

Perbandingan Efek Nefroprotektif Penggunaan Dapagliflozin Monoterapi dan Kombinasinya dengan Metformin Pada Tikus Jantan Galur Wistar

Arrina Sabilahaq¹, IkhwanYuda Kusuma², Peppy Octaviani³

^{1,2,3} Prodi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Harapan Bangsa, Indonesia

¹ arrinasabilahaq123@gmail.com; ² ikhwanyudakusuma@uhb.ac.id; ³ peppyoctaviani@uhb.ac.id

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a metabolic disorder characterized by an increase in blood glucose due to insulin secretion, insulin action or both. Diabetes Mellitus has the potential to be comorbid, namely kidney damage (nephropathy), so it is necessary to choose safe antidiabetic drugs. This study aims to determine the hypoglycemic and nephroprotective effects of dapagliflozin monotherapy and combination with metformin calculated based on blood glucose and creatinine values in male Wistar strain rats. This research method was carried out experimentally and analyzed by Paired T-Test, One Way ANOVA and Pos Hoc HSD. This study used 24 rats divided into 4 groups, namely normal control, negative control, administration of dapagliflozin monotherapy and combination with metformin. The results showed that the administration of dapagliflozin and metformin was able to reduce blood glucose and creatinine levels. The Paired T-Test output obtained sig.<0.05, indicating that there is an average difference between blood glucose and creatinine levels pre-test and post-test. The One Way Anova output shows sig. <0.05, indicating that the average test group is significantly different. Post Hoc HSD output obtained sig.(2-tailed)<0.05, indicating that there was a significant difference between the negative control and the test group, where there was a decrease in blood glucose and creatinine levels. The conclusion of this study is that the combination of dapagliflozin and metformin significantly reduced blood glucose levels by 134.0650±0.5 mg/dl and creatinine by 0.9217±0.54 mg/dl compared to the use of dapagliflozin monotherapy.

Keywords : Diabetes Mellitus; Dapagliflozin; metformin; Blood glucose; Creatinin.

ABSTRAK

Diabetes Mellitus merupakan gangguan metabolisme ditandai dengan peningkatan glukosa darah akibat sekresi insulin, aksi insulin ataupun keduanya. Diabetes Mellitus berpotensi komorbid yaitu kerusakan ginjal (nefropati), sehingga perlu dilakukan pemilihan obat antidiabetes yang aman. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hipoglikemik dan nefroprotektif dari penggunaan dapagliflozin secara monoterapi dan kombinasi dengan metformin dihitung berdasarkan nilai *glukosa darah* dan kreatinin pada tikus jantan galur wistar. Metode penelitian ini dilakukan secara eksperimental dan dianalisis dengan Paired T-Test, One Way ANOVA dan Pos Hoc HSD. Penelitian ini menggunakan 24 tikus yang dibagi 4 kelompok, yaitu kontrol normal, kontrol negatif, pemberian monoterapi dapagliflozin dan kombinasi dengan metformin. Hasil menunjukkan bahwa pemberian dapagliflozin dan metformin mampu menurunkan kadar glukosa darah dan kreatinin. Pada output Paired T-Test didapat sig.<0,05, menunjukkan ada perbedaan rata-rata antara kadar glukosa darah dan kreatinin pre test dan post test. Output One Way Anova menunjukkan sig.<0,05 menunjukkan rata-rata kelompok uji berbeda secara signifikan. Output Pos Hoc HSD didapat sig.(2-tailed)<0,05 menunjukkan ada perbedaan bermakna antara kontrol negatif dengan kelompok uji, dimana terjadi penurunan kadar glukosa darah dan kreatinin. Kesimpulan penelitian ini ialah penggunaan kombinasi dapagliflozin dengan metformin lebih signifikan menurunkan kadar glukosa darah sebesar 134.0650±0.5 mg/dl dan kreatinin sebesar 0.9217±0.54 mg/dl dibanding penggunaan monoterapi dapagliflozin.

Kata kunci: Diabetes Mellitus; Dapagliflozin; Metformin; Glukosa darah; Kreatinin

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus merupakan gangguan metabolisme ditandai peningkatan glukosa darah akibat sekresi insulin, aksi insulin ataupun keduanya (DiPiro et al., 2020). Diabetes Mellitus terjadi karena beberapa faktor risiko diantaranya adalah riwayat keluarga, konsumsi manis, aktifitas fisik, obesitas dan genetik (Sahayati, 2019). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) (2019) sebesar 463 juta orang menderita DM didunia. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 prevalensi DM di Indonesia mengalami peningkatan dari 6.9% pada tahun 2013 menjadi 10.9% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018). Sehingga perlu optimalisasi dalam pengobatan untuk mengurangi prevalensi yang semakin meningkat ini, salah satunya dengan penggunaan oral antidiabetik.

