

Pengaruh Konsumsi Kombinasi Pemanis Buatan Siklamat dan Sakarin terhadap Kadar Glukosa Darah dan Toleransi Glukosa

Feddy Setiady¹; Willy Handoko²; Andriani³

¹ Program Studi Kedokteran, FK UNTAN

² Departemen Fisiologi Medik, Program Studi Kedokteran, FK UNTAN

³ Departemen Biokimia Medik, Program Studi Kedokteran, FK UNTAN

Abstrak

Latar Belakang. Pemanis buatan rendah kalori adalah salah satu dari zat aditif yang paling sering digunakan diseluruh dunia. Konsumsi pemanis buatan rendah kalori direkomendasikan pada penderita obesitas ataupun diabetes, meskipun data-data ilmiah yang mendukungnya tidak jelas dan kontroversial. **Metode.** Penelitian ini merupakan studi eksperimental pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang mendapat perlakuan mengkonsumsi pemanis buatan rendah kalori (Sakarin, Siklamat dan Kombinasi Sakarin dengan Siklamat) selama 5 minggu. Pada akhir perlakuan, darah tikus diambil untuk mengukur glukosa darah dengan *glucose check unit*. Hasil yang didapatkan dianalisis dengan uji statistik *One-way ANOVA* dilanjutkan dengan *post hoc test*. **Hasil.** Hasil yang didapat menunjukkan perbedaan bermakna rerata glukosa darah puasa antara ketiga kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol, sedangkan perbedaan *area under the curve* ditemui antar kelompok akuades dengan kelompok kombinasi sakarin dan siklamat. **Kesimpulan.** Konsumsi kombinasi pemanis buatan rendah kalori sakarin dan siklamat menunjukkan peningkatan glukosa darah puasa dan nilai *area under the curve* test toleransi glukosa oral yang bermakna pada tikus galur wistar.

Kata Kunci: Sakarin, Siklamat, Kadar Glukosa Darah

Background. *Non-Nutritive Artificial Sweetener is one of the most common food additives worldwide. Non-Nutritive Artificial Sweetener consumption is recommended for obesity and diabetes, although scientific evidence is not clear and controversial* **Method.** *This study is an experimental study on twenty four male wistar rat which is given non-nutritive sweetener (saccharin, cyclamate, and combination of saccharin and cyclamate) for 5 weeks. At the end of the experiment the rat blood is taken for blood glucose examination using glucose check unit. The result is analyzed using One-way ANOVA* **Result.** *the result shows that there were significant difference of fasting glucose beetween 3 treatment group and the control group, and significant difference on area under the curve beetween saccharin and cyclamate combination group and control group* **Conclusion.** *Consumption of non-nutritive sweetener saccharin and cyclamate combination shows increase in fasting glucose and glucose tolerance in male wistar rat.*

Keywords: Saccharin, Cyclamate, Blood Glucose

PENDAHULUAN

Gula merupakan sumber karbohidrat yang sering digunakan sebagai penghasil rasa manis. Penambahan gula berlebihan merupakan faktor resiko obesitas dan diabetes mellitus.¹ Peningkatan jumlah penyakit diabetes secara global menyebabkan peningkatan penggunaan pemanis rendah kalori sebagai pengganti gula. Pemanis rendah kalori merupakan pemanis yang menghasilkan sedikit hingga tidak menghasilkan kalori pada tubuh manusia sehingga banyak penggunaannya untuk penderita obesitas dan diabetes mellitus. Pemanis buatan rendah kalori yang diperbolehkan *American Diabetes Association* (ADA) antara lain Aspartame, Acesulfane-K, Neotame, Sakarin, Sukralosa, Siklamat dan Alitame.²

Pemanis buatan rendah kalori telah beredar di Indonesia sejak tahun 1978, salah satunya adalah pemanis buatan cap cangkir. Siklamat cap cangkir merupakan pemanis buatan rendah kalori yang termasuk golongan bahan tambahan

pangan. Pemanis cap cangkir ini mengandung natrium siklamat sebesar 87% dan natrium sakarin sebesar 4,72% dalam kemasan produk sebesar 40 gram.³ Pemanis buatan cap cangkir telah memiliki izin dari balai pengawas obat dan makanan (BPOM) sebagai bahan tambahan pangan. Pemanis buatan cap cangkir didistribusi dan dijual secara luas di Indonesia begitu juga di Pontianak. Pemanis buatan ini diindikasikan untuk orang-orang yang mengalami obesitas atau diabetes.

