

## Uji Efek Penurunan Glukosa Darah Dapagliflozin Monoterapi Dan Kombinasi Dengan *Glucose Lowering Agent* Lainnya

### Blood Glucose Lowering Effects of Dapagliflozin Monotherapy And Combination With Other Antidiabetic Agent

Almas Amalul Fasha\*, Ikhwan Yuda Kusuma, Galih Samodra

Program Studi Farmasi, Universitas Harapan Bangsa Purwokerto, Jl. Raden Patah No. 100, Kedunglongsir, Ledug, Kecamatan Kembaran, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah 53182, Indonesia

\*E-mail: [almasamalul@gmail.com](mailto:almasamalul@gmail.com)

Received: 25 September 2021; Accepted: 13 Oktober 2021; Published: 24 Oktober 2021

#### Abstrak

Keberhasilan terapi diabetes melitus (DM) dengan monoterapi obat antidiabetes efektivitas sekitar 25-50%, untuk itu diperlukan terapi kombinasi. *Inhibitor sodium glucose co-transporter 2* (SGLT-2) adalah obat anti diabetes baru yang ditujukan untuk terapi penderita DM tipe 2 yang bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal sehingga glukosa akan diekskresikan bersama urin. SGLT-2 selain dapat digunakan secara monoterapi juga bisa dikombinasikan dengan obat DM lainnya. Penelitian ini bertujuan untuk menetapkan efektivitas monoterapi dapagliflozin dibandingkan dengan dengan metformin, saxagliptin dan glimepirid pada mencit Galur *Balb-c* yang diinduksi dengan aloksan 150 mg/kgbb. Penelitian ini dilakukan secara eksperimental pada mencit hiperglikemik yang diinduksi aloksan dan perlakuan diberikan selama selama 7 hari. Kelompok perlakuan adalah: I. normal, II. aloksan, III. dapagliflozin (D) dan kelompok kombinasi dapagliflozin dengan: IV). metformin (DM), V). saxagliptin (DS), VI). glimepiride (DG), VII). saxagliptin+metformin (DSM). Analisis penurunan gula darah dibandingkan antar kelompok pada hari ke-7 setelah pemberian. Analisis dilakukan dengan uji ANOVA dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian ini menunjukkan semua perlakuan dengan obat antidiabetes tunggal maupun kombinasi yang diberikan selama 7 hari dapat mengontrol kadar gula darah sampai < 120 mg/dL. Kombinasi dapagliflozin, yaitu (DM, DS, DSM) menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan kelompok D dan DG ( $p < 0,05$ ). Kombinasi dapagliflozin dengan metformin, saxagliptin dan meformin+saxagliptin menunjukkan efektivitas penurunan kadar gula darah yang baik dibandingkan dengan kombinasi yang lain dan tunggalnya.

**Kata Kunci:** Diabetes mellitus, Dapagliflozin, Metformin, Saxagliptin, Glimepirid

#### Abstract

*The success of DM therapy with antidiabetic drug monotherapy is about 25-50% effectiveness, therefore combination therapy is needed. Inhibitor sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) is a new anti-diabetic drug intended for personal therapy of patients with type 2 diabetes. SGLT2 inhibitors work by inhibiting glucose reabsorption in the proximal tubule so that glucose will be excreted with urine. SGLT-2 besides being used as monotherapy can also be combined with other DM drugs. This study aimed to determine the effectiveness of dapagliflozin monotherapy compared to metformin, saxagliptin and glimepiride in alloxan-induced Balb-c strain mice. This research was conducted experimentally on alloxan-induced hyperglycemic mice and the treatment was given for 7 days. The treatment groups were: I. normal, II. alloxan, III. dapagliflozin (D) and the dapagliflozin combination group with: IV. Metformin (DM), V. saxagliptin (DS), VI. Glimepiride (DG), VII. saxagliptin + metformin (DSM). Analysis of the decrease in blood sugar compared between groups on the 7th day after administration. The analysis was carried out using ANOVA test with a 95% confidence level. The results of this study indicate that all treatments with antidiabetic drugs alone or in combination given for 7 days can control blood sugar levels to <120 mg/dL. The combination of dapaglyfozine (DM, DS, DSM) showed a significant difference with groups D and DG ( $p < 0.05$ ). The combination of dapagliflozin with Metformin, Saxagliptin and Meformin+Saxagliptin showed a good effectiveness in lowering blood sugar levels compared to other combinations and alone.*