Oral antidiabetik yang muncul baru-baru ini dikenal dengan obat golongan SGLT2 *inhibitor* yang telah disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) tahun 2018 sehingga penggunaannya masih dimonitoring (McGuire et al., 2019). Contoh SGLT2 *inhibitor* antara lain canagliflozin, dapagliflozin dan empagliflozin (Halimi dan Verges, 2014).

Dapagliflozin merupakan salah satu obat golongan SGLT2 *inhibitor* yang paling sering digunakan untuk terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 (Kalumpiu, 2019). Dapagliflozin juga sudah tersedia di Indonesia dan telah disetujui oleh Badan POM (BPOM, 2018). Dapagliflozin dapat bekerja secara tunggal maupun kombinasi (Jonathan et al., 2019). Salah satu studi kombinasi yang telah dilakukan adalah penggunaan dapagliflozin dan metformin, dimana penelitian Kuecker dan Vivian (2016) menunjukkan hasil bahwa terjadi penurunan kadar HbA1c, berat badan dan tekanan darah pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2.

Diabetes Mellitus memiliki potensial komorbid yaitu nefropati. Nefropati terjadi ketika glukosa berikatan dengan asam amino dalam protein secara non enzimatis. Kemudian membentuk intermediet yang tidak stabil dan berubah menjadi produk glikosilasi awal (Reaksi

Amadori Produk). Produk glikosilasi awal akan bereaksi secara polimerisasi dengan struktur protein membentuk AGEs product (*Advance Glycation End Products*) (Suhartono dan Setiawan, 2008). AGEs berikatan dengan matriks komponen membran dasar menyebabkan terjadinya akumulasi AGEs di pembuluh darah afferent dan efferent di ginjal. Hal ini menyebabkan pembuluh darah menjadi kaku sehingga sirkulasi tidak lancar dan menyebabkan kerusakan ginjal (nefropati) (McPhee dan Ganong, 2010). Oleh karena itu, perlu dilakukan pemilihan terapi yang tepat dan aman, yang mampu melindungi ginjal pada pasien dengan nefropati, salah satunya obat golongan SGLT2 *Inhibitor* yaitu dapagliflozin.

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efek hipoglikemik dan nefroprotektif dari penggunaan dapagliflozin yang digunakan sebagai monoterapi dan kombinasi dengan metformin terhadap nilai glukosa darah dan kreatinin pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aloksan dan gentamicin.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu jenis penelitian *eksperimental* dengan *one group with pretest posttest design* yang menggunakan tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan dengan 4 kelompok perlakuan yaitu kontrol normal, kontrol negatif, pemberian dapagliflozin monoterapi dan dapagliflozin kombinasi metformin.

Alat dan Bahan

a) Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain kandang tikus, timbangan analitik, sonde oral, spuit, pisau, latex, masker, kaca arloji, gelas ukur 100 mL, *beaker glass* 100 mL, labu ukur 100 mL, batang pengaduk, sendok tanduk, mortir, stamper, *hot plate stirrer*, rak tabung *centrifuge*, tabung *centrifuge*, *Glucometer auto-check®*, *Strip glucometer auto-check®*, *Dirui CS-300B*.

b) Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain kapas, alkohol, aquades, pakan tikus, minum tikus, *Creatinine Liquicolor*[®], aloksan monohidrat, gentamicin, Na-CMC, dapagliflozin, metformin.

Pembuatan suspensi uji

a) Suspensi Na-CMC 1%

Ditimbang Na-CMC 1 gram dimasukkan sedikit demi sedikit kedalam 50 mL aquades panas (suhu 70°C) sambil diaduk lalu ditambahkan akuades hingga 100 mL (Djuwarno dan Abdulkadir, 2019).

b) Suspensi Aloksan

Ditimbang serbuk aloksan monohidrat 648 mg, kemudian dilarutkan dengan akuades hingga volume 24 mL (Akrom *et al.*, 2014).

c) Suspensi Gentamicin

Larutkan Gentamicin sulfat 100 mg/kg BB dengan NaCl (Dehghani *et al.*, 2011).

d) Suspensi Dapagliflozin

Ditimbang serbuk dapagliflozin sebanyak 419.58 mg, dosis yang digunakan diperoleh dari hasil faktor konversi dari manusia ke tikus, kemudian disuspensikan ke dalam Na-CMC 1% sedikit demi sedikit sambil diaduk, lalu ditambahkan akuades hingga volumenya 100 mL (Djuwarno dan Abdulkadir, 2019).

e) Suspensi Metformin

Ditimbang serbuk metformin sebanyak 952,56 mg, dosis yang digunakan diperoleh dari hasil faktor konversi dari manusia ke tikus, kemudian disuspensikan ke dalam Na-CMC 1% sedikit demi sedikit sambil diaduk, lalu ditambahkan akuades hingga volumenya 100 mL (Djuwarno dan Abdulkadir, 2019).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus jantan galur wistar berumur 2-3 bulan dengan berat badan 180 gram sebanyak 24 ekor. Penggunaan tikus jantan didasarkan pada pertimbangan bahwa tikus jantan memiliki sistem hormonal yang lebih stabil jika dibandingkan dengan

tikus betina karena pada tikus betina mengalami perubahan hormonal pada masa-masa tertentu seperti pada masa siklus estrus, masa kehamilan dan masa menyusui dimana kondisi tersebut dapat mempengaruhi kondisi psikologis hewan uji tersebut, selain itu tingkat stres pada tikus betina lebih tinggi dibandingkan dengan tikus jantan yang dapat mengganggu pada saat pengujian (Mustapa *et al.*, 2019).

Sebelum dilakukan percobaan tikus diadaptasi terlebih dahulu diberi pakan dan minum selama 7 hari. Tujuan diadaptasi adalah agar hewan uji melakukan penyesuaian dengan lingkungan yang baru (Mutiarahmi *et al.*, 2021). Setelah diadaptasi 7 hari, tikus di puasakan terlebih dahulu selama 8-10 jam namun tikus tetap diberi minum, hal ini dimaksudkan agar tidak ada asupan makanan yang dapat mempengaruhi proses pengujian (Fitrianingsih *et al.*, 2015).

Pengukuran Glukosa Darah

Dilakukan uji kadar glukosa darah pada tikus, setelah pemberian perlakuan sesuai kelompok masing masing.

Tabel 1. nilai rata-rata glukosa darah

Perlakuan	Mean	SD
Kontrol Negatif	220.5650	4.021
Dapagliflozin	150.6267	.7839
Dapagliflozin+ Metformin	134.0650	.5050

Berdasarkan tabel 1. diketahui bahwa nilai rata-rata glukosa darah kontrol negatif sebesar 220.5650 ± 4.02 mg/dl, artinya tikus mengalami diabetes setelah diinduksi dengan aloksan. Aloksan merupakan salah satu diabetagonik yang bersifat toksik terutama terhadap sel beta pankreas dan jika diberikan pada hewan percobaan maka hewan percobaan tersebut menjadi diabetes. Tikus dinyatakan diabetes apabila glukosa darah puasa >126 mg/dL (Jung *et al.*, 2011). Penginduksian aloksan menyebabkan peningkatan glukosa darah karena mekanisme aloksan dapat menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas sehingga mengakibatkan terjadinya insulin dependent diabetes mellitus (Ighodaro *et*

al., 2017). Hal ini sesuai dengan kadar glukosa tikus dikatakan DM yaitu ≥ 200 mg/dl (Bahman & Ihwan, 2019).

Nilai rata-rata glukosa darah monoterapi dapagliflozin sebesar 150.6267 ± 0.78 mg/dl dan nilai rata-rata glukosa darah kombinasi dapagliflozine dengan metformin sebesar 134.0650 ± 0.50 mg/dl. Dilihat dari nilai rata-rata kadar glukosa darah kontrol negatif dan kelompok uji, kelompok yang memiliki penurunan kadar glukosa darah paling signifikan adalah kombinasi dapagliflozin dan metformin. Hal ini dapat dilihat dari grafik dan rata-rata penurunan kadar glukosa darah kombinasi dapagliflozin dan metformin lebih signifikan sebesar 134.0650 ± 0.50 mg/dl. Pernyataan tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan Syahid dan Huesein (2012) menyatakan bahwa terapi kombinasi agent antidiabetes dengan mekanisme aksi yang berbeda dapat mempertahankan kontrol glikemik yang lebih besar pada dosis yang lebih rendah dari pada monoterapi dengan dosis yang tinggi. Kombinasi kedua obat antidiabetes ini merupakan kombinasi yang paling efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah, dilihat dari mekanisme kerja dari masing-masing obat yang berbeda.

