



Penurunan Fungsi Saraf Olfaktorius (CN1) pada Mencit (*Mus musculus*) Akibat Induksi Natrium Siklamat Berlebih

Putri Cahyaningrum¹, Riyanto^{2*}

^{1,2}Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Sriwijaya, Kota Palembang, Indonesia

Email: ¹putricahya@fkip.unsri.ac.id, ^{2*}riyanto@fkip.unsri.ac.id

Abstract

*The use of sodium cyclamate, an artificial sweetener, as an additive in food and beverage production is commonly found among vendors around schools and campuses. Artificial sweeteners such as sodium cyclamate are often used as substitutes for sugar to reduce production costs. Although its dosage has been regulated by government and health authorities, these regulations are frequently ignored by vendors who prioritize profit without considering product quality and nutritional value. Excessive use of artificial sweeteners, particularly sodium cyclamate, can have harmful health effects. Several studies indicate that excessive consumption may damage nerve cells. Therefore, this study aims to determine the effect of excessive sodium cyclamate consumption on the decline of olfactory nerve function (CN I) in mice (*Mus musculus*). The dosage used was adjusted according to BPOM regulations for humans, which is 11 mg/kg body weight, then converted for mice using the Laurence conversion table. Twelve male Swiss Webster mice were divided into four groups: a control group and three treatment groups (P1: 0.55 mg/kg BW, P2: 1.1 mg/kg BW, P3: 1.65 mg/kg BW), each consisting of three mice. Sodium cyclamate was administered for 25 days to ensure systemic exposure. An ammonia scent test was then conducted to assess olfactory nerve function decline. The results showed that higher doses were associated with greater reduction in ammonia detection ability, indicating decreased olfactory nerve function (CN I).*

Keywords: Sodium Cyclamate, Health Impact, Mice (*Mus musculus*), Olfactory Nerve (CN 1).

Abstrak

Penggunaan natrium siklamat, yaitu pemanis buatan, sebagai bahan tambahan dalam produksi makanan dan minuman sering ditemukan pada pedagang di sekitar sekolah dan kampus. Pemanis buatan seperti natrium siklamat sering digunakan sebagai pengganti gula untuk menekan biaya produksi. Meskipun dosisnya telah diatur oleh pemerintah dan otoritas kesehatan, aturan tersebut sering diabaikan oleh pedagang yang lebih mengutamakan keuntungan tanpa memperhatikan kualitas dan nilai gizi produk yang dijual. Penggunaan pemanis buatan secara berlebihan, khususnya natrium siklamat, dapat menimbulkan dampak buruk bagi kesehatan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa konsumsi berlebihan dapat merusak sel saraf. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsumsi natrium siklamat berlebihan terhadap penurunan fungsi saraf olfaktorius (CN I) pada mencit (*Mus musculus*). Dosis yang digunakan disesuaikan dengan aturan BPOM untuk manusia yaitu 11 mg/kg berat badan, kemudian dikonversi untuk mencit menggunakan tabel konversi Laurence. Dua belas mencit jantan Swiss Webster dibagi menjadi empat kelompok: kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan (P1: 0,55 mg/kg BB, P2: 1,1 mg/kg BB, P3: 1,65 mg/kg BB), masing-masing terdiri dari tiga ekor mencit. Natrium siklamat diberikan selama 25 hari untuk memastikan paparan sistemik yang cukup. Setelah itu dilakukan uji bau amonia untuk menilai penurunan fungsi saraf olfaktorius. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin besar penurunan kemampuan mencit dalam mendeteksi amonia, yang menunjukkan penurunan fungsi saraf olfaktorius (CN I).

Kata Kunci: Natrium Siklamat, Dampak Kesehatan, Mencit (*Mus musculus*), Saraf Olfaktorius (CN 1).

1. PENDAHULUAN

Pemanis buatan banyak digunakan sebagai bahan tambahan dalam industri makanan dan minuman, terutama untuk mengurangi kandungan kalori serta memberikan rasa manis yang lebih stabil dibandingkan gula alami (Purwaningsih, 2020; Suparmi et al., 2022). Salah satu pemanis buatan yang umum digunakan adalah natrium siklamat, yaitu turunan siklamat yang memiliki tingkat kemanisan sekitar 30 kali lebih tinggi daripada sukrosa. Keunggulan ini membuat natrium siklamat populer digunakan dalam minuman instan, sirup, dan makanan ringan (Suparmi et al., 2022). Namun, penggunaannya masih menjadi kontroversi karena kekhawatiran terhadap efek samping jangka panjang, terutama jika dikonsumsi melebihi batas aman yang direkomendasikan. Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia (BPOM) menetapkan batas asupan harian natrium siklamat sebesar 11 mg/kg berat badan per hari, sedangkan *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA) merekomendasikan rentang 0–11 mg/kg berat badan per hari. Sayangnya, beberapa penelitian menunjukkan bahwa masyarakat sering mengonsumsi pemanis ini dalam jumlah berlebihan, terutama melalui minuman ringan dan jajanan anak-anak (Cahyaningrum et al., 2020). Konsumsi yang melebihi batas dapat menyebabkan masalah kesehatan, mulai dari toksisitas hati dan ginjal, gangguan metabolisme, hingga potensi efek neurotoksik (Cahyaningrum et al., 2023). Hal ini menjadi perhatian penting karena sistem saraf, termasuk saraf olfaktorius, sangat rentan terhadap zat toksik yang masuk ke dalam tubuh.

