

LAPORAN PENELITIAN
DANA DIPA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
TAHUN ANGGARAN 2015

No. Kontrak : 44q / BPPT/ SPK/ PNP/ FK/ Unand/ 2015



PENGARUH PEMBERIAN PEMANIS BUATAN SAKARIN TERHADAP KADAR GLYCATED
ALBUMIN SEBAGAI INDIKATOR KENDALI GLUKOSA DARAH ANGKA MENENGAH PADA
Mus musculus DENGAN DIABETES MELITUS



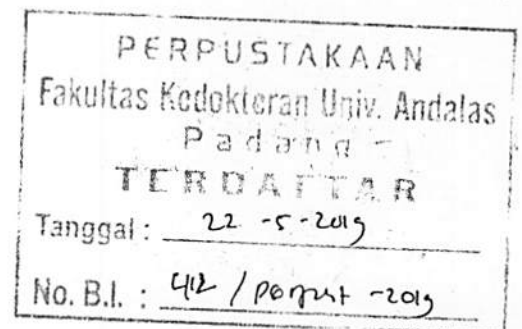
Oleh :

dr. Rahmatini, M. Kes

dr. Ilmiawati, PhD

Mila Permata Sari

Mhicya Utami



FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS

2015

**HALAMAN PENGESAHAN LAPORAN PENELITIAN
DANA DIPA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS TAHUN 2015**

1. Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Pemanis Buatan Sakarin Terhadap *Glycated Albumin* Sebagai Indikator Kendali Glukosa Darah Jangka Menengah Pada *Mus musculus* Dengan Diabetes Melitus
2. Ketua Peneliti :
a. Nama Lengkap : dr. Rahmatini, M.Kes
b. Gol/ NIP : IIIId/ 196702071997022001
c. Jabatan Fungsional : Penata Tk. I
d. Fakultas/ Jurusan : Kedokteran/ Farmakologi
3. Anggota Peneliti : dr. Ilmiawati, PhD
4. Lokasi Penelitian : Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas
5. Lama Penelitian : 6 (enam) bulan
6. Biaya Penelitian : Rp. 10.000.000,- (sepuluh juta rupiah)
-

Padang, 05 November 2015

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas

Ketua Peneliti

Dr. dr. Masrul, MSc, Sp.GK
NIP. 195612261987101001

dr. Rahmatini, M.Kes
NIP. 196702071997022001

Menyetujui,
Ketua UPKI Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas

Dr. Eti Yerizel, MS
NIP. 195901011987022001

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR SINGKATAN	vi
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Akademis	5
1.4.2 Manfaat Klinis.....	6
1.4.3 Manfaat bagi Masyarakat.....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Diabetes Melitus	7
2.1.1 Definisi Diabetes Melitus	7
2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus.....	7
2.1.2.1 Diabetes Melitus Tipe 1	7
2.1.2.2 Diabetes Melitus Tipe 2	8
2.1.2.3 Diabetes Melitus Tipe Lain.....	9
2.1.2.4 Diabetes Melitus Tipe Gestasional.....	10
2.1.3 Epidemiologi Diabetes Melitus	10
2.1.4 Etiologi dan Faktor Risiko Diabetes Melitus.....	11
2.1.5 Patogenesis Diabetes Melitus	12
2.1.5.1 Diabetes Melitus Tipe 1	12
2.3.5.2 Diabetes Melitus Tipe 2	13
2.1.6 Manifestasi Klinis Diabetes Melitus	15

2.1.7	Diagnosis Diabetes Melitus	16
2.1.8	Penatalaksanaan Diabetes Melitus.....	18
2.2	Sakarín	20
2.2.1	Definisi Sakarín	20
2.2.2	Karakteristik Fisik dan Kimia Sakarín	21
2.2.2.1	Struktur.....	21
2.2.2.2	Stabilitas.....	21
2.2.3	Karakteristik Rasa Sakarín.....	21
2.2.4	Metabolisme Sakarín	22
2.2.5	Keamanan Sakarín	24
2.3	Kendali glukosa darah.....	25
2.3.1	Definisi, sumber, dan kadar glukosa darah.....	25
2.3.2	Indikator kendali glukosa darah pada diabetes melitus	26
 BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		
3.1	Kerangka Konseptual	29
3.2	Hipotesis	30
 BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN		
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	31
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian	31
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	31
4.3.1	Populasi	31
4.3.2	Sampel	31
4.3.3	Besar Sampel	32
4.3.4	Kriteria Inklusi	33
4.3.5	Kriteria Eksklusi	33
4.3.6	Teknik Pengambilan Sampel	33
4.3.7	Pengelompokan Sampel	33
4.4	Variabel Penelitian	34
4.4.1	Klasifikasi Variabel	34
4.4.2	Definisi Operasional Variabel	34
4.4.2.1	Sakarín	34

4.4.2.2 Kadar Glukosa Darah	35
4.4.2.3 Kadar Glycated Albumin	35
4.4.2.4 Aloksan	36
4.5 Alat dan Bahan Penelitian	36
4.6 Prosedur Pengambilan atau Pengumpulan Data	38
4.6.1 Persiapan dan Pemeliharaan Hewan Percobaan.....	38
4.6.2 Perencanaan Dosis dan Cara Pemberian Aloksan	39
4.6.3 Pengukuran Kadar Glukosa Darah Mencit	39
4.6.4 Pemberian Sakarin pada Mencit	40
4.6.5 Perlakuan Hewan Coba	42
4.6.6 Kerangka Operasional Penelitian	44
4.7 Pengolahan dan Analisis Data	45
4.7.1 Pengolahan Data	45
4.7.2 Analisis Data	45
4.8 Penyajian Data.....	46
4.9 Etika Penelitian.....	46
BAB V. HASIL	48
BAB VI. DISKUSI.....	54
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	57
DAFTAR KEPUSTAKAAN	58
LAMPIRAN	
Lampiran 1: Anggaran Biaya dan Jadwal Penelitian	
Lampiran 2: Biodata Tim Peneliti	

DAFTAR SINGKATAN

ADA	= <i>American Diabetes Association</i>
ADA	= <i>American Dietetic Association</i>
ADI	= <i>Acceptable Daily Intake</i>
BPOM RI	= <i>Balai Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia</i>
CMV	= <i>Cytomegalovirus</i>
DM	= <i>Diabetes Melitus</i>
EFSA	= <i>European Food Safety Authority</i>
FA	= <i>Fructosamine</i>
FDA	= <i>Food and Drug Administration</i>
GA	= <i>Glycated albumin</i>
GDP	= <i>Glukosa Darah Puasa</i>
GDPT	= <i>Glukosa Darah Puasa Terganggu</i>
GDS	= <i>Glukosa Darah Sewaktu</i>
GLUT	= <i>Glucose Transporter</i>
HbA1C	= <i>Glycosylated Haemoglobin</i>
HDL	= <i>High-Density Lipoprotein</i>
JECFA	= <i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>
MHC	= <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MODY	= <i>Maturity Onset Diabetes of The Young</i>
OHO	= <i>Obat Hipoglikemik Oral</i>
RISKESDAS	= <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
TGT	= <i>Toleransi Glukosa Terganggu</i>
TNF	= <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNM	= <i>Terapi Nutrisi Medis</i>
TTGO	= <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
VAO	= <i>Volume Adsorpsi Obat</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (*American Diabetes Association, 2010*). Penyakit ini disebabkan gangguan metabolisme glukosa akibat kekurangan insulin baik secara absolut maupun relatif (*Risikesdas, 2013*).

Prevalensi diabetes mellitus di dunia mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Data statistik WHO pada tahun 2003 menunjukkan jumlah penderita diabetes di dunia sekitar 194 juta dan diprediksikan akan mencapai 333 juta jiwa tahun 2025. Setengah dari jumlah tersebut terjadi di negara berkembang terutama di Indonesia (*WHO, 2013*). *Risikesdas* di Indonesia, diabetes melitus termasuk penyakit tidak menular keempat terbanyak dari beberapa penyakit lainnya (*Risikesdas, 2013*). Terdapat sekitar 46 juta jiwa penderita diabetes dan diprediksikan meningkat hingga 119 juta jiwa di Asia Tenggara. Terdapat perkiraan peningkatan dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 di Indonesia (*WHO, 2008*). Sedangkan untuk Sumatera Barat, prevalensi DM tipe 2 berdasarkan terdiagnosis dokter atau gejala sebesar 1,8% (*Risikesdas, 2013*).