**Keywords:** Diabetes mellitus, Metformin, Dapagliflozin, Saxagliptin, Glimepiride

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis akibat ketidakmampuan tubuh menggunakan insulin secara efektif sehingga mengakibatkan peningkatan gula darah. Diabetes melitus ditandai dengan pembentukan *AGEs product* yang menyebabkan terjadinya komplikasi mikrovaskular atau makrovaskular (Dipiro *et al.*, 2020). Salah satu contoh dari komplikasi akibat DM adalah penyakit kardiovaskular dan ginjal yang dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada penderita DM (Sukiatno *et al.*, 2021). Untuk mencegah hal tersebut, maka perlu pengontrolan kadar gula darah yang efektif.

*International Diabetes Federation* melaporkan jumlah pasien DM didunia pada tahun 2019 mencapai 463 juta jiwa (9,3%) dan diperkirakan akan meningkat 51% menjadi 700 juta jiwa (10,9%) pada tahun 2045. Saat ini jumlah penderita DM di Indonesia menduduki peringkat ketujuh terbanyak di dunia (IDF, 2019). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, angka prevalensi DM di Indonesia mengalami peningkatan dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018 (Riskesdas, 2018).

Salah satu obat oral antidiabetik yang baru adalah golongan sodium glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT-2 inhibitor) yaitu dapagliflozin yang bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa dan memfasilitasi ekskresi melalui urin dengan menghambat *sodium-glucose cotransporter-2* dalam tubulus proksimal, yang menghasilkan penurunan gula darah (Paresh and Chaudhuri, 2017).

Terapi kombinasi obat antihiperqlikemia oral dapat diberikan baik secara terpisah ataupun *fixed dose combination*, menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Terapi kombinasi ini dapat mempertahankan kontrol glikemik yang lebih besar dari pada pemberian monoterapi. Pada keadaan

tertentu apabila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, dapat diberikan kombinasi dua obat antihiperqlikemia dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis tertentu, insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dapat diberikan kombinasi tiga obat antihiperqlikemia oral (Perkeni, 2015).

Kombinasi obat antihiperqlikemia dapagliflozin dan metformin berhasil menurunkan kadar HbA1c yang lebih besar (95% CI), sehingga SGLT-2 inhibitor dapat dikombinasikan dengan metformin (Milder *et al.*, 2019).

Alternatif kombinasi lain yang potensial adalah pemberian obat golongan SGLT-2 Inhibitor dengan DPP-4 inhibitor. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kombinasi SGLT-2 inhibitor dan DPP-4 inhibitor berpotensi menurunkan kadar HbA1c (Kalra *et al.*, 2018). Saxagliptin adalah penghambat DPP-4 yang meningkatkan kontrol glikemik dengan mencegah inaktivasi hormon incretin *Glucagon like peptide-1* (GLP-1) dan polipeptida insulinotropik yang bergantung pada glukosa (Kristin, 2016). Hormon inkretin (GLP-1) dilepaskan dengan cepat. Setelah dilepaskan hormon ini akan cepat didegradasi oleh enzim DPP-4. GLP-1 adalah suatu hormon hiperqlikemik yang mempunyai peran untuk memperpanjang penyerapan insulin dari saluran pencernaan dan mempunyai peran penting dalam pemeliharaan homeostasis dengan melibatkan peningkatan ekspresi GLUT-2 (*Glucose transporter 2*) (Muller *et al.*, 2019).

Penelitian ini bertujuan untuk menetapkan efektivitas monoterapi dapagliflozin dibandingkan dengan kombinasi dengan agen antidiabetes lainnya. Uji dilakukan pada model mencit hiperqlikemik yang diinduksi dengan aloksan.

## METODE PENELITIAN

### Surat Keterangan Layak Etik

Telah dilakukan uji etik berdasarkan surat keterangan No. B.LPPM-UHB/335/07/2021 oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Harapan Bangsa bahwa penelitian ini layak etik.

#### **Alat dan Bahan**

Alat yang akan digunakan dalam penelitian ini antara lain kandang mencit, timbangan analitik, sonde oral, spuit, pisau bedah, glucometer accu-check<sup>®</sup>, strip glucometer accu-check.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu kapas, alkohol, aquades, makanan mencit, dapagliflozin (Forxiga 10 mg), aloksan monohidrat (*Sigma Aldrich*, Jerman), Glimepiride, Metformin, CMC Na 1 % dan Saxagliptin.