Saraf olfaktorius atau Saraf Kranial I (CN I) bertanggung jawab terhadap indra penciuman. Saraf ini berperan penting dalam kualitas hidup, seperti mendeteksi bau lingkungan, memengaruhi nafsu makan, serta melindungi tubuh dari bau berbahaya seperti asap atau gas beracun (Cory & Sobolewski, 2023). Berbeda dengan saraf kranial lainnya, saraf olfaktorius memiliki karakteristik unik karena berhubungan langsung dengan lingkungan luar melalui mukosa olfaktorius di rongga hidung (Abaffy & Matsunami, 2023). Kondisi ini membuatnya lebih rentan terhadap kerusakan akibat paparan bahan kimia atau zat toksik, baik yang terhirup maupun yang masuk melalui aliran darah (Armas & D'Angiulli, 2022). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa konsumsi natrium siklamat berlebihan dapat memberikan efek toksik pada sistem saraf. Mekanisme yang diduga terlibat meliputi stres oksidatif, gangguan metabolisme sel saraf, dan aktivasi jalur inflamasi yang menyebabkan degenerasi neuron. Pada saraf olfaktorius, kerusakan dapat terjadi pada reseptor penciuman, sel pendukung, atau jalur penghantaran sinyal. Dampaknya adalah penurunan kemampuan mengenali bau, yang dapat diukur melalui tes perilaku dan pemeriksaan histopatologi (Cahyaningrum et al., 2023).

Mencit (*Mus musculus*) dipilih sebagai hewan percobaan karena karakteristik biologis dan sistem sarafnya yang cukup representatif untuk penelitian toksikologi dasar. Selain itu, mencit (*Mus musculus*) mudah dipelihara, cepat berkembang biak, dan memiliki sensitivitas yang baik terhadap zat kimia, sehingga banyak digunakan dalam penelitian farmakologi dan biomedis (Cahyaningrum et al., 2020). Pada mamalia, termasuk mencit (*Mus musculus*), natrium siklamat umumnya tidak dimetabolisme secara signifikan di usus, tetapi sebagian dapat dikonversi oleh mikrobiota menjadi metabolit utama seperti sikloheksilamin (*cyclohexylamine*). Senyawa ini kemudian diserap melalui saluran cerna dan didistribusikan melalui sirkulasi sistemik, dengan sebagian dapat terakumulasi pada jaringan tertentu. Sikloheksilamin bersifat lebih lipofilik dibandingkan senyawa induknya, sehingga memiliki potensi lebih besar untuk berinteraksi dengan membran biologis. Dalam kondisi tertentu, metabolit ini dapat melewati sawar darah otak (*blood–brain barrier*/BBB) melalui difusi pasif terbatas atau mekanisme transportasi non-spesifik, terutama jika konsentrasinya cukup tinggi dalam plasma. Setelah mencapai sistem saraf pusat, metabolit tersebut berpotensi berinteraksi dengan reseptor saraf kranial

atau struktur neurologis terkait, yang menjadi dasar dugaan efek fisiologis atau neurotoksik pada studi hewan (Sherki et al., 2021).

Penggunaan mencit (*Mus musculus*) dalam penelitian ini, diharapkan diperoleh gambaran awal mengenai efek paparan natrium siklamat berlebihan terhadap fungsi saraf olfaktorius (CN 1) yang dapat menjadi dasar penelitian lanjutan pada manusia. Urgensi penelitian ini terletak pada pentingnya memahami dampak pemanis buatan terhadap sistem saraf, khususnya fungsi penciuman, yang masih relatif jarang diteliti. Sebagian besar penelitian natrium siklamat berfokus pada toksisitas hati dan ginjal serta risiko karsinogenik, sedangkan penelitian mengenai efek neurotoksik masih terbatas. Padahal, gangguan fungsi penciuman dapat berdampak besar terhadap kualitas hidup, seperti penurunan nafsu makan, gangguan perilaku, hingga tanda awal penyakit neurodegeneratif. Selain itu, penelitian ini memiliki nilai strategis dalam konteks kesehatan masyarakat.

Seiring meningkatnya konsumsi makanan dan minuman instan, risiko paparan natrium siklamat berlebihan juga meningkat. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan dalam mengevaluasi kembali batas aman penggunaan pemanis buatan serta meningkatkan kesadaran masyarakat untuk membatasi konsumsi pemanis sintetis. Oleh karena itu, penelitian berjudul “Penurunan Fungsi Saraf Olfaktorius (CN I) pada Mencit (*Mus musculus*) Akibat Induksi Natrium Siklamat Berlebih” diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam menjelaskan hubungan antara konsumsi natrium siklamat berlebihan dan gangguan fungsi saraf olfaktorius. Temuan ini juga diharapkan menjadi dasar bagi penelitian lanjutan mengenai mekanisme molekuler, potensi pemulihan kerusakan, serta implikasi klinis pada manusia, sehingga memperkuat upaya pencegahan untuk melindungi kesehatan masyarakat dari risiko penggunaan bahan tambahan pangan secara berlebihan.

2. METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan dosis natrium siklamat yang telah dikonversi dari dosis untuk manusia menjadi dosis untuk mencit (*Mus musculus*) menggunakan tabel konversi Laurence. Sebanyak 12 mencit (*Mus musculus*) jantan Swiss Webster dibagi menjadi empat kelompok (kontrol, P1: 0,55 mg/kg berat badan, P2: 1,1 mg/kg berat badan, P3: 1,65 mg/kg berat badan), dengan masing-masing kelompok terdiri dari tiga ekor mencit. Pemilihan mencit jantan Swiss Webster dilakukan untuk meminimalkan variasi biologis yang dapat dipengaruhi oleh siklus hormonal reproduksi pada hewan betina sehingga hasil penelitian menjadi lebih homogen dan mudah dibandingkan antar kelompok perlakuan. Pemberian atau induksi natrium siklamat pada setiap mencit (*Mus musculus*) dilakukan selama 25 hari untuk memastikan senyawa tersebut tersebar secara menyeluruh di dalam tubuh mencit. Periode induksi selama 25 hari dipilih untuk memberikan paparan yang cukup sehingga memungkinkan terjadinya akumulasi efek fisiologis dan biokimia akibat konsumsi natrium siklamat secara berulang. Selain itu, durasi tersebut diharapkan mampu menggambarkan dampak paparan jangka menengah terhadap sistem saraf yang menjadi fokus penelitian. Selanjutnya, dilakukan uji deteksi bau amonia pada mencit (*Mus musculus*) untuk mengevaluasi penurunan fungsi saraf olfaktorius (CN I) akibat induksi natrium siklamat yang berlebihan. Pengujian ini dilakukan dengan mengamati respons perilaku mencit terhadap stimulus bau amonia yang diberikan, karena kemampuan mendeteksi dan merespons rangsangan penciuman merupakan indikator penting dalam menilai integritas fungsi saraf olfaktorius.

Dalam prosedur uji respons perilaku mencit terhadap amonia, setiap mencit ditempatkan pada titik awal dengan jarak tetap 15 cm dari sumber amonia yang diberikan melalui kapas yang telah dibasahi larutan amonia 15% yang tersedia di laboratorium. Volume amonia yang diteteskan pada kapas adalah sebanyak 3 tetes pipet atau setara dengan 0,3 mL. Setelah penetesan, dilakukan waktu tunggu sekitar 10 detik sebelum pengujian untuk memastikan uap amonia mulai terpapar secara stabil. Paparan dilakukan di dalam media labirin tertutup transparan, dengan kondisi yang sama untuk setiap hewan uji dan durasi observasi selama 30 detik. Respons perilaku kemudian diamati dan dicatat secara terstandar, berupa waktu latensi mencit untuk menunjukkan reaksi seperti menoleh, menjauh, atau menghindar dari arah sumber bau, dengan pengukuran jarak menggunakan mistar untuk memastikan konsistensi data antar individu maupun kelompok uji. Hasil pengamatan kemudian dibandingkan antar kelompok perlakuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan dosis natrium siklamat terhadap kemampuan penciuman mencit. Analisis yang digunakan pada penelitian ini adalah *One Way Anova*. Apabila terbukti ada pengaruh maka dilakukan uji lanjut untuk melihat perbedaan antar perlakuan. Perubahan nilai atau pengaruh dari masing-masing perlakuan dalam penelitian ini ditentukan dengan menggunakan uji F. Jika hasil uji F hitung perlakuan lebih besar dari F tabel pada taraf uji 5% dan 1%, maka akan dilakukan uji lanjut *Duncan*. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi efek paparan natrium siklamat terhadap fungsi neurologis, khususnya fungsi saraf olfaktorius, pada hewan model percobaan.

2.2 Alur Penelitian

Penelitian diawali dengan tahap aklimatisasi selama 1 minggu untuk mengadaptasikan 12 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan putih, yang kemudian dibagi secara merata ke dalam empat kelompok perlakuan (Kontrol, P1: 0,55 mg/kg BB, P2: 1,1 mg/kg BB, dan P3: 1,65 mg/kg BB). Selanjutnya, mencit (*Mus musculus*) pada kelompok P1, P2, dan P3 diinduksi natrium siklamat selama 25 hari berturut-turut agar senyawa tersebut tersebar merata di dalam tubuh. Pada tahap akhir, dilakukan uji deteksi bau ammonia di dalam media labirin tertutup transparan, dengan kondisi yang sama untuk setiap hewan uji dan durasi observasi selama 30 detik. untuk mengevaluasi dan menganalisis tingkat penurunan fungsi saraf penciuman atau saraf Olfaktorius (CN I) akibat paparan natrium siklamat berlebih tersebut. seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur Penelitian Uji Membau pada Mencit (*Mus musculus*)

