



GLUCOSE LOWERING AGENT EFFECT DAPAGLIFOZINE ADDS ON METFORMIN THERAPY IN MICE

Ikhwan Yuda Kusuma^{1,2*}, Galih Samodra¹, Yutia Ihza Komala¹, Elza Puspita Apriliansa¹, Julia Pungki Astuti Piri¹, Annima Alfi Fauqina¹

¹Universitas Harapan Bangsa, Fakultas Kesehatan, Program Studi Farmasi
Jl. Raden Patah No.100, Kedunglongsir, Ledug, Kec. Kembaran, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah, 53182, Indonesia

²Departement of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Szeged, Hungary Szeged, Dugonics tér 13, 6720, Hungaria

*Corresponding author: Ikhwan Yuda Kusuma (ikhwanyudakusuma@uhb.ac.id)

ARTICLE HISTORY

| Received: 19 May 2021

| Revised: 23 December 2021

| Accepted: 19 January 2022

Abstract

Metabolic disease involving insulin, known as diabetes mellitus (DM), is a disorder that affects disturbances in carbohydrate, fat, and protein metabolism, which increases blood glucose levels. Diabetes mellitus can be influenced by several factors, namely age, obesity, family history, impaired glucose metabolism, and lifestyle. The purpose of this study was to determine the effect after administration of Dapagliflozin monotherapy and in combination with metformin on increasing fasting blood sugar and blood sugar while in white mice with alloxan induction. This study was conducted using an experimental method. The data obtained were analyzed by One Way ANOVA (Analysis of Variant) with a significance = 0.05. In addition, the test was continued with the LSD Post Hoc Test to determine the differences between each treatment group. Data processing is processed with SPSS software. The results showed that the dapagliflozin monotherapy group showed a decrease in the profile of blood sugar levels with an average difference of 39.48 mg/dL. Dapagliflozin-Metformin combination also describes a reduction in blood sugar levels with an average difference of 43.21 mg/dL. So it can be concluded that anti-diabetic combination therapy produces effects that can lower blood sugar levels better when compared to dapagliflozin monotherapy. One way Anova analysis using Dapagliflozin monotherapy showed an F count value of 3.571311 and an F table value of 3.4668, meaning that there was a significant difference. Therefore further analysis using the LSD test (BNT) in the single dapagliflozin group showed the average value of group 1 was significantly different from groups 2 and 3 because the notation is different. However, for the combination therapy, Dapagliflozin-Metformin showed a calculated F value of 1.351435 and an F value of 3.468, meaning no significant difference.

Key words: dapagliflozin, diabetes mellitus, metformin

EFEK ANTI HIPERGLIKEMIA DAPAGLIFOZINE MONOTERAPI DAN KOMBINASI DENGAN METFORMIN PADA MENCIT

Abstrak

Penyakit metabolik yang melibatkan insulin dikenal dengan diabetes mellitus (DM) merupakan suatu gangguan yang melibatkan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang berakibat pada peningkatan kadar glukosa darah. Diabetes melitus dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu usia, obesitas, riwayat keluarga, gangguan metabolisme glukosa, dan gaya hidup. Tujuan dilakukan penelitian ini untuk mengetahui bagaimana efek setelah pemberian dapagliflozin tunggal dan kombinasi dengan metformin terhadap peningkatan gula darah puasa dan gula darah sewaktu pada mencit putih dengan induksi aloksan. Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental, data yang diperoleh dianalisis dengan *One Way ANOVA (Analysis of Variant)* dengan signifikansi = 0,05, pengujian dilanjutkan dengan *LSD Post Hoc Test* untuk mengetahui perbedaan setiap kelompok perlakuan. Pengolahan data diproses dengan software SPSS. Hasil penelitian menggambarkan bahwa kelompok dapagliflozin monoterapi menunjukkan penurunan profil kadar gula darah dengan nilai rata-rata selisih sebesar 39,48 mg/dL. Dapagliflozin-Metformin Kombinasi juga menggambarkan penurunan kadar gula darah dengan nilai rata-rata selisih sebesar 43.21 mg/dL. Sehingga dapat disimpulkan untuk terapi kombinasi anti diabetes menghasilkan efektivitas yang dapat menurunkan kadar gula darah dengan lebih baik jika dibandingkan dengan dapagliflozin secara monoterapi. Analisis *One way Anova* penggunaan Dapagliflozin monoterapi menunjukkan nilai F hitung 3.571311 dan nilai F tabel 3.4668, artinya terdapat perbedaan yang bermakna, oleh karena itu dianalisis lebih lanjut menggunakan uji LSD (BNT) kelompok dapagliflozin tunggal menunjukkan nilai rata-rata kelompok 1 berbeda signifikan dengan kelompok 2 dan 3, karena notasinya berbeda. Namun untuk yang terapi kombinasi Dapagliflozin-Metformin menunjukkan nilai F hitung 1.351435 dan nilai F 3.468, artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Kata kunci: dapagliflozin, diabetes mellitus, metformin

Pendahuluan

Penyakit metabolik yang melibatkan insulin dikenal dengan diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan pada metabolisme protein, lemak dan karbohidrat yang berakibat pada peningkatan kadar glukosa darah.¹ Diabetes melitus dapat disebabkan oleh beberapa faktor yaitu usia, obesitas, riwayat keluarga, gangguan metabolisme glukosa, dan gaya hidup.²

Tahun 2019 jumlah pasien DM meningkat hingga 463 juta (9,3%) dan diperkirakan meningkat menjadi 700 juta (10,9%) pada tahun 2045. Indonesia saat ini berada pada peringkat ketujuh terbanyak di dunia untuk kasus DM.³

Gula darah sewaktu (GDS) dan gula darah puasa (GDP) yang menjadi patokan untuk pemeriksaan awal DM dengan parameter nilai GDS dan GDP adalah ≥ 200 mg/dl dan ≥ 126 mg/dl, dan standar nilai normal seharusnya GDS < 200 mg/dl dan GDP 80-120 mg/dl. Adapun pemeriksaan lanjutan yang dapat menjadi standar pemeriksaan awal untuk DM yaitu nilai HbA1c. Dimana pada pasien DM nilai HbA1c $\geq 6.5\%$, dengan standar nilai normal yaitu $< 6.5\%$.⁴

Pembentukan *AGEs product* merupakan tanda terjadinya DM, hal tersebut yang menyebabkan komplikasi mikrovaskular atau makrovaskular. Terapi DM bisa diberikan secara monoterapi dan terapi kombinasi. *SGLT-2 inhibitor (sodium glucose cotransporter 2 inhibitor)* yang merupakan obat anti diabetik oral salah satunya yaitu dapagliflozin. Cara kerja dapagliflozin dengan menghambat ekskresi dan penyerapan kembali (reabsorpsi) glukosa dalam tubulus proksimal melalui urin dengan menghambat *SGLT-2*, pada kondisi tersebut gula darah menurun.⁵

Terapi DM yang utama dilakukan yaitu dengan kegiatan jasmani dan pengaturan diet, hal ini bisa dilakukan bersama pemberian obat anti diabetika oral tunggal atau kombinasi sejak awal bila diperlukan. Pemberian dari dosis rendah harus dilakukan jika akan melakukan terapi anti diabetika oral maupun insulin, yang selanjutnya bertahap dapat ditingkatkan dosisnya sesuai perubahan pada kadar glukosa darah. Terapi Antidiabetik oral kombinasi, baik yang diberikan dengan *fixed dose combination* maupun dipisah, semestinya diberikan dengan mengkombinasikan dua obat yang memiliki cara kerja berbeda. Cara untuk mempertahankan kontrol glikemik yaitu dengan terapi kombinasi yang lebih efektif dibandingkan pemberian monoterapi. Jika hasil kadar glukosa darah belum menurun sesuai yang diinginkan dengan mengkombinasikan dua obat, maka bisa ditambah dengan pemberian insulin. Pasien yang tidak bisa menerima insulin karena alasan klinis, dapat diganti dengan pemberian kombinasi tiga obat anti diabetik oral.⁶

Kombinasi obat antihiperqlikemia dengan dua mekanisme kerja yang berbeda salah satunya yaitu pemberian metformin dan dapagliflozin. Mekanisme kerja Metformin yang bekerja pada hati mampu menghambat glukoneogenesis dan menekan pemecahan glikogen dari hepar. Pemberian oral Metformin memulai proses absorpsi obat tersebut ke Vena porta di bagian membran hepatosit dibantu OCT-1 (organic cation transporter). Hambatan pada kompleks elektron 1 terjadi setelah pemberian Metformin terjadi di mitokondria yang mengakibatkan kadar ATP turun dan AMP meningkat. Kadar AMP yang meningkat mampu mengaktifasi AMPK (adenosine monophosphate protein kinase) yang akhirnya menurunkan produksi glukosa.^{7,8}

Kadar HbA1c dapat diturunkan lebih besar (MD (95% CI) dengan kombinasi metformin dan golongan obat SGLT-2 inhibitor yang dibuktikan dari penelitian sebelumnya, sehingga obat golongan SGLT-2 inhibitor dapat dikombinasikan dengan metformin.⁹ Menurut penelitian yang dilakukan oleh Lewin et al.¹⁰ terapi kombinasi metformin dan empagliflozin, dapagliflozin atau canagliflozin memiliki garis besar rata-rata HbA1c yang berkisar antara 8,7% -9,1%.

Terapi kombinasi agen antidiabetes dengan dosis yang lebih rendah dan mekanisme aksi yang berbeda dapat mengontrol kadar gula darah lebih efektif dari pada monoterapi dengan dosis yang tinggi.¹¹ Terlebih SGLT-2 inhibitor ini relatif baru maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antihiperqlikemia dapagliflozin tunggal dan kombinasi dengan metformin pada mencit *Galur balb-c* dengan pemberian aloksan.

Metode

Desain penelitian

Desain penelitian eksperimental akan dilakukan pada penelitian ini dengan *Pre-test* dan *Post-test* menggunakan kelompok kontrol. Tujuan dilakukan penelitian ini untuk mengetahui bagaimana efek setelah pemberian dapagliflozin tunggal dan kombinasi dengan metformin terhadap peningkatan gula darah puasa dan gula darah sewaktu terhadap mencit putih yang diinduksi aloksan. Penelitian ini berjumlah 2 kelompok yaitu kelompok dapagliflozin tunggal serta kombinasi dapagliflozin dengan metformin.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Lab. Farmakologi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Prodi Farmasi, Universitas Harapan Bangsa dan dilaksanakan bulan Juli- Desember 2020.

Sumber Data Penelitian

Sumber data penelitian ini berasal dari data primer. Data primer diambil dari pengambilan darah untuk menentukan kadar darah glukosa pada hewan uji mencit.

Variabel Penelitian

- a) Variabel Terikat
Terjadinya penurunan glukosa darah puasa dan gula darah sewaktu pada mencit jantan yang diberikan obat dapagliflozin tunggal dan kombinasi dapagliflozin dan metformin
- b) Variabel Bebas
Dapagliflozin dan metformin.

Sampel

- a. Populasi Penelitian
Penelitian ini mengambil populasi hewan mencit putih *Galur Balb-c* yang diperoleh dari Fakultas peternakan Universitas Jendral Soedirman.
- b. Sampel Penelitian
Sampel hewan mencit jantan usia 1-2 bulan dengan variasi berat badan mulai dari 20 gram sampai 30 gram yang diperoleh dari Fakultas peternakan Universitas Jendral Soedirman.
- c. Teknik Pengambilan Sampel
Teknik pengambilan sampel yaitu dengan memotong ekor mencit, lalu diambil darahnya untuk kemudian dicek kadar glukosa darah.