#### **Pembuatan Suspensi Uji**

Larutan Aloksan 0,3 % (Dosis 150mg/kgbb) dibuat dengan menimbang aloksan monohidrat sebanyak 90 mg dilarutkan dengan akuades hingga volume 30 mL (Akrom et al., 2014).

Larutan suspensi CMC Na 1%, ditimbang Na-CMC sebanyak 1 gram dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam 50 mL aquades panas (suhu 70C) sambil diaduk lalu ditambahkan dengan akuades hingga 100 mL (Djuwarno and Abdulkadir, 2019).

Suspensi Metformin 195 mg/kgbb (0.19%), metformin dalam bentuk serbuk ditimbang sebanyak 195 mg ,dosis yang digunakan diperoleh dari hasil faktor konversi dari manusia ke mencit, kemudian disuspensikan ke dalam CMC Na 1% sedikit demi sedikit sambil diaduk, lalu ditambahkan akuades hingga volumenya 100 mL (Djuwarno and Abdulkadir, 2019).

Suspensi Dapagliflozin 3,9 mg/kgbb (0.0039%), Dapagliflozin dalam bentuk serbuk ditimbang sebanyak 3,9 mg, dosis yang digunakan diperoleh dari hasil faktor konversi dari manusia ke mencit, kemudian disuspensikan ke dalam CMC Na 1% sedikit demi sedikit sambil diaduk, lalu ditambahkan akuades hingga volumenya 100 mL (Djuwarno and Abdulkadir, 2019).

Suspensi Saxagliptin 1,9 mg/kgbb (0.0019%), Saxagliptin dalam bentuk serbuk ditimbang sebanyak 1,9 mg, dosis yang digunakan diperoleh dari hasil faktor konversi dari manusia ke mencit, kemudian disuspensikan ke dalam CMC Na 1% sedikit demi sedikit sambil diaduk, lalu ditambahkan akuades hingga volumenya 100 mL (Djuwarno and Abdulkadir, 2019).

Suspensi Glimepirid 0,52 mg/kgbb (0.00052%), Glimepirid dalam bentuk serbuk ditimbang sebanyak 0,52 mg, dosis yang digunakan diperoleh dari hasil faktor konversi dari manusia ke mencit, kemudian disuspensikan ke dalam CMC Na 1% sedikit demi sedikit sambil diaduk, lalu ditambahkan akuades hingga volumenya 100 mL (Djuwarno and Abdulkadir, 2019).

#### **Pembuatan model mencit hiperglikemik**

Hewan uji yang digunakan adalah mencit (*Musculus*) jantan galur Balb/c. Mencit yang digunakan sebanyak 35 ekor dengan masing-masing kelompok yaitu 5 ekor mencit per kelompok. Hewan yang telah disediakan kemudian diadaptasi selama 7 hari dengan pemberian pakan standar secara terkontrol setiap harinya dan air minum. Mencit dipelihara pada kondisi suhu  $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ , dengan 12 jam gelap dan 12 jam terang.

Sebelum pemeriksaan kadar glukosa darah, mencit dipuasakan selama 8-10 jam terlebih dahulu untuk pengukuran glukosa darah awal. Semua kelompok disuntikkan aloksan rute intraperitoneal dengan dosis 150 mg/kg BB. Pemeriksaan kadar glukosa darah (KGD) dilakukan pada hari ke-3 untuk menetapkan kondisi hiperglikemik. Mencit dikatakan hiperglikemia dengan kadar glukosa darah  $> 126$  mg/dl dan  $> 200$  mg/dl. dengan nilai normal gula darah puasa (GDP) adalah 80-126 m/dl dan nilai gula darah sewaktu  $< 200$  mg/dl. Perlakuan diberikan secara peroral selama 7 hari sebagai berikut :

Kelompok 1: Kontrol Normal

Kelompok 2: Kontrol Negatif

Kelompok 3: Dapagliflozin

Kelompok 4: Dapagliflozin dan Metformin

Kelompok 5: Dapagliflozin dan Saxagliptin

Kelompok 6: Dapagliflozin dan Glimepirid

Kelompok 7: Dapagliflozin, Metformin dan Saxagliptin

#### Analisis data

Untuk menentukan efektivitas dari kelima kelompok secara bersamaan maka dilakukan uji *One way Anova* untuk data KGD pada hari ke-7. Uji kesesuaian antara fraksi dan obat dilakukan dengan *LSD post Hoc Test*. Data statistik data yang signifikan diasumsikan jika nilai  $p < 0,05$ .