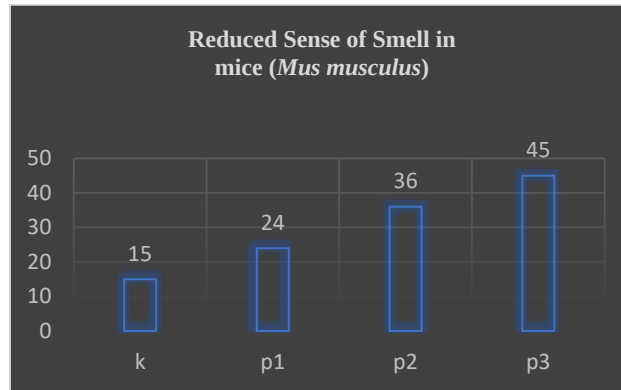
Pada tahap awal sebelum diberikan perlakuan, mencit (*Mus musculus*) diaklimatisasi atau diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium selama 1 minggu. Tujuannya adalah untuk memastikan mencit berada dalam kondisi stabil dan

meminimalkan tingkat stres akibat perubahan lingkungan. Proses aklimatisasi juga penting untuk memberikan kesempatan bagi hewan uji menyesuaikan diri terhadap kondisi kandang, suhu, kelembapan, siklus terang-gelap, serta prosedur pemeliharaan yang diterapkan selama penelitian berlangsung. Dengan demikian, pengaruh faktor lingkungan terhadap hasil penelitian dapat diminimalkan sehingga respons yang diamati lebih mencerminkan efek perlakuan yang diberikan. Kemudian, sebanyak 12 ekor mencit jantan dibagi secara merata ke dalam 4 kelompok berbeda masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor mencit (*Mus musculus*) (Kontrol, P1: 0,55 mg/kg BB, P2: 1,1 mg/kg BB, dan P3: 1,65 mg/kg BB). Pembagian kelompok dilakukan untuk memungkinkan perbandingan yang objektif antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan dosis yang berbeda. Kelompok kontrol digunakan sebagai pembanding untuk mengetahui kondisi normal tanpa paparan natrium siklamat, sedangkan kelompok perlakuan digunakan untuk mengevaluasi pengaruh peningkatan dosis natrium siklamat terhadap fungsi saraf olfaktorius. Setiap kelompok perlakuan (P1, P2, P3) diinduksi atau diberikan natrium siklamat secara oral selama 25 hari.

Durasi yang cukup panjang ini bertujuan untuk memastikan senyawa pemanis buatan tersebut terdistribusi dan tersebar secara menyeluruh di dalam tubuh mencit. Selain itu, pemberian secara oral dipilih karena jalur tersebut merupakan rute paparan yang paling mendekati pola konsumsi natrium siklamat pada manusia. Paparan berulang selama periode penelitian diharapkan dapat menimbulkan perubahan fisiologis yang dapat diamati dan diukur melalui pengujian fungsi saraf penciuman. Setelah masa induksi selesai, dilakukan evaluasi fungsional menggunakan uji deteksi bau amonia. Pengujian ini dilakukan dengan uji respons perilaku terhadap amonia, mencit ditempatkan pada jarak 15 cm dari kapas yang telah ditetesi 0,3 mL larutan amonia 15%. Setelah didiamkan selama 10 detik agar uap amonia menyebar, mencit diamati selama 30 detik di dalam labirin transparan tertutup. Respons yang diamati meliputi waktu latensi mencit untuk menoleh, menjauh, atau menghindari sumber bau amonia. Seluruh pengujian dilakukan dengan kondisi yang sama dan jarak diukur menggunakan mistar untuk menjaga konsistensi data untuk mengevaluasi apakah terjadi penurunan fungsi pada saraf penciuman atau saraf olfaktorius (CN I) akibat efek paparan natrium siklamat yang berlebihan. Penggunaan amonia sebagai stimulus penciuman didasarkan pada karakteristiknya yang memiliki bau menyengat sehingga mudah dikenali oleh sistem olfaktorius hewan percobaan. Respons yang ditunjukkan oleh mencit terhadap stimulus tersebut diamati sebagai indikator kemampuan saraf olfaktorius dalam menerima dan memproses rangsangan bau. Hasil akhirnya dianalisis melalui analisis *One Way Anova* dengan uji lanjut *Duncan* untuk membandingkan tingkat penurunan fungsi penciuman antar kelompok perlakuan. Penyajian data dalam bentuk grafik batang bertujuan untuk mempermudah visualisasi perbedaan respons antar kelompok sehingga hubungan antara peningkatan dosis natrium siklamat dan perubahan fungsi penciuman dapat diamati secara lebih jelas. Hasil analisis tersebut selanjutnya digunakan sebagai dasar untuk menilai potensi efek neurotoksik natrium siklamat terhadap fungsi saraf olfaktorius pada mencit (*Mus musculus*).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa adanya penurunan kemampuan penciuman pada mencit (*Mus musculus*) yang menandakan terjadinya penurunan fungsi saraf olfaktorius (CN I) akibat induksi natrium siklamat. Hasil tersebut didukung dengan grafik hasil pengamatan kemampuan penciuman yang menunjukkan peningkatan tingkat gangguan penciuman pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.



Gambar 2. Hasil Uji Kemampuan Membau pada Mencit (*Mus musculus*)

Berdasarkan data yang disajikan dalam grafik pengamatan di atas, terlihat adanya penurunan yang jelas pada kemampuan penciuman mencit yang diinduksi natrium siklamat dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penurunan ini menunjukkan adanya gangguan pada fungsi saraf olfaktorius (CN I). Grafik tersebut menggambarkan bahwa pada kelompok kontrol, mencit (*Mus musculus*) sudah menunjukkan respons terhadap rangsangan bau amonia pada rata-rata jarak 5 cm dari sumber bau, yang menunjukkan fungsi penciuman masih normal dan mencit (*Mus musculus*) mampu mendeteksi bau dengan lebih cepat. Pada kelompok perlakuan P1, respons penciuman mulai muncul pada rata-rata jarak 8 cm, menunjukkan adanya penurunan sensitivitas terhadap rangsangan bau dibandingkan kelompok kontrol. Selanjutnya, pada kelompok P2, mencit (*Mus musculus*) baru menunjukkan respons pada rata-rata jarak 12 cm, yang mengindikasikan gangguan penciuman semakin meningkat. Sementara itu, kelompok P3 menunjukkan respons paling rendah, yaitu mencit (*Mus musculus*) baru bereaksi pada rata-rata jarak 15 cm dari sumber amonia. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi paparan natrium siklamat, maka semakin besar penurunan kemampuan mencium pada mencit (*Mus musculus*). Peningkatan jarak respons dari 5 cm pada kontrol menjadi 15 cm pada kelompok P3 menunjukkan adanya penurunan sensitivitas penciuman secara bertahap. Dengan kata lain, mencit (*Mus musculus*) yang mengalami paparan natrium siklamat membutuhkan rangsangan bau yang lebih kuat atau jarak yang lebih dekat untuk dapat memberikan respons terhadap amonia.

Tabel 1. Perbandingan rata-rata Hasil Uji Kemampuan Membau pada Mencit (*Mus musculus*)

Kelompok	Rata-rata Jarak (cm)	Selisih jarak dengan kontrol (cm)	Persentase peningkatan jarak di banding kontrol	Keterangan
Kontrol	5	-	-	Sensitivitas penciuman normal
P1	8	3	60%	Terjadi penurunan sensitivitas penciuman ringan
P2	12	7	140%	Terjadi penurunan sensitivitas penciuman sedang
P3	15	10	200%	Terjadi penurunan sensitivitas penciuman paling tinggi

Dari tabel diatas dapat diketahui rata-rata penurunan kemampuan membau pada mencit (*Mus musculus*) pada setiap kelompok terus meningkat. Hal ini memperkuat dugaan bahwa natrium siklamat dapat menyebabkan gangguan pada sistem sensorik penciuman. Kelompok P1 mengalami peningkatan jarak sebesar 60% dibanding kontrol, menunjukkan adanya gangguan penciuman ringan. Pada kelompok P2 terjadi peningkatan sebesar 140%, sedangkan kelompok P3 mengalami peningkatan terbesar yaitu 200%, yang menunjukkan penurunan kemampuan penciuman paling tinggi. Pola peningkatan ini menunjukkan adanya hubungan dosis-respons, di mana semakin tinggi

paparan natrium siklamat maka semakin besar gangguan terhadap fungsi saraf olfaktorius (CN I). Perhitungan uji lanjut juga menunjukkan hasil signifikan ($p < 0,05$) yang menunjukkan terjadinya gangguan penciuman akibat induksi natrium siklamat berlebih pada mencit (*Mus musculus*). Secara ilmiah, temuan ini dapat dijelaskan melalui mekanisme neurotoksik yang melibatkan stres oksidatif dan disfungsi neuron. Paparan berlebihan terhadap senyawa kimia seperti natrium siklamat diduga meningkatkan produksi radikal bebas yang menyebabkan kematian sel (apoptosis), kerusakan membran sel, gangguan fungsi mitokondria, dan penurunan viabilitas neuron (Franzoni et al., 2021; Garcia et al., 2024). Selain itu, aktivasi jalur inflamasi pada jaringan saraf dapat memicu degenerasi neuron olfaktorius sehingga kemampuan mendeteksi bau mengalami penurunan (Sherki et al., 2021). Apoptosis merupakan mekanisme kematian sel terprogram yang dapat terjadi sebagai respons terhadap paparan zat toksik dalam jangka waktu tertentu (Cahyaningrum et al., 2023). Pada neuron olfaktorius, peningkatan stres oksidatif akibat paparan senyawa kimia dapat mengaktifkan jalur apoptosis intrinsik melalui kerusakan mitokondria. Kerusakan mitokondria menyebabkan pelepasan sitokrom C ke sitoplasma yang selanjutnya mengaktifasi kaspase-9 dan kaspase-3 sebagai mediator utama kematian sel (Franzoni et al., 2021; Lee et al., 2021). Akibatnya, jumlah neuron olfaktorius yang berfungsi mengalami penurunan sehingga kemampuan mendeteksi dan menghantarkan rangsangan bau menjadi terganggu. Kondisi tersebut menyebabkan mencit menunjukkan respons penciuman yang lebih lambat dibandingkan kelompok kontrol.

Pada sistem penciuman, kerusakan dapat terjadi pada reseptor olfaktorius di epitel hidung, sel penunjang (sustentakular), serta jalur penghantaran sinyal menuju bulbus olfaktorius, sehingga mengganggu proses perubahan rangsang bau menjadi impuls saraf (Fu et al., 2022; Moujalled et al., 2021). Teori neurobiologi menyatakan bahwa saraf olfaktorius sangat rentan terhadap zat toksik karena langsung terpapar lingkungan luar dan memiliki kemampuan regenerasi yang terbatas pada kondisi paparan kronis (Li & Kumar, 2023; Omaye, 2024). Berdasarkan prinsip toksikologi dosis-respons, peningkatan dosis zat toksik sebanding dengan tingkat kerusakan jaringan, yang dalam penelitian ini tercermin dari penurunan kemampuan penciuman pada kelompok dengan dosis lebih tinggi. Oleh karena itu, hasil ini memperkuat hipotesis bahwa konsumsi natrium siklamat dosis tinggi dapat memberikan efek buruk pada sistem saraf, khususnya saraf olfaktorius pada mencit, melalui mekanisme kerusakan neuron.

Natrium siklamat merupakan salah satu pemanis buatan yang banyak digunakan dalam industri pangan karena memiliki tingkat kemanisan yang lebih tinggi dibandingkan sukrosa serta relatif stabil pada berbagai kondisi pengolahan makanan. Meskipun telah ditetapkan batas aman konsumsinya, penggunaan dalam jumlah berlebih tetap berpotensi menimbulkan dampak biologis yang merugikan (Cahyadi, 2020; Huang et al., 2021; Zhang & Chen, 2022). Menurut prinsip toksikologi yang dikemukakan oleh Paracelsus, “the dose makes the poison”, yang berarti setiap senyawa dapat bersifat toksik apabila diberikan dalam dosis yang melebihi kapasitas toleransi organisme (Li & Kumar, 2023). Dalam tubuh, natrium siklamat dapat mengalami metabolisme oleh mikroorganisme usus menjadi sikloheksilamin, suatu metabolit yang dilaporkan memiliki aktivitas biologis lebih tinggi dibandingkan senyawa asalnya. Akumulasi metabolit tersebut diduga berkontribusi terhadap terjadinya stres seluler dan gangguan fungsi jaringan, termasuk jaringan saraf (Qin et al., 2024).

Gangguan fungsi saraf akibat paparan natrium siklamat dapat dijelaskan melalui teori stres oksidatif. Teori ini menyatakan bahwa peningkatan jumlah reactive oxygen species (ROS) atau spesies oksigen reaktif yang melebihi kapasitas sistem antioksidan tubuh akan menyebabkan ketidakseimbangan redoks. ROS yang berlebihan mampu

menyerang lipid membran, protein struktural, serta materi genetik sel (Moujalled et al., 2021; Zhang & Chen, 2022). Pada jaringan saraf, membran neuron mengandung asam lemak tak jenuh dalam jumlah tinggi sehingga sangat rentan terhadap proses peroksidasi lipid (Campbell, 2025). Kerusakan membran neuron akan menyebabkan perubahan permeabilitas membran, gangguan transpor ion, dan menurunnya kemampuan neuron dalam menghasilkan potensial aksi. Akibatnya, transmisi impuls saraf dari reseptor olfaktorius menuju bulbus olfaktorius menjadi tidak optimal (Wei & Xu, 2021).

Selain memicu stres oksidatif, paparan senyawa toksik juga dapat menyebabkan terjadinya neuroinflamasi. Neuroinflamasi merupakan respons pertahanan jaringan saraf terhadap kerusakan yang ditandai dengan aktivasi sel glia dan peningkatan produksi mediator inflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), dan interleukin-6 (IL-6). Pada kondisi akut, respons ini berperan dalam memperbaiki jaringan yang rusak. Namun, apabila berlangsung secara kronis, neuroinflamasi justru dapat memperparah kerusakan neuron (Armas & D'Anguilli, 2022; Gracia et al., 2024). Peningkatan sitokin proinflamasi dapat menyebabkan disfungsi sinaps, gangguan komunikasi antarsel saraf, serta mempercepat proses degenerasi neuron olfaktorius (Zang et al., 2022). Oleh karena itu, penurunan fungsi penciuman yang diamati pada mencit kemungkinan tidak hanya disebabkan oleh kerusakan langsung akibat radikal bebas, tetapi juga oleh proses inflamasi yang terjadi pada jaringan saraf. Sistem olfaktorius merupakan salah satu sistem sensorik yang memiliki karakteristik unik dibandingkan sistem sensorik lainnya (Campbell, 2025; Isnaeni, 2023). Neuron reseptor olfaktorius terletak pada epitel olfaktorius di rongga hidung dan memiliki dendrit yang langsung berhubungan dengan lingkungan eksternal. Kondisi ini menyebabkan neuron olfaktorius menjadi salah satu sel saraf yang paling rentan terhadap paparan zat kimia dari lingkungan. Ketika zat toksik masuk melalui jalur inhalasi maupun sirkulasi darah, neuron olfaktorius menjadi target pertama yang mengalami paparan. Kerusakan pada reseptor olfaktorius dapat menyebabkan gangguan proses transduksi sinyal, yaitu perubahan energi kimia dari molekul bau menjadi impuls listrik yang dapat diteruskan ke sistem saraf pusat (Huang et al., 2021; Moujalled et al., 2021).

Menurut teori transduksi olfaktorius, molekul odoran yang masuk ke rongga hidung akan berikatan dengan reseptor spesifik pada silia neuron olfaktorius. Ikatan tersebut mengaktifasi protein G dan meningkatkan produksi cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Peningkatan cAMP menyebabkan terbukanya kanal ion sehingga terjadi depolarisasi membran dan terbentuk potensial aksi. Potensial aksi kemudian dihantarkan melalui akson neuron olfaktorius menuju bulbus olfaktorius untuk diproses lebih lanjut. Apabila terjadi kerusakan pada neuron reseptor, jumlah reseptor fungsional akan berkurang sehingga sensitivitas terhadap bau menurun. Hal inilah yang diduga menyebabkan mencit pada kelompok perlakuan memerlukan waktu lebih lama untuk merespons rangsangan bau dibandingkan kelompok control (Cory & Sobolewski, 2023).

Penurunan fungsi penciuman yang ditemukan dalam penelitian ini juga sejalan dengan konsep neurodegenerasi progresif. Neurodegenerasi merupakan proses hilangnya struktur dan fungsi neuron secara bertahap yang dapat dipicu oleh berbagai faktor, termasuk paparan bahan kimia (Garcia et al., 2024). Kerusakan yang berlangsung terus-menerus menyebabkan berkurangnya jumlah neuron yang mampu melakukan regenerasi secara normal. Walaupun epitel olfaktorius memiliki kemampuan regeneratif yang lebih baik dibandingkan sebagian besar jaringan saraf lainnya, kemampuan tersebut dapat menurun apabila paparan toksikan berlangsung dalam waktu lama atau dengan dosis yang tinggi. Akibatnya, laju kematian sel menjadi lebih besar dibandingkan laju pembentukan sel baru sehingga fungsi penciuman mengalami penurunan secara progresif (Garcia et al., 2024; Qin et al., 2024).

Hasil penelitian ini juga menunjukkan adanya hubungan yang konsisten antara peningkatan dosis natrium siklamat dengan tingkat gangguan fungsi penciuman. Hubungan tersebut sesuai dengan teori *dose-response relationship* yang menyatakan bahwa besarnya efek biologis dipengaruhi oleh jumlah paparan zat yang diterima organisme. Semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin besar pula kemungkinan terjadinya akumulasi kerusakan pada tingkat seluler maupun jaringan (Cahyaningrum et al., 2023; Huang et al., 2021). Pada kelompok perlakuan dengan dosis tertinggi, kerusakan neuron olfaktorius diduga terjadi lebih luas sehingga kemampuan mendeteksi rangsangan bau mengalami penurunan yang lebih signifikan dibandingkan kelompok dengan dosis yang lebih rendah. Hasil penelitian ini juga didukung oleh berbagai penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa paparan bahan tambahan pangan tertentu dapat memicu stres oksidatif dan gangguan neurologis (Omaye, 2024). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemanis buatan dalam dosis berlebih mampu meningkatkan pembentukan radikal bebas, menurunkan aktivitas enzim antioksidan, serta menyebabkan perubahan histopatologi pada jaringan saraf (Huang et al., 2021; Zhang & Chen, 2022). Kondisi tersebut mengindikasikan bahwa sistem saraf merupakan salah satu organ target yang rentan terhadap paparan senyawa aditif makanan apabila dikonsumsi secara berlebihan. Oleh karena itu, hasil penelitian ini memberikan bukti tambahan bahwa penggunaan natrium siklamat yang tidak terkendali berpotensi menimbulkan dampak negatif terhadap kesehatan sistem saraf.

Secara keseluruhan, penurunan fungsi saraf olfaktorius pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi natrium siklamat menunjukkan adanya pengaruh toksik terhadap sistem saraf sensorik. Mekanisme yang mendasari fenomena tersebut diduga melibatkan peningkatan stres oksidatif, aktivasi proses inflamasi, gangguan fungsi mitokondria, kerusakan neuron olfaktorius, serta terhambatnya proses transmisi impuls saraf menuju bulbus olfaktorius. Semakin tinggi dosis natrium siklamat yang diberikan, semakin besar tingkat gangguan yang terjadi. Dengan demikian, hasil penelitian ini memperkuat dugaan bahwa paparan natrium siklamat berlebih dapat menyebabkan penurunan kemampuan penciuman melalui mekanisme neurotoksik yang memengaruhi integritas dan fungsi saraf olfaktorius.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa induksi natrium siklamat pada mencit (*Mus musculus*) menyebabkan perubahan terhadap kemampuan penciuman yang menunjukkan adanya gangguan pada fungsi saraf olfaktorius. Hal ini terlihat dari adanya peningkatan jarak respons terhadap rangsangan bau amonia pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kelompok kontrol menunjukkan respons penciuman pada rata-rata jarak 5 cm, sedangkan kelompok P1, P2, dan P3 menunjukkan peningkatan jarak respons masing-masing menjadi 8 cm, 12 cm, dan 15 cm. Peningkatan jarak respons tersebut menunjukkan adanya penurunan sensitivitas penciuman secara bertahap. Dibandingkan dengan kelompok kontrol, kelompok P1 mengalami peningkatan jarak sebesar 60%, kelompok P2 sebesar 140%, dan kelompok P3 sebesar 200%. Hasil ini menunjukkan adanya kecenderungan hubungan dosis dan respon (*dose-response relationship*), yaitu semakin tinggi paparan natrium siklamat yang diberikan, maka semakin besar penurunan kemampuan mencium pada mencit.