Dari berbagai penelitian epidemiologis di Indonesia yang dilakukan oleh pusat-pusat diabetes, sekitar tahun 1980-an prevalensi DM pada penduduk usia 15

tahun ke atas sebesar 1,5-2,3% dengan prevalensi di daerah pedesaan lebih rendah dibanding perkotaan (Kemenkes RI, 2014).

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 (Tjokroprawiro dan Murtiwi, 2014).

Pengidap diabetes kebanyakan mengalami kesulitan mengatur pola makan, terutama terhadap makanan manis. Salah satu cara yang sering dilakukan untuk memenuhi kepuasannya terhadap makanan manis dengan tetap dapat menjaga kadar glukosa darahnya adalah dengan mengonsumsi gula pengganti atau pemanis buatan (*American Diabetes Association*, 2013). Pemanis buatan merupakan bahan tambahan yang dapat memberikan rasa manis dalam makanan, tetapi tidak memiliki nilai gizi. Contoh pemanis buatan yaitu sakarin, siklambat, aspartam, dulsin, sorbitol sintesis, nitro-propoksi-anilin. Selain jenis pemanis buatan, batasan jumlah maksimum penggunaannya juga dijadikan dasar pertimbangan (Ambarsari *et al.*, 2008).

Industri pangan dan minuman lebih menyukai menggunakan pemanis sintesis karena harganya relatif murah dan tingkat kemanisannya yang lebih tinggi. Hal ini mengakibatkan semakin meningkatnya penggunaan pemanis sintesis terutama sakarin dan siklambat (Cahyadi, 2008). Dalam kehidupan sehari-hari, pemanis buatan sakarin dan siklambat maupun campuran keduanya sering ditambahkan ke dalam berbagai jenis jajanan anak-anak seperti makanan ringan (*snack*), cendol, limun, makanan tradisional, dan sirup (Yulianti, 2007).

Sementara itu, kebanyakan pengidap diabetes menggunakan sakarin sebagai gula pengganti. Sakarin telah disetujui dan dinyatakan aman oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dengan tingkat keamanan sakarin sesuai dengan *Accepted Daily Intake* (ADI) yaitu 5 mg/kgBB/hari (ADA, 2011). Dan berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI Nomor 4 Tahun 2014, sakarin termasuk pemanis buatan yang diizinkan dan dinyatakan aman untuk dikonsumsi sesuai dengan ADI yang telah ditetapkan (BPOM RI, 2014).

Banyak penelitian yang menyatakan bahwa sakarin aman untuk dikonsumsi oleh manusia. Bagaimanapun juga, masih terdapat kontroversi dari keamanan konsumsi sakarin tersebut. Sekalipun penggunaannya diizinkan, penggunaannya harus dibatasi. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa bila dikonsumsi berlebihan atau secara berkelanjutan, beberapa jenis pemanis membawa efek samping yang membahayakan bagi kesehatan manusia. Oleh sebab itu, selain ketentuan mengenai penggunaan pemanis buatan juga harus disertai dengan batasan jumlah maksimum penggunaannya (Bakal, 2011; Ambarsari, 2008).

Sakarin memiliki tingkat kemanisan 300 – 600 kali sukrosa 10% (Hoppu, 2009). Penggunaan sakarin tergantung dari intensitas kemanisan yang dikehendaki. Pada konsentrasi tinggi, sakarin akan menimbulkan rasa pahit ikutan, hal ini disebabkan oleh kemurnian yang rendah dari proses sintesis (DuBois, 2006).

Penelitian baru-baru ini dari Suez *et al* yang dilakukan pada mencit usia 10 minggu dengan pemberian pemanis buatan menunjukkan bahwa, pemanis buatan seperti sakarin, sukralosa atau aspartam dapat menyebabkan intoleransi glukosa melalui perubahan komposisi dan fungsi dari mikroba di usus dengan cara saling mengambil alih regulasi proses fisiologi di usus. Pada penelitian ini, dilakukan uji proses terjadinya intoleransi glukosa, dengan hasil pemanis buatan ini dapat menginduksi replikasi fenotip intoleransi glukosa pada bakteri di usus, sehingga hal ini yang menyebabkan timbulnya perubahan proses metabolik di usus. Penggunaan pemanis buatan ini berhubungan dengan sindroma metabolik dengan keadaan klinis peningkatan berat badan, peningkatan lingkaran perut (obesitas sentral), peningkatan kadar gula darah puasa, peningkatan *glycosylated haemoglobin* (HbA1C%), kegagalan toleransi glukosa dan peningkatan dari serum alanin aminotransferase (Suez *et al.*, 2014).

Di sisi lain, pengendalian glukosa darah pada penderita diabetes melitus yang umumnya secara jangka pendek (*self-monitoring*) oleh pasien dianggap tidak terlalu efektif dalam pengendalian glukosa darah, sedangkan pemeriksaan HbA1C hanya menunjukkan kendali glikemik jangka panjang (3-6 bulan) dan dipengaruhi variabilitas umur eritrosit. Albumin terlikosilasi (*glycated albumin/GA*) merupakan indikator baru kendali glukosa darah yang menunjukkan kontrol glukosa jangka menengah (2-4 minggu) (Koga & Kasayama, 2010). Terbatasnya data mengenai pengaruh pemanis buatan terhadap kendali glukosa darah jangka menengah menggunakan indikator GA mendorong kami untuk melakukan penelitian eksperimental terhadap mencit jantan diabetes melitus diinduksi aloksan sebagai hewan model yang umum digunakan untuk diabetes melitus.

BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

1. Pemberian sakarin pada dosis separuh ADI dan sesuai ADI meningkatkan kadar glukosa darah sewaktu dalam waktu empat minggu pada kondisi hiperglikemia.
2. Pemberian sakarin tidak mempengaruhi kadar *glycated albumin* sebagai indikator kendali glukosa darah jangka menengah pada kondisi hiperglikemia.

SARAN

1. Temuan pada mencit perlu direplikasi pada kondisi hiperglikemia dengan variasi diet, dosis, lama perlakuan, dan pada kondisi normo-glikemik.
2. Perlu dilakukan klarifikasi efek sakarin terhadap homeostasis glukosa dengan menggunakan uji toleransi glukosa.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

- Alberti KG, Zimmet PZ, 1998. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation, *Diabetic Med* 15 : 539-553.
- Ambarsari I, Qanytah & Sarjana, 2008. Penerapan Standar Penggunaan Pemanis Buatan Pada Produk Pangan. Balai Pengkajian Teknologi. dst: Pertanian Jawa Tengah.
- American Diabetes Association (ADA), 2010. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 33(1) : 24.
- American Diabetes Association (ADA), 2011. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 34(1) : 62-69.
- American Diabetes Association (ADA), 2013. Tight Diabetes Control. Diunduh dari: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/tight-diabetes-control.html>. Diakses 24 April 2015.
- American Dietetic Association (ADA), 2011. The Truth about Artificial Sweeteners or Sugar Substitutes. *American Dietetic Association* : 1 – 17.
- Astuti, AD, 2012. Efek Penurunan Kadar Glukosa Darah dari Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana* Mill) Pada Tikus Jantan yang Dibeberatkan Glukosa. Skripsi Sarjana, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok. (Published).
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI), 2014. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 4 Tahun 2014. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI) : 1 – 7.
- Bakal AI and Nabors LO, 2011. Saccharin. Dalam: Nabors LO. *Alternative Sweeteners*. Fourth Edition. CRC Press : 151 – 158.
- Bender DA, Mayes PA, 2009. Glukoneogenesis dan Kontrol Gula Darah. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. *Biokimia Harper*. Edisi 27. Jakarta: EGC Medical Publisher, 175 – 183.
- Beverage Institute for Health & Wellness – Indonesia, 2013. Sakarin. Diunduh dari: <http://www.beverageinstituteindonesia.org/article/saccharin/>. Diakses 2 Juni 2015.
- Cahyadi W, 2008. Analisis dan Aspek Kesehatan Bahan Tambahan Pangan. Jakarta: Bumi Aksara.

- Clare-Salzler MJ, Kumar V, Crawford JM, 2012. Pankreas. Dalam: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Buku Ajar Patologi Volume 2. Edisi 7. Jakarta: EGC Medical Publisher : 718 – 724.
- Cohen MP, Clements RS. Measuring glycated proteins: clinical and methodological aspects. *Diabetes Technol Ther*; 1999: 1(1):57-70.
- David LA *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*; 2014: 505 (559-563).
- DuBois GE, 2006. Saccharin. Dalam: Mitchell H. Sweetener and Sugar Alternatives in Food Technology. UK: Blackwell Publishing Ltd : 104 – 118.
- Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. *J Am Osteopath Assoc*; 2000:100(10):621-34.
- Guyton AC dan Hall JE, 2008. Insulin, Glukagon, dan Diabetes Melitus. Dalam: Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Jakarta: EGC Medical Publisher : 1010 – 1027.
- Hicks JM, Haeckel R, Price CP, Lewandrowski K, Wu AH. Recommendations and opinions for the use of point-of-care testing for hospitals and primary care: summary of a 1999 symposium. *Clin Chim Acta*; 2001:303(1-2):1-17.
- Hones J, Muller P, Surridge N. The Technology Behind Glucose Meters: Test Strips. *Diabetes Technol Ther* 2008:10(1) : 10-26.
- Hoppu P, 2009. Saccharin. Dalam: Rowe RC, Sheskey PJ and Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition. Pharmaceutical Press, : 605 – 607.
- Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol*; 2007:18(3):896-903.
- Jameson, JL, De Groot, LJ, 2010. Endocrinology – Adult and Pediatric, 6th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (KEMENKES RI), 2014. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia : 166-167.
- Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J*; 2010:57(9):751-762.
- Kusumawati, D, 2004. Bersahabat Dengan Hewan Coba. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press : 84 – 89.

- Laurence DR, Bacharach AL, 1964. *Evaluation Of Drug Activities: Pharmacometrics*, New York: Academic Press.
- Madiyono B, Mz S Moeslichan, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto S, 2011. *Perkiraan Besar Sampel. Dalam Sudigdo S dan Ismael S. Dasar – Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Edisi 4. Jakarta: Sagung Seto : 376.*
- Marks DB, Marks AD, Smith CM, 2012. *Pemeliharaan Kadar Glukosa Darah. Biokimia Kedokteran Dasar. Jakarta: EGC Medical Publisher, 462 – 477.*
- Mishra SB, Vijayakumar M, Ojha SK, Verma A, 2010. *Antidiabetic Effect of Jatropha curcas l. Leaves Extract in Normal and Alloxan-Induced Diabetic Rats. International Journal of Pharmaceutical Sciences, 2(1) : 482-487.*
- Moriwaki, K, T. Shiroishi, H. Yonekawa, 1994. *Genetic in Wild Mice. Its Application to Biomedical Research. Tokyo: Japan Scientific Societies Press. Karger.*
- Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM, DCCT/EDIC Research Group. *Relationship of glycated albumin to blood glucose and glycated hemoglobin (HbA1C) values and to retinopathy, nephropathy and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. Diabetes; 2013: doi:10.2337/db13-0782.*
- National Diabetes Data Group, 1979. *Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. Diabetes, 28 : 1039-1057.*
- Notoatmodjo S, 2012. *Metode Penelitian Eksperimen. Dalam: Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta : 50 – 64.*
- Nugroho AE, 2006. *Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi Dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. Biodiversitas, 7(4) : 378-382.*
- Peacock TP, Shihabi-ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, et al. *Comparison of glycated albumin and hemoglobin (A1c) in diabetic subjects on hemodialysis. Kidney Int; 2008;73(9):1062-1068.*
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia – 2011. Jakarta: Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI) : 1 – 20.*
- Pu LJ, Lu L, Shen WF, Zhang Q, Zhang RY Zhang JS, et al. *Increased serum glycated albumin level is associated with the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. Circ J;2007;71(7):1067-73.*
- Purnamasari D, 2014. *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S.. Buku Ajar Ilmu*

- Penyakit Dalam Jilid II. Edisi VI. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI : 2323 – 2327.
- Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS), 2013. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI : 87 – 90.
- Roohk HV, Zaidi AR. A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. *J Diabetes Sci Technol*; 2008; 2(6):1114-1121.
- Schteingart DE, 2012. Pankreas: Metabolisme Glukosa dan Diabetes Melitus. Dalam: Price SA, Wilson LM. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Volume II*. Edisi 6. Jakarta: EGC Medical Publisher : 1259 – 1270.
- Soegondo S, 2009. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus Terkini. Dalam: Soegondo S, Soewondo P, Subekti I. *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*. Edisi II. Cetakan ke-7. Jakarta: Balai Penerbit FK UI : 20 – 22.
- Suez J, Korem T, Zeevi D, Zmora N, Gilad S, Kuperman Y, et al, 2014. Artificial Sweeteners Include Glucose Intolerance by Altering the Gut Microbiota. *Nature*. 000 : 1-17.
- Suyono, Slamet, 2014. Diabetes Melitus di Indonesia. Dalam: Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiadi, S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II*. Edisi 6. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI : 2315 – 2322.
- Szkudelski T, 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in β Cells of the Rat Pancreas. *Physiological Research*. 50 : 537 – 546.
- Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, Kanazawa A, Tamura Y, Sakai K, et al. Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA1C) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation for short-term changes in glycemic control. *Endocr J*; 2007;54(1):139-144.
- Tjokroprawiro A, Murtiwi S, 2014. Terapi Non Farmakologis Pada Diabetes Melitus. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II*. Edisi 6. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI : 2336 – 2346.
- World Health Organization (WHO), 1985. Study Group on Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (WHO), 2000. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva: World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveil.

World Health Organization (WHO), 2008. *Integrated Chronic Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (WHO), 2013. *Diabetes*. Geneva: World Health Organization.

Yaturu S, 2011 Obesity and Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Mellitus*. Vol.1.No.4 November 2011.

Yulianti N, 2007. *Awas! Bahaya Lezatnya di Balik Makanan*. Yogyakarta: Penerbit Andi.

LAMPIRAN 1. ANGGARAN BIAYA DAN JADWAL PENELITIAN

1.1. Anggaran biaya

No	Jenis Pengeluaran	Jumlah	Biaya yang diusulkan (Rp)
1	Hewan coba dan alat:		
	a. Mencit	30 ekor	Rp. 360.000,00
	b. Kandang hewan coba lengkap dengan tempat makan dan tempat minum	6 buah	Rp. 300.000,00
	c. Jarum suntik atau <i>sprit</i>	6 buah	Rp. 150.000,00
	d. Jarum <i>gavage</i> (<i>feeding needle</i>) dengan ujungnya berbentuk bola	6 buah	Rp. 550.000,00
	e. Strip glukosa <i>Accu-Chek® Active</i>	4 botol	Rp. 1.000.000,00
	f. Pemeriksaan sampel <i>Glycated Albumin</i>	30 kali	Rp. 6.000.000,00
	g. <i>Handsocon</i> .	1 kotak	Rp. 20.000,00
2	Bahan habis pakai:		
	a. Pakan standar untuk mencit	5 kg	Rp. 100.000,00
	b. Aloksan	1 botol	Rp. 750.000,00
	c. <i>Aquades</i>	1 botol	Rp. 20.000,00
	d. Sukrosa 10%	1 botol	Rp. 50.000,00
	e. Sakarin	500 gram	Rp. 250.000,00
	f. Alkohol 70 %	6 botol	Rp. 60.000,00
	g. <i>Betadine</i>	6 botol	Rp. 75.000,00
3	Transportasi		Rp. 200.000,00
4	Fasilitas Tempat Penelitian		Rp. 100.000,00
5	Penulisan dan Pengadaan Proposal		Rp. 100.000,00
	Jumlah		Rp. 10.335.000,00

1.2. Jadwal tentatif pelaksanaan penelitian

No.	Uraian	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt
1	PERSIAPAN					
	Penelusuran Kepustakaan	■				
	Penulisan proposal	■	■			
2	PELAKSANAAN					
	Persiapan penelitian			■		
	Penelitian			■	■	
	Pengumpulan data			■	■	
3	PENGOLAHAN DATA					■
4	PENYAJIAN HASIL					■