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa hewan uji yaitu mencit yang diuji aloksan mengalami hiperglikemia dengan KGD  $>200$  mg/dL (Tabel 1). Aloksan adalah bahan kimia pemicu diabetes yang paling umum digunakan dalam penelitian diabetes. Aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik). Oleh karena itu, ketika diinduksi pada hewan uji, aloksan transporter glukosa GLUT 2 yang ada dalam sel beta pankreas dikenali sebagai glukosa dan aloksan dimuat ke dalam sitosol.

Sitosol mengalami reaksi redoks aloksan untuk membentuk radikal superoksida. Sebagai hasil dari pengurangan, asam ziarurat diproduksi. Radikal ini mengalami katalisis besi yang mempercepat penguraian radikal superoksida membentuk radikal hidroksil yang akan merusak sel beta pancreas (Ighodaro *et al.*, 2017).

Mencit yang mengalami hiperglikemia diberikan monoterapi dan kombinasi terapi obat diabetes. Monoterapi yang digunakan adalah dapagliflozin. Obat ini bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa dan meningkatkan ekskresi urin dengan hambatan cotransporter natrium-glukosa 2 di tubulus proksimal, sehingga menurunkan gula darah. Aksi ini juga dapat menyebabkan efek samping mengeluarkan urin pada saat mengkonsumsi dapagliflozin (Paresh and Chaudhuri, 2017). Hasil penelitian pada penggunaan selama 7 hari pada tabel 1 menunjukkan bahwa pemberian dapagliflozin tunggal menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah dengan rata-rata  $120,80 \pm 2,77$  mg/dL.

Pada penelitian ini juga diberikan terapi kombinasi dapagliflozin dengan agen antidiabetik lain, karena tujuan untuk

**Tabel 1. Hasil penggunaan dapagliflozin tunggal dan kombinasi dapagliflozin dengan metformin, saxagliptin dan glimepirid, perbedaan rata-rata kadar glukosa darah mencit 7 hari perlakuan**

Kelompok perlakuan	Kadar Gula darah (mg/dL) yang diukur pada hari ke-							
	H0	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7
Dapagliflozin (D)	216,20 ± 6,45	173,20 ± 7,12	149,80 ± 4,08	140,40 ± 7,89	131,20 ± 7,88	125,40 ± 7,63	122,80 ± 6,14	120,80 ± 2,77
Dapagliflozin + Metformin (DM)	215,40 ± 4,50	151,40 ± 3,43	142,80 ± 4,71	135,00 ± 4,18	124,80 ± 1,92	104,60 ± 9,65	94,40 ± 2,88*	90,80 ± 2,58
Dapagliflozin + Saxagliptin (DS)	216,00 ± 2,91	156,00 ± 2,91	144,00 ± 8,80	131,20 ± 5,35	124,40 ± 3,36	114,00 ± 3,64	116,00 ± 1,58*	105,20 ± 2,58#
Dapagliflozin + Glimepirid (DG)	222,20 ± 9,03	165,00 ± 5,59	150,80 ± 2,58	134,00 ± 3,39	128,20 ± 7,05	124,40 ± 5,68	120,80 ± 8,95	115,20 ± 3,96#
Dapa+ Met+ Saxa	223,60 ± 4,77	168,60 ± 4,77	133,80 ± 3,96	112,00 ± 5,22	105,80 ± 9,68	99,00 ± 13,13	94,40 ± 8,29*	80,60 ± 6,80

Keterangan : \* $p < 0,05$  dibandingkan dengan dapagliflozin tunggal, #:  $p > 0,05$  dibandingkan dengan dapagliflozin tunggal

mengetahui menetapkan efektivitas monoterapi dapagliflozin dibandingkan dengan kombinasi terapi *Glucose Lowering Agent* lainnya. Pada penelitian kali ini menggunakan 2 dan 3 kombinasi obat. Agen antidiabetik lain yang digunakan adalah Metformin Glimpirid (Sulfonilurea) dan Saxagliptin (Dpp4-i).