Perubahan fungsi penciuman tersebut diduga berkaitan dengan efek neurotoksik natrium siklamat terhadap sistem saraf sensorik, khususnya neuron olfaktorius. Mekanisme yang mungkin berperan adalah peningkatan stres oksidatif akibat paparan

senyawa kimia yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan sistem pertahanan antioksidan tubuh. Kondisi ini berpotensi menyebabkan kerusakan membran sel, gangguan fungsi mitokondria, penurunan viabilitas neuron, serta gangguan proses penghantaran impuls saraf dalam mendeteksi rangsangan bau. Dengan demikian, penelitian ini menunjukkan bahwa paparan natrium siklamat pada dosis yang lebih tinggi berpotensi menyebabkan penurunan fungsi penciuman pada mencit (*Mus musculus*). Hasil penelitian ini mendukung pentingnya pengawasan penggunaan bahan tambahan pangan, terutama pemanis buatan, agar tetap digunakan sesuai batas aman yang telah ditetapkan. Penelitian lebih lanjut dengan variasi dosis, jumlah sampel lebih besar, serta analisis biomolekuler diperlukan untuk memperkuat pemahaman mengenai mekanisme neurotoksik natrium siklamat terhadap sistem saraf.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih ini ditujukan kepada tim penelitian yang telah bekerja sama dengan baik serta memberikan kontribusi melalui usaha dan ide selama proses penelitian. Apresiasi juga disampaikan kepada seluruh rekan yang telah memberikan dukungan, bantuan, dan motivasi, sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan lancar.

REFERENCES

- Abaffy, T., Lu, H. Y., & Matsunami, H. (2023). *Sex steroid hormone synthesis, metabolism, and the effects on the mammalian olfactory system*. Cell and Tissue Research, 391, 19–42.
- Armas, F. V., & D'Angiulli, A. (2022). *Neuroinflammation and neurodegeneration of the central nervous system from air pollutants: A scoping review*. Toxics, 10(11), 666.
- Cahyaningrum, P., Nurlaila, & Oktiansyah, R. (2023). *Pengaruh natrium siklamat terhadap kematian sel saraf mencit (Mus musculus)*. Prosiding Seminar Nasional Pendidikan Biologi.
- Cahyaningrum, P., Windusari, Y., & Setiawan, A. (2020). *Hippocampus cell disorders and neurosensory tests in mice (Mus musculus) due to induction of excess sodium chloride*. Biovalentia: Biological Research Journal.
- Cahyadi, W. (2020). *Analisis dan aspek kesehatan bahan tambahan pangan*. Bumi Aksara.
- Campbell, N. A. (2025). *Biologi* (Edisi ke-13.). Pearson.
- Cory S, D. A., & Sobolewski, M. (2023). *Neurotoxic effects of air pollution: An urgent public health concern*. Nature Reviews Neuroscience, 24, 129–130.
- Franzoni, F., Scarfò, G., Guidotti, S., et al. (2021). *Oxidative stress and cognitive decline: The neuroprotective role of natural antioxidants*. Frontiers in Neuroscience, 15, 729757.
- Fu, C., Kuang, D., Zhang, H., Ren, J., & Chen, J. (2022). *Different components of air pollutants and neurological disorders*. Frontiers in Public Health, 10, 959921.
- García A, B., et al. (2024). *Nitrooxidative stress and neuroinflammation caused by air pollutants are associated with the biological markers of neurodegenerative diseases*. Antioxidants, 13(3), 326.
- Huang, H., et al. (2021). *Artificial sweeteners and neurological risk: Mechanisms of oxidative stress and neurotoxicity*. Journal of Toxicological Sciences, 46(3), 215–228.
- Isnaeni, W. (2023). *Fisiologi hewan*. Kanisius.
- Lee, Y. M., He, W., & Liou, Y. C. (2021). *The redox language in neurodegenerative diseases: Oxidative post-translational modifications by hydrogen peroxide*. Cell Death & Disease, 12, 58.

- Li, W., Wang, Y., & Kumar, S. (2023). *Neurotoxic effects of food additives: Oxidative stress and neuronal degeneration pathways*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 71(12), 4567–4578.
- Moujalled, D., Strasser, A., & Liddell, J. R. (2021). *Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases*. Cell Death & Differentiation, 28, 2029–2044.
- Omaye, S. T. (2024). *Food and nutritional toxicology*. CRC Press.
- Purwaningsih, R. (2020). *Penggunaan natrium siklamat pada es lilin*. Jurnal Pangan dan Gizi.
- Qin, S. J., Zeng, Q. G., Zeng, H. X., et al. (2024). *Neurotoxicity of fine and ultrafine particulate matter: A comprehensive review using a toxicity pathway-oriented adverse outcome pathway framework*. Science of the Total Environment, 947, 174450.
- Sherki, Y. G., et al. (2021). *Oxidative stress induced neurodegenerative diseases*. Neuropharmacology.
- Suparmi, R., Fauziah, R., & Mulyani, S. (2022). *Kandungan natrium siklamat pada manisan buah*. JOTING Journal.
- Wei, S., & Xu, T. (2021). *Chemosensory dysfunction induced by environmental pollutants and its potential as a novel neurotoxicological indicator: A review*. Environmental Science & Technology, 55(16), 10911–10922.
- Zhang, Y., Li, X., & Chen, J. (2022). *Artificial sweeteners and metabolic–neurological interactions: A systematic review*. Food and Chemical Toxicology, 165, 113–124.