Siklamat ($C_6H_{13}NO_3S$) merupakan pemanis buatan rendah kalori yang sering digunakan bersamaan dengan pemanis buatan lain khususnya sakarin. Siklamat merupakan pemanis buatan dengan tingkat kemanisan tiga puluh kali kemanisan sukrosa. Kombinasi penggunaan siklamat dan sakarin merupakan kombinasi yang paling sering digunakan karena terdapat sinergisme kombinasi yang tinggi antara kedua pemanis tersebut. Konsumsi kombinasi siklamat dan sakarin memiliki tingkat kemanisan lebih tinggi daripada

sakarin maupun siklamat sendiri. Siklamat diduga dapat menghasilkan kanker kantung kemih namun buktinya belum cukup kuat. Siklamat tidak dimetabolisme pada tubuh manusia tetapi dimetabolisme oleh flora saluran pencernaan. Hasil metabolisme siklamat dapat menyebabkan atrofi testis dan efek kardiovaskular. Hasil metabolisme siklamat merupakan dasar perhitungan *allowed daily intake* ADI siklamat yaitu 0-11 mg/kg berat badan.⁴

Sakarin (1,1-dioxo-1,2-benzothiazol-3-one) merupakan pemanis buatan dengan tingkat kemanisan tiga ratus kali lebih manis dari sukrosa. Sakarin adalah pemanis buatan yang tergolong jenis pemanis rendah kalori dimana sakarin tidak menghasilkan kalori. Sakarin merupakan pemanis rendah kalori tertua yang diterima penggunaannya pada makanan dan minuman. Pada tahun 1977 muncul dugaan bahwa sakarin dapat menyebabkan kanker namun penelitian-penelitian selanjutnya tidak dapat menunjukkan efek tersebut sehingga

larangan konsumsi sakarin ditarik. Sakarin tidak dimetabolisme dan stabil pada panas. Dosis untuk sakarin yang diterima secara umum adalah 0,1 - 5 mg/kg berat badan.²

Menurut *American Heart Association* (AHA) dan ADA lewat jurnal yang diterbitkan pada 2012, konsumsi pemanis rendah kalori belum dapat dipastikan pengaruhnya terhadap berat badan. Penelitian pengaruh pemanis tanpa nutrisi terhadap berat badan telah menunjukkan angka yang tidak konsisten.⁵

Ulasan penelitian Azad tentang pemanis rendah kalori pada tahun 2017 menemukan peningkatan *body mass index* (BMI) pada penelitian acak terkontrol sedangkan penelitian kohort menemukan peningkatan BMI yang signifikan. Penelitian oleh Suez⁶ pada tahun 2014 menunjukkan bahwa sakarin, sukralosa dan aspartame dapat menyebabkan intoleransi glukosa pada mencit melalui disbiosis mikroorganisme pada saluran pencernaan.

Intoleransi glukosa atau toleransi glukosa terganggu merupakan keadaan

dimana glukosa darah dalam keadaan abnormal namun belum dapat dikategorikan sebagai diabetes mellitus. Intoleransi glukosa dapat ditetapkan bila glukosa darah 2 jam setelah uji toleransi glukosa adalah 140-199 mg/dl. Intoleransi glukosa berbeda dengan glukosa darah puasa walau keduanya merupakan fase yang terjadi sebelum seseorang terkena diabetes mellitus tipe 2.⁷ Glukosa darah puasa terganggu merupakan keadaan dimana glukosa darah puasa berada pada nilai 100-125 mg/dL.

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah. Diagnosis DM ditegakkan melalui pemeriksaan kadar gula puasa yang melebihi 126 mg/dL atau hasil test toleransi glukosa oral melebihi 200 mg/dL. Secara global, diperkirakan terdapat 422 juta dewasa hidup dengan diabetes pada tahun 2014, 108 juta pada tahun 1980. Prevalensi global diabetes telah meningkat hampir dua kali sejak tahun 1980, meningkat dari 4,7% ke 8,5%

pada populasi dewasa. Data tersebut menunjukkan peningkatan faktor resiko seperti berat badan berlebih atau obesitas. DM menyebabkan 1,5 juta kematian pada tahun 2012.⁸ Pada Kalimantan Barat didapatkan 24,581 kasus terdiagnosis dan 12.811 gejala kasus dengan gejala klasik DM (Polidipsi, Polifagi, dan Poliuria) namun belum pernah didiagnosis pada tahun 2013.⁹