Kombinasi umum yang diberikan adalah kombinasi dapagliflozin dan metformin. Metformin bekerja dengan menekan produksi glukosa di hati. Ketika metformin diberikan secara oral, metformin diserap ke dalam membran hepatosit dari vena porta melalui *Organic Cation Transporter 1* (OCT1). Di dalam sel, metformin menghambat kompleks elektron 1 mitokondria, sehingga menurunkan kadar ATP dan meningkatkan AMP. Peningkatan kadar AMP mengaktifkan Adenosine Monophosphate Protein Kinase (AMPK), yang berkontribusi pada penurunan produksi glukosa melalui 2 jalur. Jalur pertama yaitu peningkatan fosforilasi AMPK faktor yang akan mengaktifkan transkripsi CBP dan CRTC2, yang menghambat gen yang terlibat dalam produksi glukosa (glukoneogenik). Jalur yang kedua yaitu peningkatan AMPK juga menghambat mitokondria gliserol-3-fosfat dehidrogenase (mGPD), yang mengarah pada peningkatan NADH sitosolik, yang keduanya menstimulasi konversi piruvat menjadi laktat, dan secara bertahap menurunkan glukoneogenesis (He and Wondisford, 2015; Li *et al.*, 2018). Pemberian terapi kombinasi dapagliflozin dengan metformin menunjukkan adanya penurunan KGD normal dengan KGD hari ke-7 sebesar  $90,80 \pm 2,58$  mg/dL (Tabel 1).

Kombinasi yang umum yang diberikan adalah kombinasi dapagliflozin dan glimepirid. Menurut penelitian (Kalra *et al.*, 2018; Fulcher *et al.*, 2015) menyatakan bahwa SGLT-2 Inhibitor dan sulfonilurea dapat dikombinasikan karena mekanisme kerja kedua obat tersebut berbeda. Glimepirid bekerja dengan merangsang sekresi insulin di sel beta pankreas dengan

menutup kanal K ATP yang ada di membran sel-sel beta pankreas sehingga terjadi depolarisasi. Depolarisasi menyebabkan terbukanya *Ca Channel* sehingga terjadi kenaikan kadar Ca dalam intrasel yang menyebabkan peningkatan sekresi insulin sehingga memberikan efek merangsang untuk meningkatkan sekresi insulin (Ikawati Z, 2015). Pada data hasil penelitian pemberian terapi kombinasi dapagliflozin dengan glimepirid menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah yaitu menjadi  $115,20 \pm 3,96$  mg/dl (Tabel 1) pada hari ke-7 setelah pemberian.

Alternatif kombinasi yang potensial pemberian obat golongan SGLT-2 Inhibitor dengan DPP-4 inhibitor. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kombinasi SGLT-2 inhibitor dan DPP-4 inhibitor berpotensi menurunkan kadar HbA1c (Kalra *et al.*, 2018). Saxagliptin adalah penghambat DPP-4 yang meningkatkan kontrol glikemik dengan mencegah inaktivasi hormon incretin Glucagon like peptide-1 (GLP-1) dan polipeptida insulinotropik yang bergantung pada glukosa (Kristin, 2016). Hormon inkretin (GLP-1) dilepaskan dengan cepat, peningkatan kadarnya sudah terlihat dalam waktu 15 menit setelah makanan dikonsumsi. Setelah dilepaskan hormon ini akan cepat didegradasi oleh enzim DPP-4 dan lama kelamaan hilang. GLP-1 adalah suatu hormon hiperglikemik yang mempunyai peran untuk memperpanjang penyerapan insulin dari saluran pencernaan dan mempunyai peran penting dalam pemeliharaan homeostasis dengan melibatkan peningkatan ekspresi GLUT-2 (*Glucose transporter 2*) (Muller *et al.*, 2019). Pada data hasil penelitian pemberian terapi kombinasi Dapagliflozin dengan saxagliptin menunjukkan adanya KGD sebesar  $105,20 \pm 2,58$  mg/dL. Berdasar nilai kadar glukosa darah dari kelompok uji menunjukkan kelompok penurunan kadar glukosa darah yang paling efektif secara berturut-turut adalah DM, DS, DG (Tabel 1).

Kombinasi Dapagliflozine +saxagliptin+ metformin dengan mekanisme kerja obat berbeda tempat kerjanya. