

# Pengaruh Pemberian Aspartam terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Melitus Diinduksi Aloksan

Ega Purnamasari R.D<sup>1</sup>, Eti Yerizel<sup>2</sup>, Efrida<sup>3</sup>

## Abstrak

Aspartam merupakan gula pengganti rendah kalori yang sering dikonsumsi oleh penderita diabetes, tetapi keamanannya masih kontroversi. Intensitas rasa manis aspartam yang tinggi diduga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian lain menyebutkan hasil metabolisme aspartam berupa asam aspartat dan fenilalanin dapat menjadi prekursor glukosa melalui glukoneogenesis. Tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui pengaruh pemberian aspartam terhadap kadar glukosa darah tikus diabetes melitus diinduksi aloksan. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *post-test only control group design*. Sampel penelitian ini terdiri dari 20 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi kelompok kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2). Aloksan 150 mg/kgBB diinduksikan pada kelompok KP dan P2, aspartam 315 mg/kgBB diberikan pada kelompok P1 dan P2 selama 4 minggu. Kadar glukosa darah puasa diukur setelah 4 minggu menggunakan spektrofotometer. Hasil penelitian ini didapatkan rerata kadar glukosa darah puasa kelompok KN (88,39 mg/dL), KP (134,11 mg/dL), P1 (93,95 mg/dL), dan P2 (66,66 mg/dL). Analisis data dengan Uji ANOVA nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ), terdapat perbedaan kadar glukosa darah puasa yang bermakna pada semua kelompok. Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian aspartam terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa tikus diabetes melitus diinduksi aloksan.

**Kata kunci:** aspartam, kadar glukosa darah, diabetes melitus, aloksan

## Abstract

*Aspartame is a low-calorie sugar substitute that is often consumed by people with diabetes, but the safety of aspartame is still controversial. The high intensity of aspartame sweetness could be expected to lower blood glucose levels. Other study said the results of the metabolism of aspartame such aspartic acids and phenylalanine which can be a precursor of glucose through gluconeogenesis. The purpose of this study was to determine the effect of aspartame on blood glucose levels of alloxan induced diabetic rats. This study is an experimental study with a post-test only control group design. Twenty male Wistar rats were divided into 4 groups: negative control (KN), positive control (KP), treatment 1 (P1), treatment 2 (P2). Alloxan 150 mg/kg body weight induced in KP and P2 groups, aspartame 315 mg/kg body weight administered on P1 and P2 groups for 4 weeks. Fasting blood glucose levels were measured after 4 weeks using a spectrophotometer. The results of this study, the mean fasting blood glucose levels KN group (88.39 mg/dL), KP (134.11 mg/dL), P1 (93.95 mg/dL), and P2 (66.66 mg/dL). Data were analyzed using ANOVA test,  $p\text{-value} = 0.000$  ( $p < 0.05$ ), there are differences in fasting blood glucose levels were significant in all groups. The conclusions of this study is the provision of aspartame in alloxan induced diabetic rats can cause a decrease in blood glucose levels significantly.*

**Keywords:** aspartame, blood glucose levels, diabetes mellitus, alloxan

**Afiliasi penulis :** 1. Pendidikan Dokter FK UNAND (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang), 2. Bagian Biokimia FK UNAND, 3. Bagian Patologi Klinik FK UNAND

**Korespondensi :** Ega Purnamasari R.D., email:

[ega.purnamaa@yahoo.com, telp: 085274443347

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja

insulin atau kedua-duanya.<sup>1</sup> Prevalensi diabetes melitus di dunia diperkirakan akan meningkat dari 2,8% pada tahun 2000 menjadi 4,4% pada tahun 2030. Prevalensi DM di Indonesia juga diperkirakan akan meningkat dari 8,4% pada tahun 2000 menjadi 21,3% pada tahun 2030.<sup>2</sup> Saat ini, terapi nonfarmakologis menjadi tatalaksana awal dan terpilih dalam pengendalian kadar glukosa darah bagi pengidap diabetes. Terapi nonfarmakologis meliputi pengaturan pola makan dan meningkatkan aktivitas jasmani.<sup>3</sup>

Pengidap diabetes kebanyakan mengalami kesulitan mengatur pola makan, terutama terhadap makanan manis. Salah satu cara yang sering dilakukan untuk memenuhi kepuasan terhadap makanan manis tetapi tetap dapat menjaga kadar glukosa darahnya adalah dengan mengonsumsi gula pengganti.<sup>4</sup> Gula pengganti memiliki rasa manis 30 sampai 13.000 kali lipat, tetapi rendah kalori. Rasa manis yang sangat kuat tersebut membuat penggunaannya hanya dalam jumlah kecil dan bahkan dibawah dosis aman berdasarkan Acceptable Daily Intake (ADI).<sup>5,6</sup>

Sekitar sembilan puluh persen pengidap diabetes menggunakan aspartam sebagai gula pengganti. Aspartam telah disetujui dan dinyatakan aman oleh Food and Drug Administration (FDA) dengan tingkat keamanan aspartam sesuai dengan ADI yaitu 50 mg/kgBB/hari.<sup>7,8</sup> Aspartam dinyatakan aman di Indonesia sesuai dengan Surat Keputusan Kepala Badan POM No. H.K.00.05.5.1.4547, aspartam dapat digunakan secara aman dan tidak bermasalah bila sesuai dengan takaran yang diperbolehkan.<sup>9</sup>

Penelitian lain melaporkan bahwa penggunaan aspartam diikuti oleh penurunan glukosa darah. Penurunan kadar glukosa darah dapat terjadi setelah mengonsumsi aspartam karena pengaruh dari intensitas rasa manis aspartam yang tinggi. Ketika aspartam mencapai usus, rasa manis akan terdeteksi oleh reseptor kemudian disajikan ke sel enteroendokrin untuk regulasi *glucose transporter* (GLUT) dengan sinyal hormon *incretin*. Salah satu hormon *incretin* yang dilepaskan yaitu *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) yang dapat menghambat apoptosis sel  $\beta$  pankreas, merangsang proliferasi dan neogenesis sel  $\beta$ , dan meningkatkan eksositosis

insulin. Hal ini diduga merupakan proses yang berperan dalam penurunan kadar glukosa darah setelah mengonsumsi aspartam.<sup>10,11</sup>

Sebuah studi terbaru saat ini oleh Sahstry *dkk* (2012) yang mengevaluasi komparatif potensi diabetogenik dan mutagenik pemanis buatan menggunakan tikus normal diberi diet aspartam disimpulkan bahwa dapat meningkatkan kadar glukosa darah puasa yang cukup signifikan, dan dapat menjadi sebuah zat diabetogenik.<sup>5</sup>

Berdasarkan kontroversi beberapa hasil penelitian diatas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian aspartam terhadap kadar glukosa darah. Penelitian ini dilakukan pada hewan coba, yaitu tikus Wistar jantan yang diberi aspartam dengan dosis sesuai ADI yang dikoversikan untuk dosis tikus yaitu 315 mg/kgBB.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian aspartam terhadap kadar glukosa darah tikus diabetes melitus diinduksi aloksan. Tujuan khusus penelitian ini diantaranya mengetahui kadar glukosa darah tikus normal, mengetahui kadar glukosa darah tikus diabetes melitus diinduksi aloksan, mengetahui kadar glukosa darah tikus normal sesudah pemberian aspartam, dan mengetahui kadar glukosa darah tiku diabetes melitus sesudah pemberian aspartam.

## METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *post-test only control group design*. Sampel untuk penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. Besar sampel untuk penelitian ini sesuai dengan kriteria World Health Organization (WHO) yaitu minimal 5 (lima) ekor tikus tiap kelompok perlakuan.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah tikus putih jantan strain Wistar berumur 2 – 3 bulan, berat badan 150 – 250 gram, dalam keadaan hiperglikemia (kadar glukosa darah puasa  $\geq 200$  mg/dL) sesudah diinduksi aloksan, tikus sehat dan bergerak aktif. Kriteria eksklusi adalah tikus Wistar sakit atau mati selama perlakuan.

Sampel penelitian ini berjumlah 20 ekor tikus diaklimatisasi selama 7 hari. Tikus diberi makan pelet dan air minum *ad libitum*. Selanjutnya tikus

dirandomisasi menjadi 4 (empat) kelompok yaitu kelompok Kontrol Negatif (KN), Kontrol Positif (KP), Perlakuan 1 (P1), Perlakuan 2 (P2). Kelompok KN tidak diinduksi aloksan dan tidak diberi aspartam, KP diinduksi aloksan 150 mg/kgBB, P1 tidak diinduksi aloksan dan diberi aspartam 315 mg/kgBB, P2 diinduksi aloksan 150 mg/kgBB dan diberi aspartam 315 mg/kgBB.

Aloksan 150 mg/kgBB diinduksikan pada kelompok KP dan P2 yang akan dijadikan diabetes eksperimental secara intraperitoneal. Kemudian dilakukan evaluasi kadar glukosa darah puasa 48 – 72 jam setelah diinduksi aloksan.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah aspartam dengan dosis 315 mg/kgBB. Aspartam diberikan pada kelompok P1 dan P2 setiap hari secara *gavage oral* selama 4 minggu (28 hari).

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kadar glukosa darah. Pada penelitian ini diukur kadar glukosa darah puasa (tikus dipuasakan 12 – 16 jam), untuk meminimalisir pengaruh dari zat-zat makanan yang mungkin dapat memengaruhi hasil penelitian. Setelah 4 minggu (28 hari) dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa dengan metode enzimatis GOD-PAP menggunakan alat spektrofotometer. Pengukuran kadar glukosa darah puasa dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Tikus dipuasakan selama 12 – 16 jam.
2. Tikus dianestesi dengan eter inhalasi, kemudian tikus didekapitasi.
3. Darah dari arteri karotis dikumpulkan dalam tabung *sentrifuge*, selanjutnya darah di *sentrifuge* dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit kemudian diperoleh serum tikus untuk sampel pemeriksaan.
4. Siapkan blanko, sampel, dan standar (lihat tabel 1).
5. Bahan-bahan tersebut dicampur sampai homogen, kemudian diinkubasi selama 20 menit pada suhu kamar atau 10 menit pada suhu 37°C.
6. Kemudian masing-masing tabung dimasukkan ke dalam alat spektrofotometer dengan panjang gelombang ( $\lambda$ ) 505 nm.

7. Kadar glukosa diukur berdasarkan absorbansi standar (dAstd) dan sampel (dAsp) terhadap blanko dengan kalkulasi rumus berikut:

$$C \text{ (mg/dL)} = 100 \times dAsp/dAstd$$

Ket: C : Kadar glukosa darah (mg/dL)

dAsp : Nilai absorbansi sampel.

dAstd : Nilai absorbansi standar.<sup>12</sup>

Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa tikus dicatat, ditabulasi, dan dianalisis. Nilai yang didapat dari data disajikan dalam bentuk rerata (*mean*)  $\pm$  standar deviasi (SD). Uji analisis data yang dilakukan pada penelitian ini adalah uji ANOVA, jika  $p < 0,05$  terdapat perbedaan yang bermakna pada semua kelompok.

## HASIL

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan *strain* Wistar dengan berat badan 150 – 250 gram. Tabel 2 menunjukkan terjadi penurunan berat badan tikus sesudah masa penelitian, akan tetapi tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).

Berdasarkan tabel 3 kadar glukosa darah awal kelompok kontrol negatif (KN) dan perlakuan 1 (P1) adalah  $88,2 \pm 8,32$  mg/dL dan  $91,6 \pm 4,59$  mg/dL. KN dan P1 merupakan tikus normal yang tidak diinduksi aloksan sehingga kadar glukosa darah puasanya berada dalam rentang normal,  $< 110$  mg/dL.

Kadar glukosa darah awal kelompok kontrol positif (KP) dan perlakuan 2 (P2) adalah  $214,6 \pm 9,97$  mg/dL dan  $209,6 \pm 6,50$  mg/dL. KP dan P2 merupakan tikus yang diinduksi aloksan telah mencapai keadaan diabetes eksperimental.