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyebab utama penyakit ginjal tingkat akhir. Diabetes juga menjadi penyebab utama amputasi ekstremitas bawah serta kebutaan pada orang dewasa. Diabetes juga mempengaruhi kejadian penyakit kardiovaskular. Dengan peningkatan kejadian setiap tahunnya, dikhawatirkan diabetes akan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di masa depan.⁸

Berdasarkan pernyataan diatas diketahui bahwa pemanis buatan rendah kalori sering digunakan sebagai pengganti gula. Salah satu jenis pemanis buatan yang

beredar di Indonesia adalah pemanis cap cangkir yang mengandung kombinasi siklamat dan sakarin. Penggunaan pemanis buatan rendah kalori disetujui ADA dan BPOM. Beberapa penelitian yang telah dilakukan menemukan bahwa terdapat potensi konsumsi pemanis buatan rendah kalori dapat menyebabkan peningkatan glukosa darah. Berdasarkan hal-hal tersebut, peneliti ingin mencari tahu pengaruh konsumsi kombinasi pemanis buatan sakarin dan siklamat terhadap glukosa darah.

METODE

Alat dan Bahan

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah Kandang Tikus, Botol Minum Tikus, Neraca Analitik, Timbangan Hewan, Pipet Sonde, Spuit 5ml, dan *Glocose Check Unit*. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Pakan Standar Tikus, Akuades, Sakarin, Siklamat, dan Darah Tikus.

Persiapan Hewan Uji

Sampel pada penelitian ini menggunakan tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 175-225 gram. Tikus yang digunakan berjumlah 24 ekor. Sebelum diberi perlakuan, tikus diaklimatisasi dengan lingkungan laboratorium selama 7 hari agar tikus dapat beradaptasi dengan lingkungan laboratorium. Pemberian makanan dan minuman secara *ad libitum*.

Perlakuan Pada Hewan Coba

Perlakuan diberikan setelah aklimatisasi selama 7 hari. Pengelompokan subjek perlakuan terdiri dari 4 kelompok secara acak, meliputi kelompok akuades (K1), kelompok siklamat (P1), kelompok sakarin (P2), dan kelompok cap cangkir (P3). Kelompok Akuades (K1) : Terdiri dari 6 tikus jantan galur wistar yang diberi akuades *ad libitum* selama 5 minggu. Kelompok siklamat (P1) : Terdiri dari 6 tikus jantan galur wistar yang diberi

siklamat sebesar 13,85 mg dalam 20 ml.

Kelompok sakarin (P2) : Terdiri dari 6

tikus jantan galur wistar yang diberi

sakarin sebesar 0,74 mg dalam 20 ml.

Kelompok cap cangkir (P3) : Terdiri dari 6

tikus jantan galur wistar yang diberi

produk cap cangkir sebesar 15,6 mg.

Jumlah produk cap cangkir yang

digunakan didapatkan dengan rumus

berikut:

$$ADI \text{ siklamate: } 0 - 11 \frac{mg}{kg}$$

BSA-CF Manusia/Tikus untuk manusia 50

kg, tikus 200g = 0,162

AED = HED : BSA-CF

$$AED = \frac{\frac{11mg}{kgBB}}{0,162} = \frac{67,9mg}{kgBB}$$

BSA-CF (*Body surface area conversion*

factor) adalah faktor yang mengubah dosis

(mg/kg) dalam spesies binatang ke dosis

ekuivalen pada manusia (dikenal sebagai

human equivalent dose), didasarkan pada

perbedaan permukaan tubuh. BSA-CF

adalah rasio permukaan tubuh pada spesies

yang diuji terhadap manusia

Human Equivalent Doses (HED) (dosis

ekuivalent manusia (mg/kg BB)) = *Animal*

Equivalent Doses (AED) (dosis ekuivalen

binatang (mg/kg BB)) x BSA-CF

berarti

AED = HED : BSA-CF

sehingga

Dosis Siklamat untuk tikus seberat 200g

(x) :

$$\frac{67,9 \text{ mg}}{x} = \frac{1000 \text{ g (1kg)}}{200 \text{ g}}$$

$$1000x = 13580$$

$$x = 13,58 \text{ mg}$$

Jumlah cap cangkir yang digunakan untuk

mendapatkan 13,58 siklamat (a):