Alat

Penelitian ini menggunakan beberapa alat, yaitu kandang mencit, timbangan mencit, timbangan analitik, jarum sonde oral, spuit injeksi, *cutter*, glukometer dan strip glukometer, *handscoon*, dan masker. aquadeds

Bahan

Penelitian ini menggunakan beberapa bahan yaitu aquadest, alcohol 70%, kapas, pakan standard dengan kode. 594, Dapagliflozin, *alloxan monohydrate*, dan metformin

Prosedur

A. Pembuatan Suspensi

1. Suspensi Aloksan

Larutan stok *alloxan monohydrate* dibuat dengan kadar 5% b/v. Pembuatan larutan *alloxan monohydrate* yaitu dengan menimbang serbuk aloksan monohidrat yang telah dihitung kemudian dilarutkan dengan akuades hingga volume 15 mL.¹²

2. Suspensi PGA 2%

Untuk pembuatan larutan suspensi PGA 2%, Na-CMC ditimbang 0,5 gram kemudian sedikit demi sedikit dimasukkan ke aquades 50 mL dengan suhu 70⁰ C diaduk sambil ditambah akuades sampai 100 mL.¹³

3. Suspensi Metformin

Metformin serbuk ditimbang 500 mg/kg BB, dilakukan faktor konversi dosis dari manusia ke mencit untuk mengetahui dosis yang akan dipakai, setelah itu dibuat dalam suspensi dengan mencampur ke dalam PGA 2% sedikit demi sedikit sambil diaduk, kemudian *aquadest* di tambahkan hingga volumenya 60 mL.¹³

4. Suspensi Dapagliflozin

Dapagliflozin serbuk ditimbang 10 mg/kg BB, dilakukan faktor konversi dosis dari manusia ke mencit untuk mengetahui dosis yang akan dipakai, setelah itu dibuat dalam suspensi dengan mencampur ke dalam PGA 2% sedikit demi sedikit sambil diaduk, kemudian *aquadest* di tambahkan hingga volumenya 60 mL.¹³

B. Induksi Diabetes pada Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan hewan uji berupa mencit (*Mus musculus*) jantan *galur Balb-c*. Mencit yang digunakan sebanyak 15 ekor dengan jumlah 3 ekor untuk setiap kelompok. Adaptasi hewan uji diperlukan dengan diberikan pakan standar dan air minum yang dikontrol setiap hari selama 7 hari.

Hewan uji selama 8-10 jam dibiarkan puasa sebelum kadar glukosa darah diperiksa, tujuannya untuk mengetahui kadar gula darah awal dimana setiap kelompok diberikan aloksan secara I.P dengan dosis sebesar 150 mg/kg BB. Pemberian aloksan dilakukan pasca 3 hari perlakuan sebelumnya untuk melihat apakah terjadi perubahan pada profil gula darah. Mencit yang telah diinduksi menjadi hiperglikemia selanjutnya dibagi menjadi beberapa kelompok dan diberikan ekstrak dengan rute p.o 15 ekor mencit diuji dan dikelompokkan dalam 2 kelompok uji (3 ekor masing-masing). Uji efektivitas ekstrak dilakukan dalam 7 hari pada setiap kelompok dengan perlakuan:

- 1. Kelompok 1 : Mencit diinduksi aloksan Dapagliflozin
- 2. Kelompok 2 : Mencit diinduksi aloksan , SGLT-2 inhibitor dan metformin

Hasil

Tabel 1. Hasil Penggunaan Dapagliflozin Tunggal

Kelompok	Pengecekan Kadar Gula Darah (mg/dl)								Jumlah Rata-Rata	Jumlah Selisih	Rata-Rata Selisih
	Kontrol	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7			
Dapagliflozin (1)	116	86	110	74	72	108	89	156	54,71	-31	
Dapagliflozin (2)	144	112	87	74	93	115	75	53	87	-57	-39,48
Dapagliflozin (3)	153	113	120	130	133	123	145	94	122,57	-30,43	

Tabel 2. Hasil Penggunaan Dapagliflozin dengan Metformin

Kelompok	Pengecekan Kadar Gula Darah (mg/dl)								Jumlah Rata-Rata	Jumlah Selisih	Rata-rata Selisih
	Kontrol	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7			
Dapagliflozin + Metformin (1)	155	120	117	107	88	62	61	65	88,57	-62,50	
Dapagliflozin + Metformin (2)	144	122	139	106	129	104	106	84	112,85	-31,14	-43,21
Dapagliflozin + Metformin (3)	138	108	105	96	110	104	98	93	102	-36	

Tabel 3. Hasil Uji *One Way Anova* Dapagliflozin

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F tabel</i>
Between Groups	4580.333	2	2290.167	3.571311	0.046235	3.4668
Within Groups	13466.63	21	641.2679			
Total	18046.96	23				

Tabel 4. Hasil Uji *One Way Anova* Dapagliflozin dan Metformin

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F tabel</i>
Between Groups	1580.583	2	790.2917	1.351435	0.280474	3.4668
Within Groups	12280.38	21	584.7798			
Total	13860.96	23				

Tabel 5. Hasil BNt (LSD)

Kelompok	Jumlah Rata-Rata	BNT + rata	Notasi
Dapagliflozin (1)	54.71	81.04130844	A
Dapagliflozin (2)	87	113.3313084	B
Dapagliflozin (3)	122.57	148.9013084	C

Pembahasan

Penelitian ini menghasilkan data yang diperoleh dari perlakuan kepada hewan uji yaitu pada mencit yang diberikan aloksan mengalami peningkatan kadar glukosa darah. Bahan kimia diabetogenik dengan intensitas penggunaannya lebih sering digunakan dalam penelitian tentang diabetes disebut aloksan. Bentuk molekul *Alloxan monohydrate* mirip dengan glukosa (glukomimetik). Induksi *Alloxan monohydrate* ke mencit memulai proses biokimia melalui masuknya *Alloxan monohydrate* ke dalam GLUT 2 (*glucose transporter-2*) dalam sel beta pankreas, dan *Alloxan monohydrate* yang memiliki bentuk molekul yang mirip akan diproses selayaknya glukosa lalu dibawa ke sitosol. Ketika *Alloxan monohydrate* berada di sitosol, bahan ini akan mengalami reaksi redoks dan terbentuklah radikal superoksida, dan reduksinya menghasilkan *dialuric acid*. Katalisasi besi pada radikal superoksida ini menghasilkan radikal hidroksil, yang pada akhirnya mampu menyebabkan destruksi pada sel beta pankreas.¹⁴

Mencit yang sudah mengalami hiperglikemia dilakukan terapi dengan pemberian obat diabetes monoterapi dan kombinasi terapi, pemberian monoterapi diberi *SGLT2-i*. *SGLT- 2 inhibitor* yang memiliki mekanisme kerja yaitu dengan menghambat penyerapan kembali (reabsorpsi) glukosa dan bertindak sebagai fasilitator pada saat proses pengeluaran melalui air seni yang menghambat *Natrium-glucose co-transporter-2* pada tubulus proksimal, sehingga menyebabkan kadar glukosa darah menurun, hal itulah yang menjadi dasar penyebab timbulnya efek samping pengeluaran urin ketika mengonsumsi obat antidiabetic golongan *SGLT2-i*.¹⁵

Selain penggunaan terapi tunggal, terapi kombinasi pun dilakukan pada penelitian ini yang bertujuan guna melihat efektivitas *new oral hypoglycemic agent* golongan *SGLT-2 Inhibitor* yang digunakan sebagai monoterapi dan kombinasi. Agen antidiabetik lain yang digunakan untuk terapi kombinasi dengan dapagliflozin adalah metformin.