Hasil analisis data pada tabel 4 menunjukkan bahwa kadar glukosa darah puasa awal tikus KN dan P1 tidak memiliki perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Kadar glukosa darah puasa awal KP dan P2 juga tidak memiliki perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ).

Pengukuran kadar glukosa darah puasa setelah 4 minggu (28 hari), didapatkan hasil kadar glukosa darah puasa kelompok kontrol negatif (KN)  $88,39 \pm 2,52$  mg/dL, kontrol positif (KP)  $134,11 \pm 2,83$  mg/dL, perlakuan 1 (P1)  $93,95 \pm 1,49$  mg/dL, dan

perlakuan 2 (P2)  $66,66 \pm 8,47$  mg/dL.

Analisis data menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kadar glukosa darah puasa tikus diabetes melitus diinduksi aloksan setelah 4 minggu pemberian aspartam ( $p < 0,05$ ). Akan tetapi, tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar glukosa darah puasa pada tikus normal yang diberi aspartam selama 4 minggu ( $p > 0,05$ ).

## PEMBAHASAN

Hasil analisis data pada penelitian ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus diabetes melitus setelah pemberian aspartam. Penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus dapat terjadi karena beberapa faktor yang akan dijelaskan berikutnya.

Berat badan tikus pada seluruh kelompok mengalami penurunan sesudah masa penelitian. Kelompok KP mengalami penurunan berat badan terbesar, diikuti dengan kelompok P2. Penurunan berat badan menunjukkan bahwa selama masa penelitian tikus tidak nafsu makan sehingga mengurangi asupan makanan dan dapat memengaruhi kadar glukosa darah. Namun penurunan berat badan tikus pada penelitian ini tidak memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ). Artinya penurunan berat badan tikus tidak berpengaruh dalam penurunan kadar glukosa darah puasa tikus pada penelitian ini.

Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa pada penelitian ini akan dijelaskan sebagai berikut. Kelompok KN merupakan tikus normal yang tidak diinduksi aloksan dan tidak diberi aspartam. Kadar glukosa darah puasa kelompok KN dianggap sebagai pembanding yang normal dengan kadar glukosa darah puasa awal sekitar 88,2 mg/dL atau  $< 110$  mg/dL. Setelah 4 minggu (28 hari) kadar glukosa darah puasa kelompok KN tetap dalam rentang normal, yaitu 88,39 mg/dL.

Rerata kadar glukosa darah puasa awal kelompok KP dan P2 setelah diinduksi aloksan berturut-turut yaitu 214,6 mg/dL dan 209,6 mg/dL. Kadar glukosa darah puasa kelompok KP dan P2 mengalami kenaikan jika dibandingkan dengan KN. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok KP dan P2 yang

diinduksi aloksan 150 mg/kgBB telah mencapai keadaan hiperglikemia atau diabetes eksperimental.

Rerata kadar glukosa darah puasa kelompok KP telah mencapai keadaan diabetes eksperimental setelah diinduksi aloksan. Namun setelah 4 minggu kadar glukosa darah puasa kelompok KP  $< 200$  mg/dL yaitu 134,11 mg/dL, akan tetapi masih dalam keadaan hiperglikemia (kadar glukosa darah puasa  $> 110$  mg/dL). Hal ini dapat terjadi karena adanya kemampuan regenerasi dari sel  $\beta$  pankreas tikus, meskipun tikus telah diinduksi dengan aloksan. Sel  $\beta$  pankreas mengalami multiplikasi dari duktus epitelium atau bagian eksokrin pankreas.<sup>13</sup>

Kelompok P1 merupakan tikus normal yang diberi aspartam, dengan rerata kadar glukosa darah puasa awal atau sebelum diberi aspartam dalam rentang normal yaitu 91,6 mg/dL atau  $< 110$  mg/dL. Setelah empat minggu rerata kadar glukosa darah puasa kelompok P1 yaitu 93,95 mg/dL mengalami kenaikan dari kadar glukosa darah puasa awalnya serta lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok KN. Tetapi dalam uji statistik antara kelompok KN dan P1 menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna,  $p = 0,479$  ( $p > 0,05$ ). Hal ini berarti pemberian aspartam pada tikus normal tidak berpengaruh terhadap kadar glukosa darah puasa tikus tersebut.

Rerata kadar glukosa darah puasa kelompok P2 setelah 4 minggu mengalami penurunan dari kadar glukosa darah awalnya serta lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok KP, yaitu 66,66 mg/dL. Artinya, pemberian aspartam dapat berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa tikus diabetes melitus diinduksi aloksan. Hal ini dapat terjadi karena pengaruh dari intensitas rasa manis aspartam yang sangat tinggi mampu menurunkan kadar glukosa setelah mengonsumsi aspartam.

Reseptor rasa manis muncul di usus halus pertama kali dideteksi oleh  $\alpha$ -*gustducin* yang terdapat pada *brush border* sel intestinal. Kemudian ikatan rasa manis dan subunit reseptor T1R3 serta  $\alpha$ -*gustducin* disajikan ke sel enteroendokrin yang bertanggung jawab dalam sensasi glukosa di usus serta regulasi *glucose transporter* untuk absorpsi gula dari membran usus halus. Sel enteroendokrin kemudian melepaskan

hormon *incretin* seperti, *Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide* (GIP) dan *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1).<sup>10,14</sup>

GLP-1 memiliki reseptor di pankreas dan mengakibatkan peningkatan sekresi dan sintesis insulin. GLP-1 dapat meningkatkan sintesis insulin dengan cara menghambat apoptosis sel β pankreas, merangsang proliferasi dan neogenesis sel β, serta meningkatkan sensitivitas pankreas terhadap glukosa. GLP-1 terikat pada reseptor spesifik di pankreas yang menyebabkan peningkatan kalsium intrasel sehingga terjadi sinyal transduksi dan eksositosis insulin. Aktivasi GLP-1 dengan reseptor di pankreas juga berpengaruh terhadap sel α pankreas berupa penurunan sekresi glukagon sehingga menekan produksi glukosa oleh hati atau glukoneogenesis.<sup>11,15</sup>

Selain itu, aktivasi GLP-1 dan reseptornya juga memberi sinyal ke hipotalamus berupa perasaan kenyang dan penurunan nafsu makan.<sup>15</sup> Hal tersebut terjadi karena peristiwa kompleks interaksi antara rasa manis aspartam dengan pusat stimulasi nafsu makan.

Hormon GLP-1 dan GIP meningkatkan regulasi *glucose transporter*, hal ini dapat menjadi suatu pengembangan strategi dalam pencegahan dan / atau terapi untuk sindroma malabsorpsi, diabetes, dan obesitas.<sup>14,16,17</sup>

**KESIMPULAN**

Pemberian aspartam memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa tikus diabetes melitus diinduksi aloksan, akan tetapi tidak berpengaruh terhadap kadar glukosa darah puasa tikus normal.

**TABEL**

**Tabel 1.** Bahan untuk Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Menggunakan Spektrofotometer

	Blanko (μL)	Sampel (μL)	Standar (μL)
Aquades	10	-	-
Serum	-	10	-
Standar	-	-	10
Reagen Glukosa	1000	1000	1000

**Tabel 2.** Berat Badan Tikus Sebelum dan Sesudah Masa Penelitian (4 Minggu)

Kelompok	n	Berat Badan Tikus (gram)		p
		Sebelum	Sesudah	
		Rerata	Rerata	
Kontrol Negatif (KN)	5	241,8	239,4	1,000
Kontrol Positif (KP)	5	213,8	195,4	1,000
Perlakuan 1 (P1)	5	195,6	191,4	1,000
Perlakuan 2 (P2)	5	184,8	174,6	1,000

**Tabel 3.** Nilai Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Normal dan Tikus Diabetes Melitus Diinduksi Aloksan

Kelompok	n	Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	
		Awal	Akhir
		Rerata ± SD	Rerata ± SD
Kontrol Negatif (KN)	5	88,2 ± 8,32	88,39 ± 2,52
Kontrol Positif (KP)	5	214,6 ± 9,97	134,11 ± 2,83
Perlakuan 1 (P1)	5	91,6 ± 4,59	93,95 ± 1,49
Perlakuan 2 (P2)	5	209,6 ± 6,50	66,66 ± 8,47