87 % *cyclamate* dalam 40g cap cangkir

= 34,8 gram

$$\frac{40000 \text{ mg}}{34800 \text{ mg}} = \frac{a}{13,58 \text{ mg}}$$

$$34800 a = 543200 \text{ mg}$$

$$a = 15,6 \text{ mg}$$

Sehingga sakarin yang terdapat pada 15,6

mg cap cangkir adalah (b):

$$15,6 \text{ mg} \times \frac{4,72}{100} = 0,74 \text{ mg}$$

Pengukuran Glukosa Darah Puasa

Tikus dipuasakan selama 6 jam. Tikus yang telah dipuasakan diletakkan dalam toples berisi eter jenuh 10%. Siapkan *glucose check unit* dan pasang strip. Tikus yang sudah dibius diletakkan pada papan styrofoam. Bersihkan ekor tikus menggunakan alkohol. Potong sedikit bagian ekor tikus kemudian pijit hingga darah keluar. Strip yang sudah dipasang pada *glucose check unit* disentukan pada darah hingga terdengar bunyi. Tunggu sebentar dan catat hasil yang muncul pada *glucose check unit*.

Pengukuran Area Under The Curve hasil Test Toleransi Glukosa Oral

Siapkan air sebanyak 3-5ml, campurkan dengan 600 mg glukosa kemudian diaduk. Sondekan larutan glukosa ke tikus. Tikus kemudian dimasukkan kedalam toples berisi eter jenuh 10%. Siapkan *glucose check unit* dan pasang strip. Tikus yang sudah dibius diletakkan pada papan styrofoam. Bersihkan ekor tikus menggunakan

alkohol. Potong sedikit bagian ekor tikus kemudian pijit hingga darah keluar. Strip yang sudah dipasang pada *glucose check unit* disentukan pada darah hingga terdengar bunyi. Pengambilan dilakukan pada menit ke 0, 30, 60, dan 120. Selama pengambilan tikus dipuasakan.

Analisis Data

Data yang diperoleh akan dianalisa menggunakan uji statistik. Analisis data dilakukan dengan menggunakan *Statistical Product and Service Solution (SPSS) 22 for windows*. Uji statistik yang akan digunakan yaitu uji statistik parametrik (*One Way ANOVA*) dilanjutkan dengan post hoc test (LSD) apabila distribusi data dan homogenitas data normal.

HASIL

Tikus putih jantan galur wistar dipuasakan selama 6 jam kemudian dilakukan pengukuran. Berdasarkan pengukuran kadar glukosa darah puasa dengan *glucose check unit*. Didapatkan rerata glukosa darah puasa kelompok yang

mengonsumsi akuades 90,3 mg/dl, kelompok yang mengonsumsi sakarin 108 mg/dl, kelompok yang mengonsumsi siklamat 111,67 mg/dl dan kelompok yang mengonsumsi pemanis cap cangkir 108,67 mg/dl. Kemudian hasil yang didapatkan dibandingkan dengan menggunakan uji statistik *One Way ANOVA* dilanjutkan *post hoc test* metode LSD.

Berdasarkan hasil uji *One Way ANOVA*, terdapat perbedaan bermakna antara kelompok yang mengonsumsi sakarin dengan kelompok yang mengonsumsi akuades, antara kelompok yang mengonsumsi siklamat dengan kelompok yang mengonsumsi akuades, dan antara kelompok yang mengonsumsi pemanis cap cangkir dengan kelompok yang mengonsumsi akuades dimana hasil *post hoc test* $p < 0,05$. Terlihat peningkatan signifikan terjadi pada ketiga kelompok perlakuan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol akuades.

Hasil pengukuran toleransi glukosa menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok yang mengonsumsi cap cangkir dibandingkan dengan kelompok yang mengonsumsi akuades dan antara kelompok yang mengonsumsi cap cangkir dengan kelompok yang mengonsumsi sakarin. Perbandingan antar-antar kelompok lain tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Berdasarkan hasil yang didapatkan, rerata *area under the curve* pada kelompok akuades dan sakarin memiliki angka yang berdekatan yaitu 270,1667 mg•h/dl untuk kelompok sakarin dan 273,5 mg•h/dl untuk kelompok akuades. Sedangkan rerata *area under the curve* untuk kelompok siklamat lebih tinggi yaitu 293,83 mg•h/dl namun tidak signifikan. Kelompok cap cangkir yang memiliki rerata 323,96 mg•h/dl mengandung kombinasi sakarin dan siklamat dan memiliki peningkatan tertinggi.

PEMBAHASAN

Pemanis rendah kalori merupakan pemberi rasa manis yang menghasilkan sedikit hingga tidak menghasilkan kalori sama sekali pada tubuh manusia. Beberapa contoh pemanis buatan rendah kalori yang penggunaannya disetujui ADA adalah sakarin dan siklamat dimana penggunaannya sering dikombinasikan.² Pemanis buatan rendah kalori digunakan untuk mengurangi asupan kalori yang dianggap baik untuk penderita obesitas maupun diabetes mellitus. Penelitian oleh Fowler *et al* menunjukkan pandangan lain yaitu konsumsi pemanis buatan rendah kalori dapat menyebabkan peningkatan berat badan.¹⁰ Penelitian oleh Suez *et al* menunjukkan bahwa konsumsi pemanis buatan rendah kalori dapat menyebabkan intoleransi glukosa.⁶

Pada penelitian ini terdapat 4 kelompok yaitu kelompok akuades, kelompok sakarin, kelompok siklamat, dan kelompok cap cangkir. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus yang

diberi minuman yang berbeda yaitu akuades, sakarin, siklamat, dan cap cangkir selama 5 minggu. Setelah 5 minggu perlakuan, dilakukan pengukuran glukosa darah puasa dan test toleransi glukosa oral pada tikus putih jantan galur wistar. Penelitian ini menggunakan dosis siklamat sebesar 13,58 mg yang setara dengan 550 mg siklamat untuk manusia dengan berat 50 kg, sakarin sebesar 0,85 mg sakarin yang setara dengan 34,425 mg untuk manusia dengan berat badan 50 kg, dan kombinasi dari kedua dosis tersebut digunakan untuk kelompok cap cangkir. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh kombinasi sakarin dan siklamat terhadap kadar glukosa darah puasa dan toleransi glukosa pada tikus galur wistar yang jika dikonversikan kedalam dosis manusia masih berada dibawah *allowed daily intake* (550 mg siklamat, dan 34,425 mg sakarin).

Glukosa darah puasa terganggu terjadi karena kurangnya sensitifitas sel hepar terhadap insulin. Pada saat tubuh

berpuasa, organ yang menggunakan 50% dari total konsumsi glukosa darah adalah otak sedangkan otot menggunakan sumber energi lain. Hepar berperan penting saat tubuh berpuasa dengan memproduksi glukosa. Penelitian Altrach *et al* menunjukkan bahwa pada saat glukosa darah puasa terganggu sel hepar menyerap glukosa lebih sedikit dan memproduksi glukosa sama banyak dibandingkan dengan seseorang yang normoglikemik. Altrach mengungkapkan bahwa kurangnya absorpsi glukosa disebabkan gangguan pada enzim glucokinase.¹¹ Glucokinase merupakan enzim yang merubah glukosa menjadi glukosa-6-fosfat. Belum jelas bagaimana gangguan glucokinase akan tetapi glucokinase merupakan enzim yang dipengaruhi oleh insulin.¹² Produksi glukosa yang abnormal disebabkan oleh resistensi terhadap insulin.¹¹

Insulin bekerja secara langsung dan tidak langsung dalam menghambat produksi glukosa hepar. Insulin secara tidak langsung menurunkan sekresi

glukagon, yaitu hormon yang berfungsi dalam proses produksi glukosa. Insulin juga bekerja pada sel lemak untuk menghambat lipolisis. Secara langsung insulin bekerja pada hepar dengan menghambat proses glikolisis. Insulin juga merangsang glikogenesis.^{13,14} Resistensi insulin pada hepar menyebabkan tingginya glukosa yang diproduksi. Besarnya produksi glukosa pada hepar menyebabkan tingginya glukosa darah saat berpuasa.¹¹