Tabel 2. Uji *Paired T-test*

	Mean	SD	Sig. (2-tailed)
Pre Test	214.25	6.440	.000
Post Test	102.08	12.317	.000

Berdasarkan uji "*Test of Normality*" Shapiro-Wilk, didapatkan nilai Pre test sebesar 0.767 dan nilai Post test sebesar 0.262. Dari hasil "*Test of Normality*" glukosa darah menunjukkan nilai sig. $>0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi normal. Berdasarkan tabel 2. Uji *paired T-test* didapatkan nilai rata-rata kadar glukosa darah Pre Test sebesar 214.25, sedangkan untuk nilai rata-rata kadar glukosa darah Post Test sebesar 102.08. Karena nilai rata-rata kadar glukosa darah pada pre test 214.25 $>$ post test 102.08, maka dapat diartikan secara deskriptif ada perbedaan nilai rata-rata kadar glukosa darah antara Pre Test dan Post Test. Diketahui nilai sig.(2-

tailed) $<0,05$ maka dapat diartikan adanya perbedaan rata-rata antara kadar glukosa darah pre test dan post test (Santoso, 2014).

Tabel 3. Uji *One Way ANOVA*

	f	Mean Square	F	Sig.
Between Groups		2647.909	2226.268	.000
Within Groups	5	.681		
Total	7			

Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas, uji Shapiro-Wilk, didapatkan hasil kontrol Negatif sebesar 0.189, nilai sig. dapagliflozin sebesar 0.726, nilai sig. dan kombinasi dapagliflozin + metformin sebesar 0.936, nilai sig. Dari hasil uji normalitas glukosa darah menunjukkan nilai sig. $>0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi normal. Pada uji Homogenitas juga menunjukkan nilai sig. $>0,05$ sehingga dapat disimpulkan data yang diperoleh homogen (Santoso, 2014). Berdasarkan tabel 3. Uji *One Way ANOVA* diketahui nilai sig. $0,000 < 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa rata-rata kelompok uji tersebut berbeda secara signifikan, yang berarti ada pengaruh pemberian monoterapi dapagliflozin dan kombinasi dapagliflozin dengan metformin terhadap kadar glukosa darah (Santoso, 2014). Oleh karena itu perlu dilakukan analisis data *Pos Hoc Test* menggunakan pengujian Tukey HSD.

Tabel 4. Uji Tukey HSD

Perlakuan	Perlakuan	Sig
Kontrol Negatif	Dapagliflozin	.000
	Dapagliflozin + metformin	.000
Dapagliflozin	Kontrol Negatif	.000
	Dapagliflozin + metformin	.000
Dapagliflozin + metformin	Kontrol Negatif	.000
	Dapagliflozin	.000

Pada tabel 4. Uji Tukey HSD menunjukkan kontrol Negatif, monoterapi dapagliflozin dan kombinasi dapagliflozin dengan metformin memiliki nilai sig. $0.000 < 0,05$ artinya ada perbedaan bermakna antara kontrol negatif dengan kelompok uji, dimana terjadi penurunan kadar glukosa darah pada tikus diabetes mellitus selama 7 hari.

Pengukuran Kreatinin

Dilakukan uji kadar kreatinin pada tikus, setelah pemberian perlakuan sesuai kelompok masing masing.

Tabel 5. Nilai Rata-Rata Kreatinin

Perlakuan	N	Mean	SD
Kontrol Negatif	6	1.0000	.03347
Dapagliflozin	6	.9967	.03011
Dapagliflozin+ Metformin	6	.9217	.05419

Pada tabel 5. Nilai Rata-rata Kreatinin didapatkan hasil bahwa nilai rata-rata kreatinin kontrol negatif sebesar 1.0000 ± 0.33 mg/dl, nilai rata-rata kreatinin monoterapi Dapagliflozin sebesar 0.9967 ± 0.30 mg/dl dan nilai rata-rata kreatinin kombinasi Dapagliflozin dengan Metformin sebesar 0.9217 ± 0.54 mg/dl. Dimana hal ini menunjukkan terjadinya penurunan kadar kreatinin pada kelompok uji. Dilihat dari nilai rata-rata kadar kreatinin kontrol negatif dan kelompok uji, kelompok yang memiliki penurunan kadar kreatinin paling signifikan adalah kombinasi dapagliflozin dan metformin. Hal ini dapat dilihat dari grafik dan rata rata penurunan kadar kreatinin kombinasi dapagliflozin dan metformin lebih signifikan sebesar 0.9217 ± 0.54 mg/dl.