**Tabel 4.** Perbedaan Nilai Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa Awal Tikus Antar Kelompok Penelitian

Kelompok	KN	KP	P1	P2
KN	-	0,000*	1,000	0,000*
KP	0,000*	-	0,000*	1,000
P1	1,000	0,000*	-	0,000*
P2	0,000*	1,000	0,000*	-

Keterangan: \* = terdapat perbedaan yang bermakna (p<0,05)

**Tabel 5.** Perbedaan Nilai Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Antar Kelompok Penelitian Setelah 4 Minggu (28 Hari)

Kelompok	KN	KP	P1	P2
KN	-	0,000*	0,479	0,000*
KP	0,000*	-	0,000*	0,000*
P1	0,479	0,000*	-	0,000*
P2	0,000*	0,000*	0,000*	-

Keterangan: \* = terdapat perbedaan yang bermakna (p<0,05)

**UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terimakasih kepada DR. dra. Eti Yerizel, MS dan dr. Efrida, M.Kes, SpPK, yang telah banyak memberikan bimbingan, bantuan, dan motivasi dalam penelitian ini. Terimakasih kepada dr. Tri Tunggal

Malahayati, Ratna Sarry Wibowo, S.Farm, Apt, atas bantuan selama pelaksanaan penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33(1): 24.
2. Wild S, Roglied G, Green A, Siscrea R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1047–53.
3. Yunir E, Suharko S. Terapi non farmakologis pada diabetes melitus. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor (penyunting). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-5. Jilid III. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2010. hlm. 1891–5.
4. American Diabetes Association (ADA). Artificial Sweeteners (diunduh 18 Februari 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.diabetes.org/food-andfitness/food/what-can-i-eat/artificial-sweeteners/>.
5. Shastry CS, Yatheesh CK, Aswathanarayana BJ. Comparative evaluation of diabetogenic and mutagenic potential of artificial sweeteners-aspartame, acesulfame-K, and sucralose. *Nitte University Journal of Health Science*. 2012; 2(3): 80–4.
6. Abegaz EG, Mayhew DA, Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Andress SE. Aspartame. Dalam: Nabors LO. *Alternative Sweeteners*. Edisi ke-4. Boca Raton: CRC Press-Taylor & Francis Group, LLC, 2012; 57–69.
7. Aspartame Information Centers. Aspartame frequently ask question. (diunduh 2 desember 2012). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.aspartame.org/aspartamefaq7.htm#22>.
8. Calorie Control Council. Aspartame. (diunduh 2 Desember 2012). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.caloriecontrol.org/sweeteners-and-lite/sugarsubstitutes/aspartame>.
9. BPOM RI. Aspartam dalam minuman berenergi. (diunduh 2 Desember 2012). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://ik.pom.go.id/q-a/aspartam-dalam-minuman-berenergi>.
10. Renwick AG, Molinary SV. Sweet-taste receptors, low energy sweeteners, glucose absorption and insulin release. *British Journal of Nutrition*. 2010;(104):1415 – 20.
11. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Metabolism*. 2013; 17: 1–19.
12. Sulistyowaty D. Efek diet rumput laut *eucheuma* sp. terhadap kadar glukosa darah tikus wistar yang disuntik aloksan (skripsi). Semarang: Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro; 2009.
13. Jain DK, Arya RK. Anomallies in alloxan-induced diabetic model: It is better to standarize it first. *Indian J Pharmacol*. 2011; 43(1): 91.
14. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;(104): 15075–80.
15. Rifai MI, Indriawati R. Pengaruh pemberian kopi robusta (*canephora robusta*) terhadap kadar glukosa darah pada tikus putih (*rattus novvergicus*) yang diinduksi alloxan. *Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah*. 2012; 1 – 13.
16. Mace OJ, Affleck J, Patel N, Kellett GL. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *J Physiol* 582. 2007: 379–92.
17. Jang H-J, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;(104): 15069–74.