Resistensi insulin pada intoleransi glukosa terjadi terutama pada otot. Pada saat asupan glukosa diserap oleh tubuh, otot merupakan salah satu organ penyerap glukosa terbanyak. Glukosa yang diserap otot akan dirubah menjadi cadangan energi yang digunakan saat tubuh berpuasa otot. Resistensi insulin pada otot menyebabkan kurangnya penyerapan glukosa sehingga glukosa darah akan meningkat.^{11,15} Perlu diperhatikan bahwa resistensi insulin pada saat intoleransi glukosa maupun glukosa darah puasa terganggu dapat terjadi diberbagai organ pada saat bersamaan.¹⁵

Hasil penelitian yang terdapat pada gambar 1 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan glukosa darah puasa yang bermakna antara kelompok sakarin dengan kelompok akuades, antara kelompok siklamat dengan kelompok akuades, dan antara kelompok cap cangkir dengan kelompok akuades. Peningkatan glukosa darah puasa terutama terjadi karena resistensi insulin pada hepar. Sesuai dengan penelitian Suez *et al* bahwa konsumsi pemanis buatan rendah kalori dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah puasa. Suez menemukan bahwa konsumsi pemanis buatan rendah kalori dapat menyebabkan disbiosis mikrobiota saluran pencernaan.⁶ Penelitian Prashant menemukan efek antibiotik pada pemanis buatan rendah kalori sakarin, aspartam, dan sukralosa.¹⁶ Peningkatan glukosa darah puasa pada pemberian pemanis buatan rendah kalori diduga disebabkan oleh penurunan bakteri *Akkermansia muciniphila*.¹⁷

Akkermansia muciniphila merupakan bakteri yang besimbiosis mutualisme dengan mukosa saluran pencernaan dimana *Akkermansia muciniphila* meningkatkan ketebalan mukus dan mengurangi penyerapan lipopolisakarida.¹⁷ Lipopolisakarida (LPS) merupakan penyusun permukaan sel bakteri gram negatif. LPS yang berikatan dengan Toll-like receptor-4 (TLR-4) pada makrofag menghasilkan mediator inflamasi. Inflamasi sistemik ringan yang disebabkan LPS dapat menyebabkan kerusakan sel β serta menyebabkan resistensi insulin.¹⁸ Berdasarkan hasil yang didapatkan pada penelitian ini, diduga siklamat juga dapat menyebabkan disbiosis pada mikrobiota saluran pencernaan yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah puasa.

Pada penelitian ini tingkat toleransi glukosa diukur dengan menghitung *area under the curve* (AUC) dari test toleransi glukosa oral (TTGO). Baik pengukuran

glukosa darah puasa (GDP) maupun TTGO dapat dipergunakan untuk mendeteksi fase prediabetes dan fase awal terjadinya gangguan pada insulin. Pengukuran AUC hasil TTGO dianggap lebih baik dibanding GDP karena memiliki sensitifitas 90% dan spesifisitas 93% untuk mendeteksi diabetes, toleransi glukosa terganggu, dan seorang yang memiliki faktor resiko diabetes yang tinggi.¹⁹ Hasil perhitungan AUC yang terdapat pada gambar 2 menunjukkan peningkatan AUC yang bermakna antara kelompok cap cangkir dengan kelompok akuades maupun antara kelompok cap cangkir dengan kelompok sakarin. Penelitian Suez pada tahun 2014 menemukan bahwa intoleransi glukosa terjadi setelah konsumsi sakarin, sukralosa, atau aspartam selama 11 minggu.⁶ Konsumsi kombinasi sakarin dan siklamat dalam waktu lebih singkat sudah dapat menunjukkan gangguan toleransi glukosa pada tikus galur wistar.

Konsumsi kombinasi sakarin dan siklamat selama 5 minggu menunjukkan

perbedaan AUC yang bermakna pada tikus galur wistar. Penelitian Suez pada tahun 2014 menemukan bahwa konsumsi pemanis buatan sakarin, siklamat, dan aspartam selama 11 minggu dapat menyebabkan intoleransi glukosa melalui disbiosis saluran pencernaan.⁶ Disbiosis saluran pencernaan diduga dapat menyebabkan resistensi insulin sehingga menyebabkan intoleransi glukosa. Kelompok sakarin dan siklamat pada penelitian ini menunjukkan peningkatan glukosa darah puasa yang bermakna namun AUC pada kelompok ini tidak memiliki perbedaan bermakna bila dibandingkan dengan kelompok akuades. Perlu diperhatikan bahwa penelitian ini hanya dilakukan selama 5 minggu. Peningkatan AUC menandakan intoleransi glukosa yang merupakan hasil resistensi insulin pada otot.¹⁵

KESIMPULAN

Kesimpulan yang didapat dari penelitian ini adalah konsumsi sakarin,

siklamat, dan kombinasi sakarin dan siklamat menyebabkan peningkatan glukosa darah puasa dibanding kelompok kontrol. Konsumsi kombinasi sakarin dan siklamat menunjukkan peningkatan nilai *Area Under The Curve* yang bermakna dibanding kelompok kontrol dan kelompok sakarin pada tikus galur wistar.

Saran yang perlu dilakukan dalam penelitian ini adalah menggunakan beberapa dosis kombinasi sakarin dan siklamat untuk melihat batas dosis yang tidak menghasilkan peningkatan kadar glukosa darah. Perlu penelitian lanjutan untuk membuktikan efek konsumsi kombinasi sakarin dan siklamat terhadap mikrobiota saluran pencernaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Rippe JM, Angelopoulos TJ. Added Sugars and Risk Factors for Obesity, Diabetes and Heart Disease. *Int J Obes.* 2016 Mar;40:S22–7.
- Fitch C, Keim KS. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Use of Nutritive and Nonnutritive Sweeteners. *J Acad Nutr Diet.* 2012 May;112(5):739–58.
- Surat BPOM No. PM.04.04.972.03.17.507. Laporan Hasil Pengujian Kadar Serbuk Sodium Cyclamate. BPOM;
- Alternative Sweeteners, Fourth Edition. Hoboken: Taylor and Francis; 2012.
- Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, et al. Nonnutritive Sweeteners: Current Use and Health Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation.* 2012 Jul 24;126(4):509–19.
- Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial Sweeteners Induce Glucose Intolerance by Altering the Gut Microbiota. *Nature* [Internet]. 2014 Sep 17 [cited 2017 Apr 11]; Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature13793>
- Longo DL, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. 2 p.
- Roglic G, World Health Organization, editors. *Global Report on Diabetes*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. 86 p.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Kementerian Kesehat. 2013;
- Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the Obesity Epidemic? Artificially Sweetened Beverage Use and Long-term Weight Gain. *Obesity.* 2008 Aug;16(8):1894–900.
- Alatrach M, Agyin C, Adams J, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Decreased Basal Hepatic Glucose Uptake in Impaired Fasting Glucose. *Diabetologia.* 2017 Jul;60(7):1325–32.
- Massa ML, Gagliardino JJ, Francini F. Liver glucokinase: An overview on the regulatory mechanisms of its activity. *IUBMB Life.* 2011 Jan;63(1):1–6.
- Girard J. The Inhibitory Effects of Insulin on Hepatic Glucose Production Are Both Direct and Indirect. *Diabetes.* 2006 Dec 1;55(Supplement 2):S65–9.
- Edgerton DS, Kraft G, Smith M, Farmer B, Williams PE, Coate KC, et al. Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition

- of glucose production caused by insulin secretion. *JCI Insight* [Internet]. 2017 Mar 23 [cited 2017 Nov 24];2(6). Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/91863>
15. Færch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and Aetiology of Impaired fasting Glycaemia and Impaired Glucose Tolerance: Does it Matter for Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes? *Diabetologia*. 2009 Sep;52(9):1714–23.
 16. Prashant GM, Patil RB, Nagaraj T, Patel VB. The Antimicrobial Activity of the Three Commercially Available Intense Sweeteners Against Common Periodontal Pathogens: an in Vitro Study. *J Contemp Dent Pract*. 2012 Nov 1;13(6):749–52.
 17. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk Between *Akkermansia muciniphila* and Intestinal Epithelium Controls Diet-Induced Obesity. *Proc Natl Acad Sci*. 2013 May 28;110(22):9066–71.
 18. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the Gut Microbiota on the Development of Obesity and type 2 Diabetes Mellitus. *Front Microbiol* [Internet]. 2014 Apr 29 [cited 2017 Apr 11];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2014.00190/abstract>
 19. Sakaguchi K, Takeda K, Maeda M, Ogawa W, Sato T, Okada S, et al. Glucose Area Under the Curve During Oral Glucose Tolerance Test as an Index of Glucose Intolerance. *Diabetol Int*. 2016 Mar;7(1):53–8.