Tabel 6. Uji Paired T-test Kreatinin

	Mean	SD	Sig. (2-tailed)
Pre Test	.9767	.05598	.000
Post Test	.9358	.05961	.000

Berdasarkan "Test of Normality" Kreatinin Shapiro-Wilk, didapatkan nilai Pre Test sebesar 0.432 dan nilai Post test sebesar 0.450. Dari hasil "Test of Normality" Kreatinin menunjukkan nilai sig $> 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi normal. Berdasarkan tabel 6. Uji paired T-test Kreatinin didapatkan nilai rata-rata kadar

Kreatinin Pre Test sebesar 0.9767, sedangkan untuk nilai rata-rata kadar kreatinin post test sebesar 0.9358. Karena nilai rata-rata kadar Kreatinin pada Pre Test $0.9767 > \text{Post Test } 0.9358$, maka dapat diartikan secara deskriptif ada perbedaan nilai rata-rata kadar Kreatinin antara pre test dan post test. Diketahui nilai sig. (2-tailed) $< 0,05$ maka dapat diartikan adanya perbedaan rata-rata antara kadar Kreatinin Pre dan Post Test (Santoso, 2014).

Selanjutnya dilakukan analisis data One Way ANOVA, uji One Way ANOVA perlu adanya uji normalitas dan homegenitas untuk melihat apakah data tersebut terdistribusi normal dan homogen.

Tabel 7. Uji One Way ANOVA

	Sum of Squares	f	Mean Square	Sig.
Between Groups	024		012	007
Within Groups	025	5	002	
Total	048	7		

Berdasarkan Uji Normalitas dan Homogenitas, uji Shapiro-Wilk, didapatkan hasil kontrol negatif sebesar 0.886, nilai sig. dapagliflozin sebesar 0.901, nilai sig. dan kombinasi dapagliflozin + metformin sebesar 0.411, nilai sig. Dari hasil uji normalitas kreatinin menunjukkan nilai sig $> 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi normal. Pada uji Homogenitas juga menunjukkan nilai sig. $> 0,05$ sehingga dapat disimpulkan data yang diperoleh homogen (Santoso, 2014). Berdasarkan tabel 7. Uji One Way ANOVA diketahui nilai sig. $0,007 < 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa rata-rata kelompok uji berbeda secara signifikan, yang berarti ada pengaruh pemberian monoterapi dapagliflozin dan kombinasi dapagliflozin dengan metformin terhadap kadar kreatinin (Santoso, 2014). Selanjutnya dilakukan analisis data Pos Hoc Test menggunakan pengujian Tukey HSD.

Tabel 8. Uji Tukey HSD

Perlakuan	Perlakuan	Sig.
Kontrol negatif	Dapagliflozin	.989
	Dapagliflozin + metformin	.012
Dapagliflozin	Kontrol negatif	.989
	Dapagliflozin + metformin	.016
Dapagliflozin + metformin	Kontrol negatif	.012
	Dapagliflozin	.016

Pada tabel 8. Uji Tukey HSD menunjukkan kontrol negatif dengan dapagliflozin, monoterapi dapagliflozin dengan kontrol negatif memiliki nilai sig.>0,05 yang artinya tidak ada perbedaan bermakna, sedangkan perbandingan kelompok yang lain memiliki nilai sig.<0,05 yang artinya ada perbedaan bermakna.

SIMPULAN

Berdasarkan pada hasil penelitian dan pembahasan dapat diambil beberapa kesimpulan sebagai berikut:

Perbandingan penggunaan monoterapi dapagliflozin dan kombinasi dapagliflozin dengan metformin dilihat dari rata-ratanya, kombinasi dapagliflozin dengan metformin lebih signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus jantan galur wistar sebesar 134.0650 ± 0.5 mg/dl.

Perbandingan penggunaan monoterapi dapagliflozin dan kombinasi dapagliflozin dengan metformin dilihat dari rata-ratanya, kombinasi dapagliflozin dengan metformin lebih signifikan menurunkan kadar kreatinin pada tikus jantan galur wistar sebesar 0.9217 ± 0.54 mg/dl.

SARAN

Disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan uji histopatologi pada masing masing kelompok obat, untuk mengetahui pengaruh monoterapi dapagliflozin dan kombinasi dapagliflozin dengan metformin terhadap ginjal.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Universitas Harapan Bangsa yang telah memberikan arahan dan saran, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

- Akrom, A., D, H. P., & T, A. (2014). Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Umbi Ketela Rambat (*Ipomoea Batatas P*) (Eeukr) Pada Mencit Swiss Yang Diinduksi Aloksan. *Pharmaciana*, 4(1).
- Bpom. (2018). *Dapagliflozin*. Retrieved from <https://cekbpom.pom.go.id/index.php/home/produk/mpi8s5sfd1khp5jr7lb8fgch32/all/row/10/page/0/order/4/DESC/search/5/dapagliflozin>. Diakses Tanggal 14 Juni 2020.
- Dehghani Farzaneh , M.R Namavar, N. (2011). *Gentamincin5.Pdf*.
- Departemen Kesehatan Ri. (2005). *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus. Departemen Kesehatan Ri*, 1–89.
- Dipiro, J. T., Yee, G. C., Posey, L. M., Haines, S. T., Nolin, T. D., & Ellingrod, V. (2020). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Eleventh Edition*.
- Djuwarno, E. N., & Abdulkadir, W. (2019). *Penurunan Kadar Glukosa Mencit Akibat Pemberian Kombinasi Metrformin Dan Ekstrak Bawang Merah*. 1, 8–13.
- Fitrianingsih, S. P., Mulqie, L., Lukmayani, Y., & Liana, M. (2015). Efek Pemberian Ekstrak Jamur Kuping Hitam Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Secara In Vivo. *Prosiding Seminar Nasional Penelitian Dan Pkm Kesehatan*, 1(1), 371–376.
- Halimi, S., & Vergès, B. (2014). Adverse Effects And Safety Of SglT-2 Inhibitors. *Diabetes And Metabolism*, 40(6), S28–S34.
- Idf. (2019). *Idf Diabetes Atlas Ninth Edition 2019*. International Diabetes Federation.
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017). Alloxan-Induced Diabetes, A Common Model For Evaluating The Glycemic-Control Potential Of Therapeutic Compounds And Plants Extracts In Experimental Studies. *Medicina (Lithuania)*, 53(6), 365–374.

- Jonathan, K., Natalia, N., & Soetedjo, M. (2019). *Pola Penggunaan Antidiabetes Oral Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Bagian Penyakit Dalam RSUD Kota Bandung Tahun 2017*. 46(6), 407–413.
- Jung, J. Y., Lim, Y., Moon, M. S., Kim, J. Y., & Kwon, O. (2011). Onion Peel Extracts Ameliorate Hyperglycemia And Insulin Resistance In High Fat Diet/Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Nutrition And Metabolism*, 8, 1–8.
- Kalumpiu, J. V. (2019). Dapagliflozin : Manfaat Dan Risiko Pada Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, 2(2), 81–89.
- Kemkes Ri. (2018). Laporan Nasional Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia Tahun 2018. In *Riset Kesehatan Dasar 2018* (P. 166).
- Kuecker, C. M., & Vivian, E. M. (2016). Patient Considerations In Type 2 Diabetes – Role Of Combination Dapagliflozin–Metformin Xr. *Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity: Targets And Therapy*, 9, 25–35.
- Mcguire, D.K., Marx, N., Johansen, O.E., Inzucchi, S.E., Rosenstock, J., & George, J. . (2019). Fda Guidance On Antihyperglycemic Therapies For Type 2 Diabetes: One Decade Later. *Diabetes Obes Metab*, 21, 1073–1078.
- Mustapa, M. A., Taupik, M., & Hanapi, F. (2019). *Uji Praklinik Kombinasi Obat Herbal Kopi Pinogu (Coffea Canephora Var Robusta) Dan Bunga Cengkeh (Syzygium Aromaticum) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Pada Mencit*. 8(2), 14–20.
- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. (2021). Use Of Mice As Experimental Animals In Laboratories That Refer To The Principles Of Animal Welfare: A Literature Review. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(1), 134–145.
- Sahayati, S. (2019). Faktor Risiko Kemungkinan Timbulnya Diabetes Melitus Pada Remaja Di Kabupaten Sleman (Skoring Dm Menggunakan Findrisc). *Jurnal Formil (Forum Ilmiah) Kesmas Respati*, 4(2), 201.
- Santoso, S. (2014). *Panduan Lengkap Spss Versi 20 Edisi Revisi*. Pt. Alex Media Komputindo.