukan uji lanjut yang dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2. Hasil Uji Lanjut Sel Parenkim Paru-Paru (Alveolus) Mencit yang diberi Perlakuan Natrium Siklamat**

Uji Lanjut	Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
			1	2
Duncan <sup>a</sup>	p3	3	5.8184E	
	p2	3	6.0955E	
	p1	3	6.3151E	
	Kontrol	3		1.0213E
	Sig.			.75

Hasil analisis Uji Duncan (Tabel 2) memperlihatkan bahwa natrium siklamat dengan dosis yang berbeda di tiap perlakuan sangat nyata menyebabkan berkurangnya sel parenkim paru-paru mencit (*Mus musculus*).



**Gambar 2. Gambaran Mikroskopis Sel Parenkim Paru-Paru Mencit (*Musmusculus*) Pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* Perbesaran 40X.**

Hasil pengamatan dalam penelitian ini terlihat adanya pengaruh natrium siklamat terhadap luas alveolus mencit. Hasil penelitian memperlihatkan adanya perbedaan rata-rata luas alveolus mencit pada tiap perlakuan yang dapat dilihat pada tabel 3 berikut ini.

**Tabel 3. Hasil Uji One Way Anova Luas Alveolus Mencit yang diberi Perlakuan Natrium Siklamat**

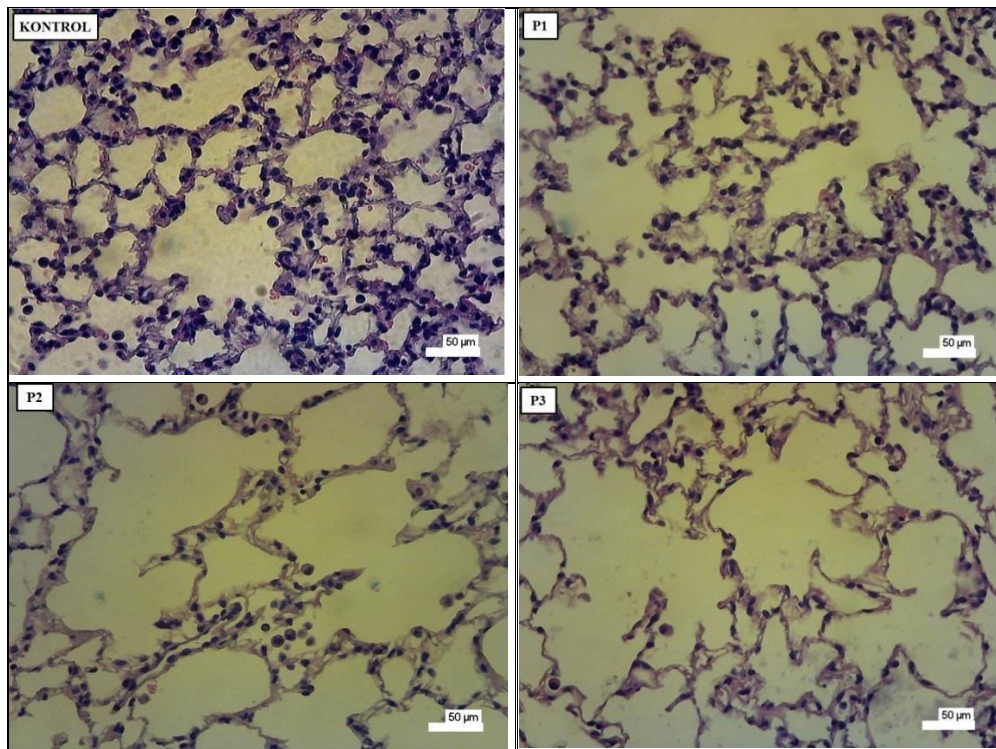
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.00	3	.00	4.41	.04
Within Groups	.00	8	.00		
Total	.01	11			

Hasil analisis One Way Anova (Tabel 3) memperlihatkan bahwa natrium siklamat berpengaruh nyata ( $\text{sig} < 0,05$ ) terhadap luas alveolus mencit. Oleh karena itu, untuk melihat pengaruh antarperlakuan dilakukan uji lanjut yang dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4. Hasil Uji Lanjut Luas Alveolus Mencit Mencit yang diberi Perlakuan Natrium Siklamat**

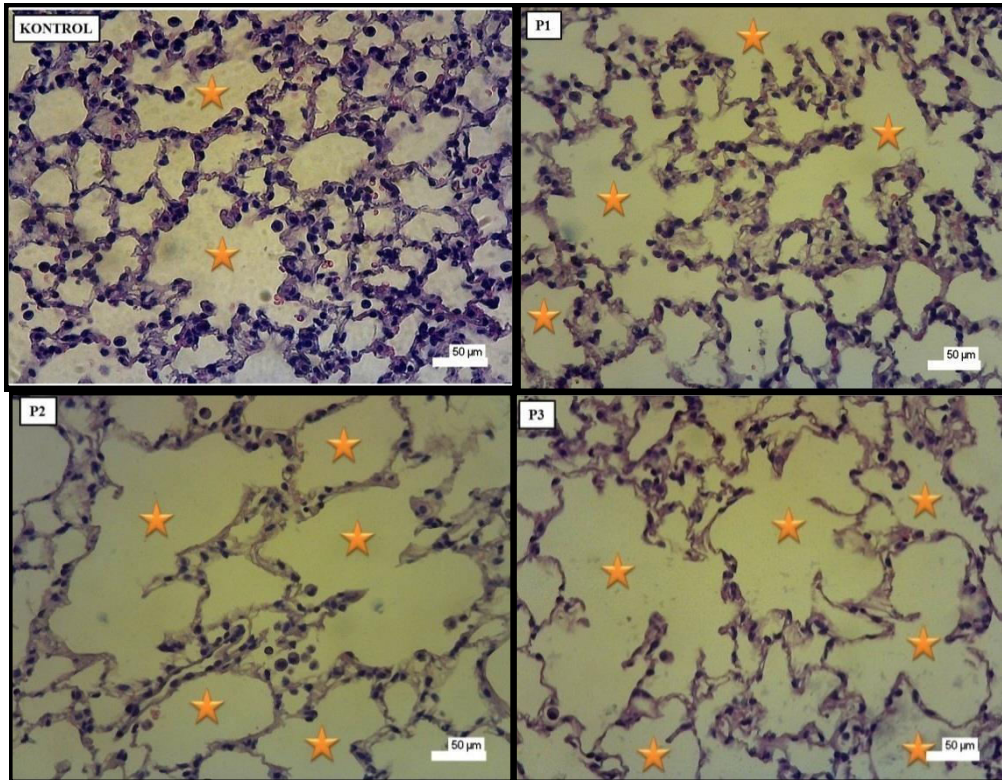
Uji Lanjut	Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
			1	2
Duncan <sup>a</sup>	kontrol	3	.0543	
	p1	3	.0890	.0890
	p2	3		.1090
	p3	3		.1100
	Sig.		.08	.28

Hasil analisis Uji Duncan (Tabel 4) memperlihatkan bahwa natrium siklamat dengan dosis yang berbeda di tiap perlakuan sangat nyata menyebabkan pelebaran pada alveolus mencit (*Mus musculus*).