Metformin bekerja dengan cara menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitifitas jaringan otot dan adipose terhadap insulin karena adanya aktivasi kinase di sel (*AMP-activated protein kinase*). Hasil penelitian setelah diberikan obat antidiabetic oral secara kombinasi yaitu dapagliflozin dengan metformin menunjukkan terjadinya profil kadar gula darah yang menurun dengan selisih rata-rata sebesar 43.21. Pada penelitian sebelumnya menyatakan bahwa hasil uji terapi kombinasi antara *SGLT-2 inhibitor* dan metformin menghasilkan pengurangan yang lebih besar jika ditinjau dari parameter HbA1c (MD (95% CI); 50,55% (-0.67, -0.43), sehingga *SGLT-2 inhibitor* dapat diberikan secara kombinasi dengan obat antidiabetik golongan biguanid dalam penelitian yang dimaksud adalah metformin.⁹ Hasil penelitian

pemberian terapi kombinasi metformin dan dapagliflozin menunjukkan penurunan kadar glukosa darah dengan selisih rata-rata sebesar 43.21.

Uji Analisis *One way Anova* penggunaan terapi tunggal Dapagliflozin menunjukkan nilai F hitung 3.571311 dan nilai F tabel 3.4668. Nilai F hitung lebih dari nilai F tabel yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna, maka dilanjutkan uji lanjut yaitu uji *LSD Post Hoc Test*. Uji *LSD Post Hoc Test* terhadap kelompok dapagliflozin tunggal menunjukkan nilai rata-rata kelompok 1 berbeda signifikan dengan kelompok 2 dan 3, karena notasinya berbeda. Namun untuk yang terapi kombinasi dapagliflozin dan metformin menunjukkan nilai F hitung 1.351435 dan nilai F 3.468. Nilai F hitung kurang dari nilai F Tabel yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian terapi dapagliflozin kombinasi lebih efektif dalam menurunkan kadar gula darah dibandingkan dengan terapi tunggal. Uji Analisis *One way Anova* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dan berbeda signifikan pada kelompok dapagliflozin tunggal, namun untuk yang terapi kombinasi dapagliflozin dan metformin tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Daftar Pustaka

1. Dipro J, Yee G, Haines S, Nolin T, Ellingrod V. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 11th Editi. New york: McGraw-Hill Companies; 2020. 1-7727 p p.
2. Pai L, Hung C, Li S, Che L, Chung Y, Liu H. Musculoskeletal pain in people with and without type 2 diabetes in Taiwan: a population-based, retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-015-0819-4>
3. IDF. *IDF diabetes atlas ninth edition 2019*. International Diabetes Federation. 2019. p. 1. Available from: <http://www.idf.org/about-diabetes/facts-figures>
4. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes - 2020*. *Diabetes Care J Clin Appl Res Educ*. 2020;43(479):224. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf
5. Paresh D, Chaudhuri A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: an overview for the primary care physician. *Int J Clin Pr*. 2017;71(5):1–14.
6. Perkeni. *Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015*. Jakarta: Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2015. 82 p.
7. He L, Wondisford F. Metformin action: concentrations matter. *Cell Metab*. 2015;21(2):159–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.01.003>
8. Li M, Li X, Zhang H, Lu Y. Molecular mechanisms of metformin for diabetes and cancer treatment. *Front Physiol*. 2018;9:1–7.
9. Milder T, Stocker S, Abdel Shaheed C, McGrath-Cadell L, Samocha-Bonet D, Greenfield J, et al. Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2019;8(1):45.
10. Lewin A, DeFronzo R, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle H, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):394–402.

11. Sarwar S, Hossain D. International research journal of pharmacy and pharmacology. *Int Res J Pharm Pharmacol*. 2014;4(2):17–21.
12. Akrom, Harjanti P. Efek hipoglikemik ekstrak etanol umbi ketela rambat (*ipomoea batatas p*) (EEUKR) pada mencit swiss yang diinduksi aloksa. *Pharmaciana*. 2014;4(1).
13. Djuwarno E, Abdulkadir W. Penurunan kadar glukosa mencit. *J Syifa Sci Clin Res*. 2019;1:8–13.
14. Ighodaro O, Adeosun A, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Med*. 2017;53(6):365–74.
15. Dandona P, Chaudhuri A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: an overview for the primary care physician. *Int J Clin Pr*. 2017;71(5):1–14.