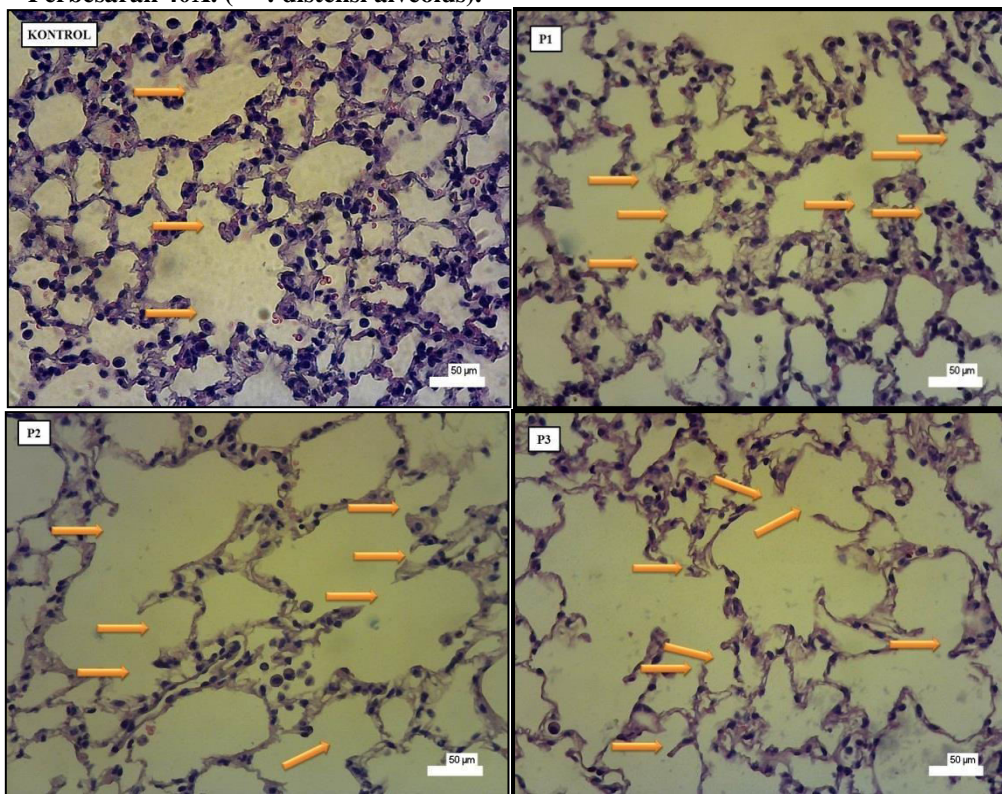


**Gambar 4. Gambaran Mikroskopis Luas Alveolus Paru-Paru Mencit (*Mus musculus*) Pewarnaan Hematoxylin-Eosin Perbesaran 40X.**

Alveolus pada semua spesies dapat mengalami emfisema. Emfisema adalah kondisi dimana alveolus secara bertahap hancur, membuat napas menjadi lebih pendek. Emfisema dapat ditandai dengan adanya distensi dan destruksi septum alveolus yang dapat dilihat pada Gambar 5 dan Gambar 6.



Gambar 5. Gambaran Mikroskopis Distensi Alveolus Mencit (*Mus musculus*) Pewarnaan Hematoxylin-Eosin Perbesaran 40X. (★ : distensi alveolus).



Gambar 6. Gambaran Mikroskopis Destruksi Septum Alveolus Mencit (*Mus musculus*) Pewarnaan Hematoxylin-Eosin Perbesaran 40X. (➡ : destruksi septum alveolus).

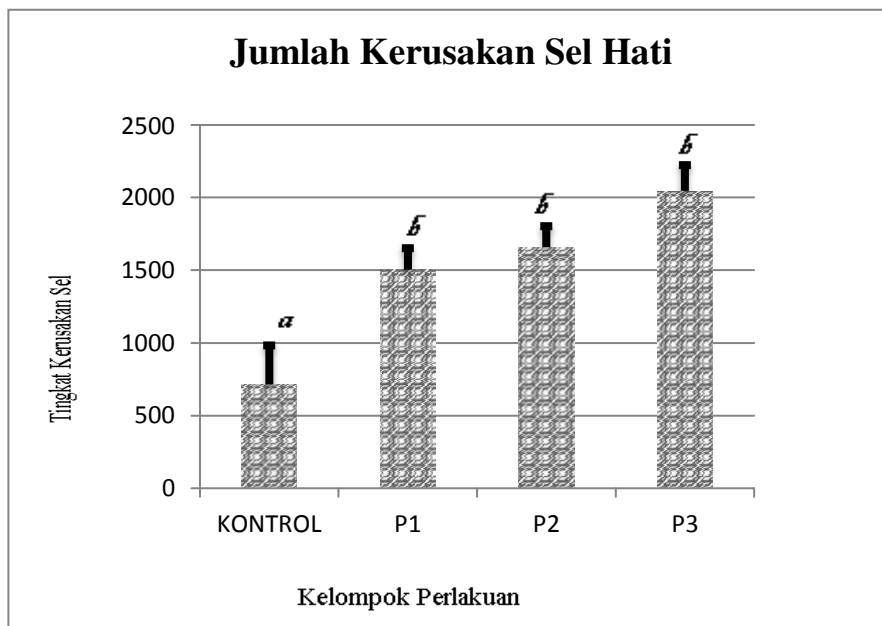
**b. Histopatologi Hati**

Pada penelitian yang telah dilakukan jumlah rata-rata sel hati yang rusak mengalami peningkatan. Hal ini dapat dilihat pada tabel 4.1 berikut.

Tabel 5 Rata-rata jumlah sel yang rusak

No	Perlakuan	Jumlah rata-rata (sel/mm <sup>2</sup> )			X̄ sel/mm <sup>2</sup>
		a	b	c	
1	Kontrol	810.34	788.79	1262.93	954.02
2	P1	1366.37	1487.06	1659.48	1504.30
3	P2	1556.03	1823.27	1599.13	1659.47
4	P3	1857.75	2068.96	2211.20	2045.97

Tabel 5 di atas memperlihatkan perbedaan kerusakan sel hati, Kerusakan terendah dengan jumlah 954.02 sel/mm<sup>2</sup> dengan perlakuan kontrol, dan meningkat mencapai 2045.97 sel/mm<sup>2</sup> setelah diberi perlakuan natrium siklamat. Peningkatan jumlah rata-rata dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 7 Rata-rata peningkatan jumlah sel yang rusak

Tabel 6 Uji One way Anova

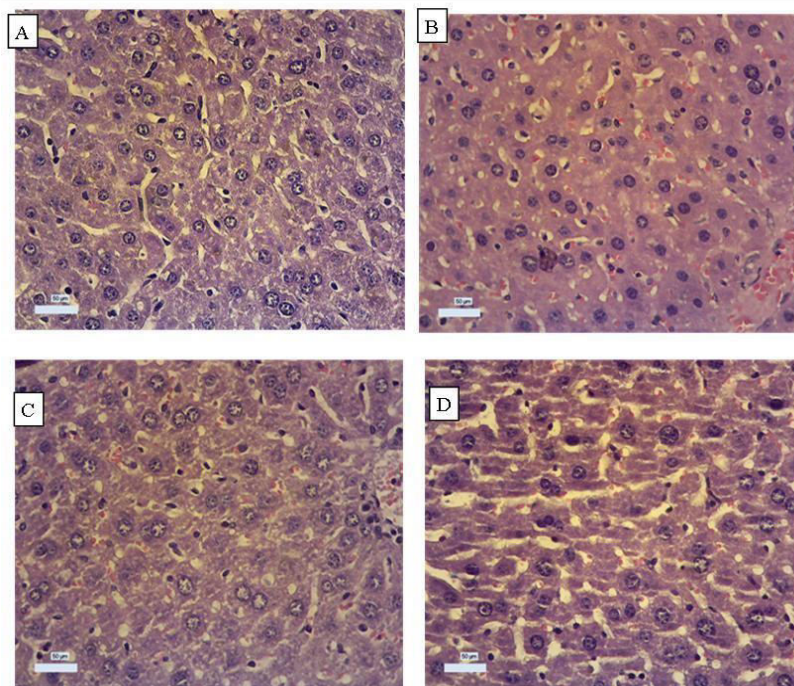
ANOVA					
Ulangan	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1844770.722	3	614923.574	16.893	.001
Within Groups	291200.469	8	36400.059		
Total	2135971.191	11			



Pada tabel 6 memperlihatkan bahwa Sig. .001,  $\alpha = .05$ , yang berarti menunjukkan data tersebut berbeda nyata. Kemudian dilakukan uji lanjut Duncan, dapat dilihat pada tabel 4.3

**Tabel 7 Uji Duncan**

Duncan	Perlakuan	N	Ulangan	
			Subset for Alpha=0.01	
			1	2
	Kontrol	3	954.02	
	P1	3		1504.30
	P2	3		1659.48
	P3	3		2045.97
	Sig.		1.000	.010



**Gambar 8** Gambar histologi hati mencit perbesaran 400. Perlakuan kontrol (a), perlakuan 1 dosis minimum (b), perlakuan 2 dosis optimum (c) dan perlakuan 3 dosis maksimum (d)

Kerusakan bertambah seiring peningkatan dosis perlakuan dengan natrium siklamat. Gambar 4.2 memperlihatkan peningkatan sel rusak mulai dari kontrol hingga perlakuan 3. Kontrol dan perlakuan 1 terdapat banyak hepatosit normal ini dibuktikan dengan gambar di atas S s yang menunjukkan inti sel yang jelas. Kemudian perlakuan 2 dan 3 inti sel dari hepatosit mengalami kerusakan yang ditandai oleh pudarnya inti sel dan semakin sedikit bulatan inti yang jelas.

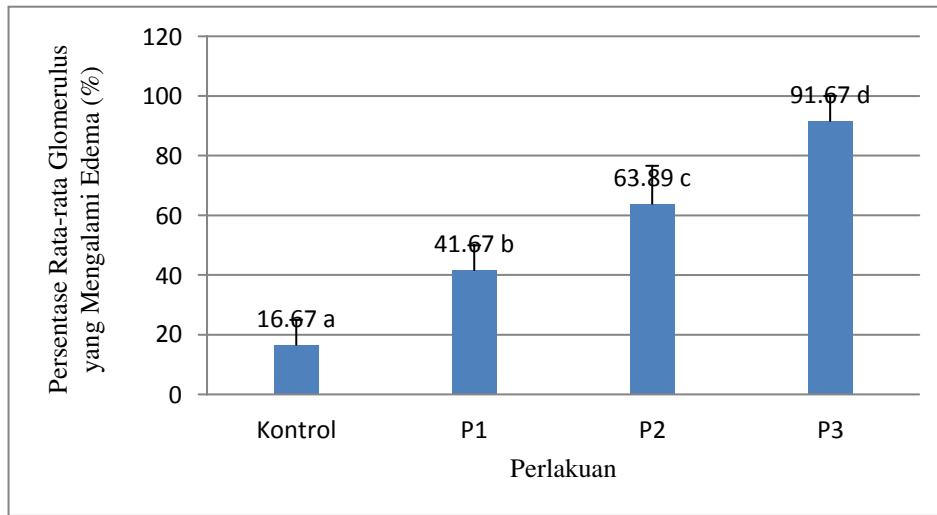
**c. Histopatologi Ginjal**

Hasil pengamatan histopatologi ginjal mencit yang diberi perlakuan natrium siklamat terlihat adanya kerusakan glomerulus yang ditandai dengan terdapatnya edema. Edema adalah peningkatan volume cairan ekstraseluler dan ekstravaskuler (cairan interstitium) yang disertai penimbunan cairan dalam jaringan. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan rata-rata jumlah edema yang terdapat pada glomerulus. Persentase jumlah edema pada setiap masing-masing perlakuan dapat dilihat pada Tabel 8.

**Tabel 8. Jumlah rata-rata glomerulus yang terdapat edema**

No	Perlakuan	Glomerulus Mengalami Edema			Jumlah	Rata-rata (%)
		1	2	3		
1	kontrol	25	16,67	8,33	50	16,67
2	P1	33,33	41,67	50	125	41,67
3	P2	50	66,67	75	191,67	63,89
4	P3	83,33	100	91,67	275	91,67
<b>Jumlah</b>					641,67	213,89
<b>Rata-rata</b>					160,42	53,47

Tabel 8. memperlihatkan adanya perbedaan rata-rata jumlah glomerulus yang mengalami edema pada setiap kelompok perlakuan. Rata-rata glomerulus yang mengalami edema mengalami peningkatan pada setiap perlakuan dengan dosis yang meningkat dibandingkan dengan kontrol. Glomerulus mengalami edema paling tinggi memiliki persentase 91,67 % yang terdapat pada perlakuan 3 (P3), sedangkan persentase paling terendah terdapat pada kontrol yakni sebesar 16,67 %. Peningkatan rata-rata persentase glomerulus yang mengalami edema dapat dilihat pada Gambar 9.



Gambar 9. Persentase rata-rata glomerulus yang mengalami edema

Gambar 9. memperlihatkan peningkatan rata-rata persentase glomerulus yang mengalami edema. Peningkatan ini menunjukkan bahwa natrium siklomat memiliki pengaruh terhadap glomerulus. Berdasarkan perubahan yang terjadi, dilakukan uji one way anova. Hasil analisis anova dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Hasil analisis anova menunjukkan glomerulus yang mengalami edema.

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9184.097	3	3061.366	33.054	.000
Within Groups	740.926	8	92.616		
Total	9925.023	11			

Berdasarkan analisis data pada Tabel 2, diketahui natrium siklomat berpengaruh terhadap edema pada glomerulus ( $P < 0,05$ ), maka  $H_a$  diterima dan  $H_o$  ditolak. Hal ini bermakna bahwa natrium siklomat dapat merusak glomerulus. Oleh karena itu, dilakukan uji lanjut untuk melihat pengaruh antarperlakuan yaitu dengan melakukan uji Duncan. Hasil uji Duncan dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Uji Duncan pengaruh natrium siklomat terhadap glomerulus yang mengalami edema.

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1 (a)	2 (b)	3 (c)	4 (d)
Duncan <sup>a</sup> Kontrol	3	16.6667			
P1	3		41.6667		
P2	3			63.8900	
P3	3				91.6667
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000

Hasil uji Duncan pada Tabel 3. menunjukkan bahwa setiap kelompok perlakuan menyebabkan glomerulus mengalami edema berbeda-beda seiring dengan besarnya dosis natrium siklomat yang diberikan pada mencit. Berdasarkan hasil uji

lanjut tersebut diketahui bahwa Perlakuan 3 (P3) paling berpengaruh terhadap kerusakan glomerulus.

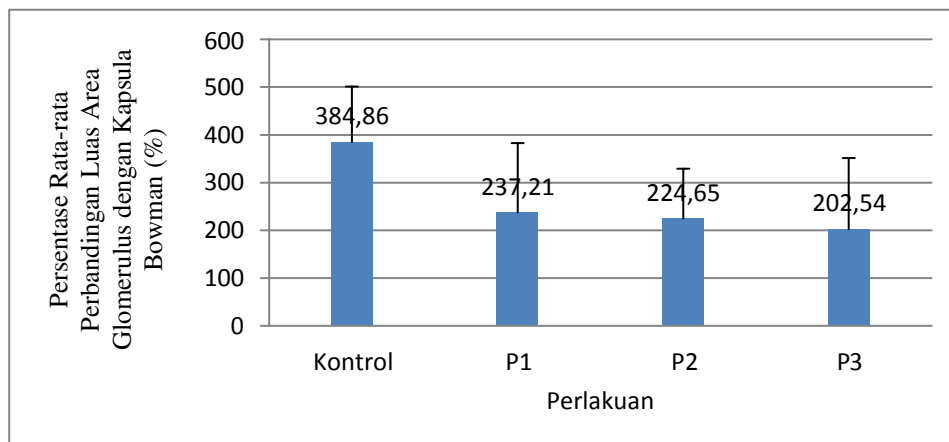
### Perbandingan Luas Glomerulus dengan Kapsul Bowman

Hasil persentase rata-rata perbandingan luas glomerulus dengan kapsula Bowman dapat dilihat pada Tabel 11.

**Tabel 11. Jumlah rata-rata perbandingan luas glomerulus dengan kapsula bowman**

No	Perlakuan	Perbandingan Luas Area			Jumlah	Rata-rata (%)
		1	2	3		
1	kontrol	332,02	518,02	304,53	1154,58	384,86
2	P1	108,73	207,59	395,30	711,62	237,21
3	P2	148,50	181,70	343,74	673,94	224,65
4	P3	122,12	111,23	374,26	607,62	202,54
<b>Jumlah</b>					3147,76	1049,25
<b>Rata-rata</b>					786,94	262,31

Tabel 11. memperlihatkan terjadinya perbedaan persentase rata-rata perbandingan luas area glomerulus dengan kapsula Bowman pada setiap perlakuan. Persentase tertinggi terdapat pada kontrol yaitu sebesar 384,86 % sedangkan persentase terendah terdapat pada perlakuan 3 (P3) yaitu 202,54 %. Penurunan persentase perbandingan luas area glomerulus dan kapsula Bowman dapat lihat pada gambar 10.



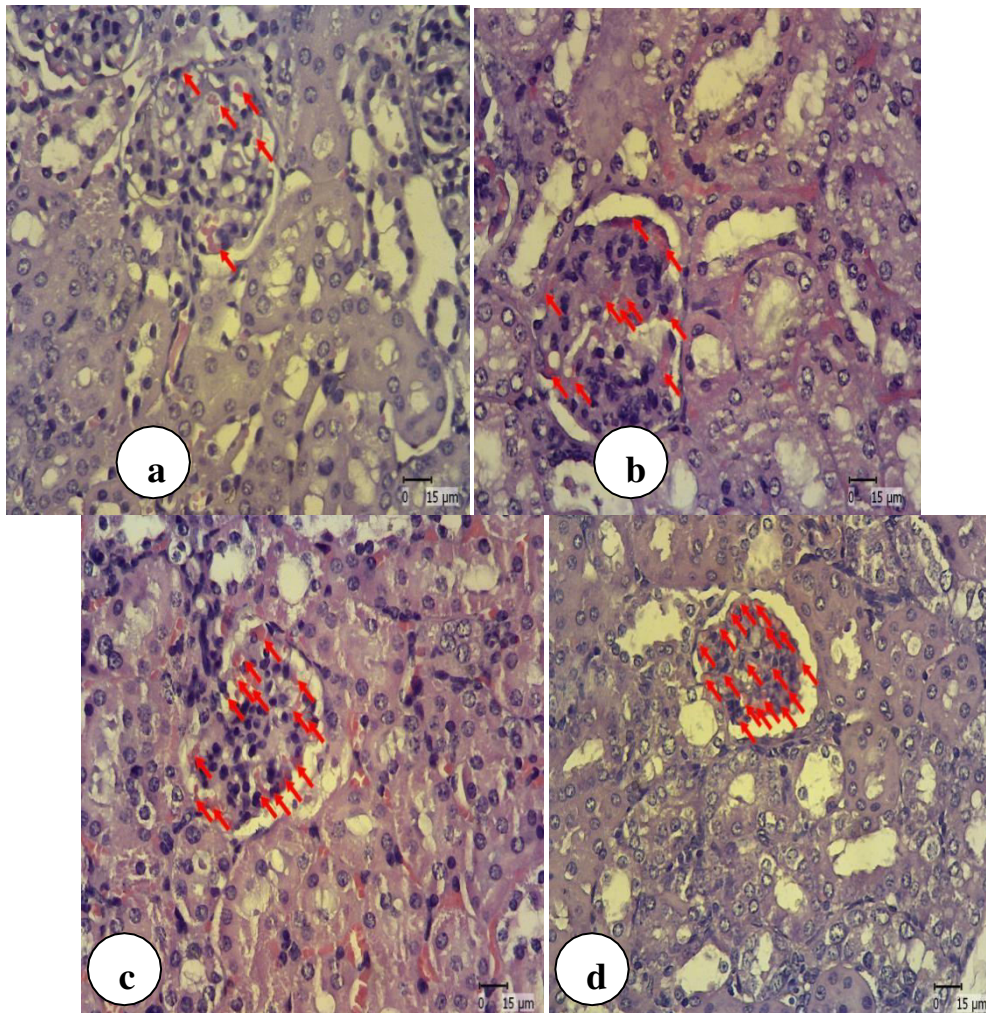
**Gambar 10. Persentase rata-rata perbandingan luas area glomerulus dengan kapsula bowman**

Gambar 10. Memperlihatkan penurunan persentase perbandingan luas area glomerulus dengan kapsula Bowman. Penurunan persentase ini menunjukkan adanya pengaruh natrium siklamat terhadap perbandingan luas area glomerulus dengan kapsula Bowman. Berdasarkan perubahan yang terjadi dilakukan uji one way anova. Hasil analisis anova dapat dilihat pada Tabel 5.

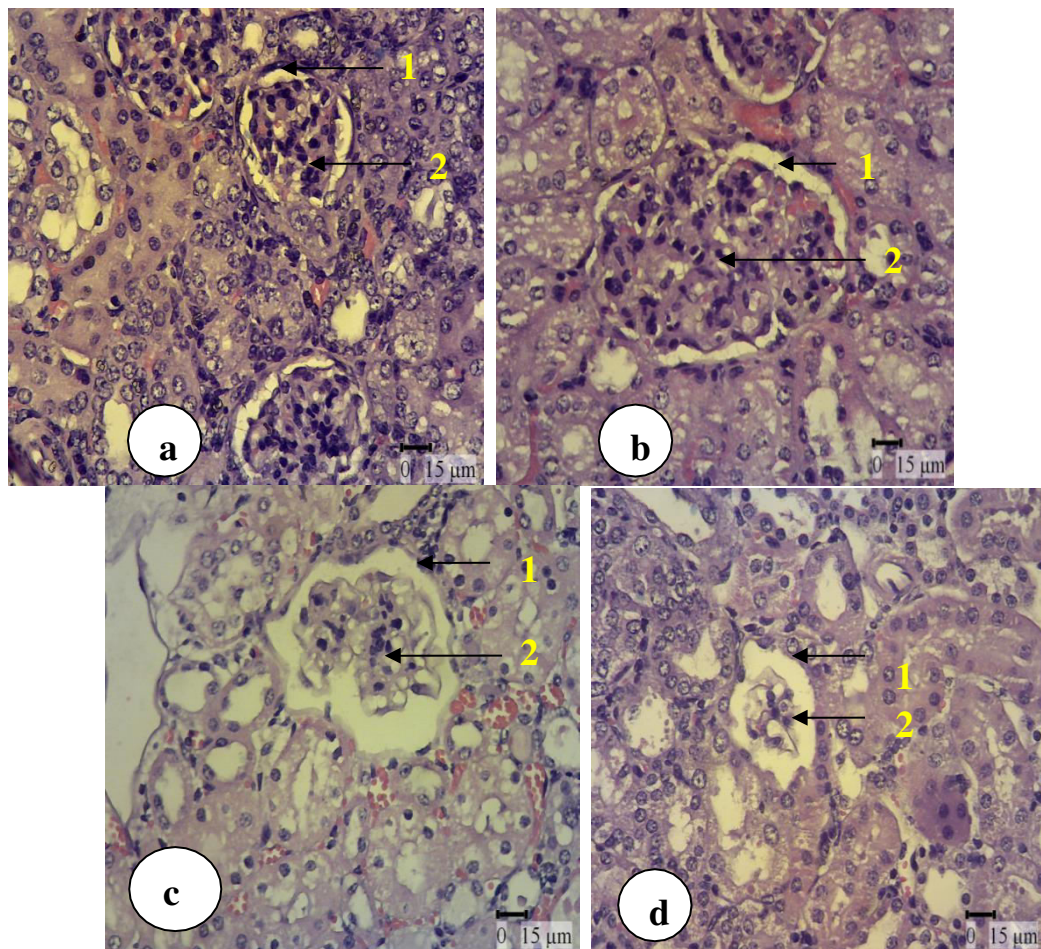
**Tabel 12. Hasil analisis anova perbandingan luas area glomerulus dengan kapsula Bowman**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	61919.326	3	20639.775	1.219	.364
Within Groups	135469.931	8	16933.741		
Total	197389.257	11			

Hasil analisis anova pada tabel 12. Memperlihatkan bahwa natrium siklmat tidak berpengaruh terhadap perbandingan luas glomerulus dengan kapsula Bowman. Hal ini berarti  $H_0$  diterima  $H_a$  ditolak. Karena tidak berpengaruh maka tidak dilakukan uji lanjut. Namun, berdasarkan data yang didapatkan natrium siklmat cenderung berpengaruh terhadap perbandingan luas glomerulus dengan kapsula Bowman.



**Gambar 11. Glomerulus yang mengalami Edema (↑): kontrol (a); perlakuan 1 (b); perlakuan 2 (c); perlakuan 3 (d), pada ginjal mencit**



Gambar 12. Kapsula Bowman (1) dan glomerulus (2) pada ginjal mencit: kontrol (a); perlakuan 1(b); perlakuan 2 (c); perlakuan 3 (d).

## PEMBAHASAN

Berdasarkan data yang diperoleh dari hasil penelitian yang telah dihitung dengan uji *One Way Anova* dan Uji Lanjut (uji *Duncan*) membuktikan adanya pengaruh pemberian natrium siklamat terhadap histopatologi paru-paru mencit. Perubahan yang terjadi dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 3, apabila nilai signifikasinya  $< 0,05$  maka natrium siklamat memiliki pengaruh pada paru-paru mencit. Pada penelitian ini, kerusakan struktur histologis paru-paru mencit dinilai berdasarkan jumlah sel parenkim paru-paru dan luas alveolus yang mengalami emfisema, yaitu destruksi serta distensi paru-paru.

Dari hasil uji statistik mengenai jumlah sel parenkim paru-paru dan luas alveolus yang mengalami emfisema terdapat perbedaan yang bermakna antara perlakuan kontrol dengan perlakuan 1, 2 dan 3. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 1 & 2 bahwa

terjadi penurunan jumlah sel parenkim dan bertambahnya luas alveolus. Natrium siklamat diduga masuk secara difusi ke dalam darah sehingga darah menjadi kental dan dapat menghambat proses kerja dari alveolus untuk mengalirkan  $O_2$  ke seluruh tubuh. Menurut Mansyur (2002), zat-zat yang beracun yang masuk ke dalam tubuh dapat menembus membran-membran tubuh dan memasuki aliran darah oleh proses-proses yang sama yang digunakan untuk absorpsi fisiologi dari oksigen dan zat-zat makanan, seperti natrium siklamat.

Natrium siklamat memiliki sifat karsinogen (memicu kanker). Natrium siklamat masuk ke dalam tubuh melalui makanan atau minuman dan dicerna di sistem pencernaan. Menurut McConell (1989), natrium siklamat akan berikatan dengan sulfat yang ada pada setiap

kromosom (proses sulfanasi) dan menghasilkan senyawa sikloheksilamin yang dapat menyebabkan terjadinya peradangan dan emfisema pada paru-paru (alveolus).

Emfisema dapat terjadi di semua spesies yang memiliki ciri-ciri seperti distensi (pelebaran) dan destruksi septum (pecahnya dinding) alveolus yang menyebabkan penderitanya susah untuk bernapas. Alveolus yang mengalami emfisema strukturnya berbeda jauh dari ukuran normal (Novitasari, 2017). Distensi alveolus dapat terjadi diduga karena natrium siklomat yang masuk ke dalam darah sehingga menghambat proses pertukaran oksigen dari alveolus ke darah dan alveolus tidak dapat membendung banyaknya udara. Hal tersebut dapat menyebabkan terjadi mekanisme ventil, yaitu udara dapat masuk ke dalam alveolus pada waktu inspirasi tetapi tidak dapat keluar pada waktu ekspirasi karena natrium siklomat menyebabkan viskositas pada darah. Semakin banyak udara yang tertahan di alveolus, akan menyebabkan distensi yang berlebihan. Hal tersebut akan menyebabkan terjadinya destruksi septum (pecahnya dinding) alveolus.

Destruksi septum alveolus diduga terjadi karena natrium siklomat merangsang atau mengganggu sintesis serat elastin dan komponen lain dalam septum alveolus. Hal ini sesuai dengan Triana (2015), apabila zat toksik bereaksi dengan lumen alveolus maka alveolus akan mengalami kerusakan seperti membesar dari ukuran normal karena banyaknya udara yang mengendap. Alveolus yang telah rusak menyebabkan berkurangnya sel-sel parenkim yang terdapat di dindingnya. Sel ini berfungsi untuk melindungi alveolus dari kerusakan karena mensekresikan enzim proteolitik. Dengan saat yang bersamaan, enzim proteolitik akan dilepaskan sehingga menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan di alveolus yang menyebabkan alveolus menjadi pecah (destruksi). Menurut Petta (2014), alveolus pecah disebabkan karena natrium siklomat menghilangkan sel-sel parenkim di dindingnya sehingga alveolus menjadi rusak karena sel-sel parenkim tidak dapat mensekresikan lagi enzim proteolitik dan

menyebabkan matriks ekstraseluler dan integritas komponennya terutama serabut-serabut yang berada di dinding alveolar menjadi kehilangan elastisitasnya. Menurut Kilburn (1984), destruksi septum alveolus terjadi karena natrium siklomat menyebabkan hilangnya protein struktural sehingga paru-paru menjadi lebih elastis.

Natrium siklomat juga diduga menyebabkan elastase bertambah banyak sedangkan aktivitas sistem anti elastase menurun karena natrium siklomat menyebabkan terjadinya defisiensi Alfa-1 Anti Tripsin (AAT) karena kurangnya AAT yang berada didalam paru-paru. AAT berfungsi untuk melindungi paru-paru dari kerusakan jaringan pada enzim proteolitik. Di dalam paru-paru terdapat keseimbangan antara paru-paru dengan enzim proteolitik elastase dan anti elastase supaya tidak terjadi kerusakan. Akibatnya tidak ada lagi keseimbangan antara elastase dan anti elastase sehingga terjadi kerusakan jaringan elastin paru-paru dan menimbulkan destruksi septum alveolus.

Destruksi septum alveolus merupakan salah satu jenis kerusakan jaringan hewan yang terdapat pada materi pembelajaran Biologi tingkat SMA. Pada penelitian ini destruksi septum alveolus disebabkan oleh natrium siklomat. Oleh karena itu kontribusi yang dibuat dari penelitian ini akan memberitahu kepada siswa-siswi di sekolah akan bahaya yang terkandung dalam natrium siklomat karena natrium siklomat banyak digunakan pada produk makanan dan minuman yang sangat disukai anak-anak.

Hasil penelitian memiliki kontribusi yang dapat digunakan sebagai media pembelajaran yang berupa poster pada pembelajaran biologi di SMA kelas XI semester I, yaitu pada Kompetensi Dasar 3.4. Menganalisis keterkaitan antara struktur jaringan dan fungsi organ pada hewan. Minimnya pengetahuan peserta didik akan pengaruh natrium siklomat dapat tersalurkan melalui kontribusi dari penelitian ini. Poster merupakan media pembelajaran berbentuk gambar yang menunjukkan pemberitahuan atau peringatan untuk menarik perhatian peserta didik. Dengan adanya poster, peserta didik akan lebih mudah

mempelajari dan memahami pelajaran yang disampaikan oleh guru. Materi struktur dan fungsi jaringan hewan dengan media

poster cocok diterapkan dengan model pembelajaran *Discovery Learning* karena model ini mengacu pada keingintahuan siswa, memotivasi siswa untuk melanjutkan pekerjaannya hingga mereka menemukan jawabannya. Menurut Wigati (2014), model pembelajaran penemuan (*Discovery Learning*) merupakan model pembelajaran yang dikembangkan berdasarkan pandangan konstruktivisme. Model ini menekankan pentingnya pemahaman struktur atau ide-ide penting terhadap suatu disiplin ilmu, melalui keterlibatan peserta didik secara aktif dalam proses pembelajaran.

Penelitian yang dilakukan mengenai pengaruh natrium siklamat terhadap histopatologi hati mencit (*mus musculus*) dikelompokkan menjadi 4 kelompok yaitu kelompok Kontrol (K), Perlakuan 1 (P1), Perlakuan 2 (P2), dan perlakuan 3 (P3). Diperoleh hasil pengamatan dengan data gambaran histopatologi hati dengan membandingkan sel hepatosit antar perlakuan.

Pada perlakuan kontrol walaupun tidak diberi perlakuan natrium siklamat namun didapatkan hasil bahwa terdapat kerusakan di dalamnya.. Kerusakan tersebut dikarenakan sifat fisiologi sel yang akan mengalami penuaan sel dan akhirnya akan mengalami kematian sel. Kerusakan yang terjadi dapat berupa kerusakan *reversible* dan kerusakan *irreversible* (Prushkarev, 2003).

Kerusakan *reversible* adalah kerusakan yang bersifat sementara, artinya sel masih dapat bertahan pada kondisi ekstrim dan memungkinkan untuk mengalami perubahan untuk beradaptasi agar sel tetap hidup. Ketika inti sel mengalami pembengkakan sel masih dapat mempertahankan integritas (keutuhan) untuk tetap hidup selama belum ada kerusakan lebih lanjut. Kerusakan lanjut adalah kerusakan akibat adanya tekanan dalam inti sel disebabkan unsur eksrinsik kimiawi yang berasal dari makanan yang menumpuk dan tidak dapat ditampung lagi sehingga inti sel mengalami pembengkakan dan dapat

menyebabkan kematian sel secara permanen (Mitchell dan Cotran, 2007).

Pada penelitian ini, ditemukan berbagai tipe kerusakan sel hati, yaitu piknosis, karioreksis dan kariolisis. Piknosis ditandai dengan adanya perubahan inti sel yang mengerucut/mengecil. Karioreksis yaitu perubahan inti sel menjadi lebih besar dan menyerupai bentuk lonjong, sedangkan kariolisis, yaitu kerusakan yang ditandai dengan memudarnya atau hilangnya inti sel.

Piknosis diduga terjadi karena adanya pengaruh dari hasil metabolisme natrium siklamat yaitu sikloheksilamina. Hasil metabolisme tersebut merupakan racun bagi tubuh yang bersifat karsinogenik (Luthfi, 2004). Natrium siklamat yang terakumulasi dapat menimbulkan perubahan inti sel yang dapat mempengaruhi inti sel. Selain itu penumpukannya dapat menyebabkan radikal bebas. Radikal bebas terjadi karena terjadinya metabolisme yang buruk akibat dari natrium siklamat, radikal bebas menjadi reaktif dan nantinya dapat dengan mudah masuk dan merusak sel dan mempengaruhi organel dalam sel (Hanim dkk, 1998). Mula-mula terjadi kondensasi (pemadatan) kromatin menjadi suatu massa yang membuat inti menjadi gelap, bulat dan lebih kecil dari ukuran normal. (Mitchell dan Cotran, 2007).

Selanjutnya inti sel hancur dan kromatin rusak dan tersebar dalam inti sel. Kerusakan ini disebut Karioreksis. Karioreksis terjadi akibat beberapa potongan-potongan kromatin di dalam inti sel terjadi pembesaran dan adanya peleburan inti sel walaupun jarang ditemukan (Mitchell dan Cotran, 2007).

Setelah mengalami pembengkakan inti sel, terjadi kelarutan kromatin di dalam inti sel. Inti sel menjadi terlihat samar-samar, kehilangan bentuk normalnya dan mengalami penurunan afinitas (daya gabung terhadap warna) sehingga warna hematoksilin-eosin tidak dapat bereaksi dengan sel, yang menyebabkan warna sel tidak terlihat dengan jelas (Mitchell dan Cotran, 2007). Kerusakan ini disebut kariolisis.

Kariolisis adalah kerusakan yang ditandai dengan hilangnya inti sel atau



memudarnya inti sel. Kerusakan ini disebut kerusakan yang paling berat, karena kerusakan ini hampir mendekati kematian sel secara permanen (Mitchell dan Cotran, 2007). Pada saat sel rusak, sel

masih dapat memungkinkan melakukan perubahan untuk adaptasi, namun ketika sel mengalami kerusakan akut ditandai inti sel hilang maka sel dapat dikatakan mengalami kematian sel.

Menurut Budiarmo (1992), menyatakan bahwa penggunaan Natrium Siklamat dengan kadar  $200\mu\text{g/ml}$  dalam medium biakan sel leukosit dan monolayer manusia (*invitro*) dapat mengakibatkan kromosom sel-sel tersebut pecah. Inti sel yang mati akan menyusut (piknotik), menjadi padat, batasnya tidak teratur, dan berwarna gelap.

Natrium siklamat mengandung racun, berkaitan dengan salah satu fungsi hati yaitu menetralkan racun dalam darah. Racun yang terlalu banyak memasuki hati bersifat toksik dapat menimbulkan degenerasi lemak di hati. Kemudian dapat menimbulkan kerusakan pada hati. Natrium siklamat setelah memasuki saluran pencernaan dan masuk ke dalam darah dapat membahayakan hati dan menyebabkan kerusakan seluruh organ hati termasuk hepatosit. Disebabkan natrium siklamat dapat menurunkan antioksidan dengan cara natrium siklamat membentuk radikal bebas sehingga akhirnya terjadi kerusakan pada hati (Santosa, 2005). Kerusakan itu disebabkan oleh menurunnya aktifitas fungsi dan jaringan.

Materi fungsi dan jaringan berkaitan dengan pembelajaran biologi di SMA kelas XI kompetensi dasar yang menyajikan data tentang struktur anatomi jaringan pada hewan berdasarkan hasil pengamatan yang telah dilakukan dan dikembangkan melalui media poster. Poster adalah salah satu media yang sangat sederhana dan pada umumnya mengandung informasi, anjuran atau larangan. Media poster memvisualisasikan pesan, informasi atau konsep yang ingin disampaikan kepada siswa dalam bentuk yang sederhana. Untuk menunjang minat dan pemahaman siswa (Maiyena, 2013). Hal ini didukung oleh penelitian Sarjini dan Astuti (2015) tentang penggunaan media poster

dalam pembelajaran biologi dapat meningkatkan minat siswa terhadap pembelajaran sains dan pemahaman siswa terhadap materi biologi.

Perubahan ukuran glomerulus, ada kontrol (a) merupakan kondisi glomerulus normal dengan keberadaan kapsula Bowman yang masih normal. Pada perlakuan 1 (b) sudah mulai terlihat adanya perluasan pada kapsula Bowman. Perlakuan 3 (c) kapsula Bowman sudah terlihat jelas meluas dan mengelilingi glomerulus meski luasannya masih belum di setiap sisi glomerulus sedangkan pada perlakuan 3 (d) kapsula Bowman sudah merata meluas dan mengelilingi glomerulus. Ruang kapsula Bowman meluas karena terdapat cairan filtrat yang mendorongnya serta terjadinya penekanan pada glomerulus sehingga terjadinya atrofi.

Data statistik memperlihatkan pengaruh yang tidak signifikan ( $P>0,05$ ) antara natrium siklamat terhadap perbandingan luas area glomerulus dengan kapsula Bowman. Karena tidak terdapat pengaruh natrium siklamat terhadap luas area glomerulus dengan kapsula Bowman maka tidak dilakukan uji lanjut (Hanafiah, 2010). Glomerulus pada mencit yang diberi natrium siklamat tidak menunjukkan adanya atrofi. Namun sudah mulai terjadi berkurangnya ukuran yang dilihat dari presentase yang cenderung menurun, walaupun tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistika. Ukuran glomerulus semakin kecil seiring penambahan dosis yang diberikan.

Ketidaksesuaian hasil dengan literatur terjadi karena waktu perlakuan dilakukan hanya selama tiga minggu, sedangkan atrofi merupakan kejadian yang bersifat kronis. Menurut Guyton & Hall (2016),

suatu organ atau jaringan akan mulai mengalami atrofi setelah dua minggu. Atrofi akan lebih terlihat jika telah melewati dua bulan pemaparan racun dan akan mulai terjadi penurunan fungsi di bulan ke-3. Menurut Kumar, Abbas, Fausto & Aster (2015), atrofi adalah berkurangnya ukuran atau jumlah sel, jaringan, atau organ setelah tumbuh normal disebabkan cedera yang

berangsur-angsur atau terus-menerus dalam jangka waktu yang lama.

Hasil dari perolehan pada parameter menunjukkan terjadinya perubahan dan peningkatan kerusakan pada glomerulus seiring dengan bertambahnya pemberian dosis. Nilai kontrol selalu lebih baik dibandingkan dengan yang lain dikarenakan kontrol tanpa pemberian

dosis natrium siklamat serta kontrol sebagai pembading bagi perlakuan yang lain. Adanya endapan protein di ruang Bowman menyebabkan glomerulus mengalami edema yang mengakibatkan terjadi perubahan ukuran glomerulus.

### Kontribusi Hasil Penelitian.

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan ajar berupa poster pada Pembelajaran Biologi SMA/MA kelas XI semester I materi struktur dan fungsi jaringan hewan pada Kompetensi Dasar 3.4 Menerapkan konsep tentang keterkaitan hubungan antara struktur sel pada jaringan hewan dengan fungsi organ pada hewan berdasarkan hasil pengamatan.

Poster adalah sebagai kombinasi visual dari rancangan yang kuat, dengan warna, dan pesan dengan maksud untuk menangkap perhatian orang yang lewat tetapi cukup lama dalam menanamkan gagasan yang berarti didalam ingatannya (Maiyena, 2013). Hal ini sejalan dengan hasil wawancara guru pengampu mata pelajaran kimia menyatakan bahwa untuk materi struktur atom sulit dijelaskan secara nyata karena materinya yang bersifat abstrak, maka guru menggunakan metode ceramah serta menyuruh peserta didik untuk mencatat inti sari dari materi tersebut (Rizawayani, Sari, & Safitri, 2017).

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Natrium siklamat berpengaruh terhadap histopatologi paru-paru, hati, dan ginjal mencit (*Mus musculus*).
2. Sumbangsih hasil penelitian berupa poster sebagai bahan ajar untuk SMA/MA kelas XI pada materi struktur

dan fungsi jaringan hewan.

### DAFTAR PUSTAKA

- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2008. *Data kanker indonesia*. Jakarta (ID). Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI). 2012. *Laporan Tahunan Badan Pengawasan Obat dan Makanan Tahun 2011*.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2014). *Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Nomor 4 tahun 2014 tentang Batas Maksimum Penggunaan Bahan Tambahan Pangan Pemanis*.
- Budiarso, L. (1992). *Karsinogen Kimiawi dan Mikokarsinogen. Cermin Dunia Kedokteran*. Jakarta (ID): Bumi Aksara.
- Cahyadi W. (2006). *Analisis dan Aspek Kesehatan Bahan Tambahan Pangan*. Jakarta (ID): Bumi Aksara.
- Cahyadi, W. (2008). *Analisis Dan Aspek Kesehatan Bahan Tambahan Pangan*. Edisi Kedua. Jakarta (ID): Bumi Aksara.
- Cahyadi, W. (2009). *Analisis dan Aspek Kesehatan Bahan Tambahan Pangan Cetakan 2*. Jakarta (ID) : PT.Bumi Aksara.
- Cohen, S. M. (1998). Urinary Bladder Carcinogenesis. *Toxicologic Pathology* , hal 121-127 no1 (26). Dick CE, Schniepp M, Sonders RC dan Wiegand RG. 1974. Cyclamate and cyclohexylamine: Lack of effect on the chromosomes of man and rats in vivo. *Mutant Res*. 26 (1), 199–203
- Guyton A. C., & Hall J. E. (1997). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Jakarta: EGC. P. Hanafiah, K. A. (2010). *Rancangan Percobaan*. Palembang: Fakultas Pertanian Universitas Sriwijaya.

- Hanim, D., Rimbawan, Kushartono, Hermana. (1998). Pengaruh vitamin terhadap organ hati dan uterus tikus putih betina yang diberi perlakuan Natrium sakarin dan natrium siklamat. *Jurnal kedokteran* 6(1)
- Hodgson, E. (2004) *Textbook of Modern Toxicology 3<sup>rd</sup> Ed.* USA. Wiley Interscience.
- Irianto, K.(2013). *Anatomi dan Fisiologi untuk Mahasiswa.* Bandung; Alfabeta.
- Kumar, Vinay; Ramzi S. Cotran; Stanley L Robbins. (2007). *Buku Ajar Patologi Robbins, Ed.7, Vol.1.* Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Lidyawati, W. (2013). *Penentuan Kelayakan Edar Es Lilin Tidak Bermerk dan Tidak Berlabel di Kecamatan "X" Kabupaten Banyuwangi Berdasarkan Pemanis dan Pewarna Yang Digunakan.* Surabaya (ID): Universitas Surabaya.
- Luthfi J. M.( 2004). *ANalisis kualitas sperma hewan uji metode penghitungan bilangan sperma epididimis tikus.* Surakarta; UNS Press.
- Maiyena, S. (2013). *Pengetahuan Media poster Berbasis Pendidikan Karakter Untuk Materi Global Warming.* Batusangkar (ID): Sekoah Tinggi Agama Islam Batusangkar. 3 (1), 2089-6158.
- Mitchell R.N. & S. Cotron. (2007). *Jejas adaptasi dan kematian sel.* Buku ajar Patologi Edisi VII. Jakarta. EGC.
- Pushkarev, V.M. (2008). *Antineoplastic and Apoptotic Effects Of cannabinoids.* *Experimental Oncology.* 30 (1), 1-000.
- Riwayati, I., Hartati, I., & Purwanto, H. (2014). *Prosiding Seminar Nasional Aplikasi Sains dan Teknologi.* Yogyakarta: SNAT.
- Rizawayani, Sari, S. A., & Safitri, R. (2017). *Pengembangan Media Poster pada MAteri Struktur Atom di SMA Negeri 12 Banda Aceh.* *Jurnal Pendidikan Sains Indonesia* , hal 127-133 no 1(5).
- Rustaman, N. (2005). *Strategi Belajar Mengajar Biologi.* Malang (ID): UNM Press.
- Santosa, M.H (2005). *Uji toksitas akut dan subakut etanol dan ekstrak air kulit batang Artopratus cahmpadhen Spreng dengan parameter histology hati mencit.* *Majalah farmasi Airlangga* Saparianto, C., & Hidayati, D. (2006). *Bahan Tambahan Pangan.* Yogyakarta: Kanisius.
- Sarjini & Astuti.P.A (2015). *Inovasi Laporan Praktikum Dnganmedia Poster Untuk MENINGKATKAN Minat Siswa terhadap Pembelajaran IPA .* *Jurnal Pendidikan Sains.* Universitas MUhammadiyah Semarang. 03.02
- Saparianto, C., & Hidayati, D. (2006). *Bahan Tambahan Pangan.* Yogyakarta: Kanisius.
- Thamrin, Z. (2014). *Analisis Zat Pemanis Buatan (Sakarín Dan Siklamat) Pada Pangan Jajanan di SD Kompleks Lariangbangi Kota Makassar.* *Jurnal Penelitian Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.* 1 (1).
- Triana, N. (2015). *Gambaran Histologis Pulmo Mencit Jantan (Mus musculus) Setelah Dipapari Asap Rokok Elektrik.* Sumatera Utara: USU Digital Library.
- Wolfenshon, S., & Lloyd, M. (2013). *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare.* Amerika Serikat: Wiley-Blackwell.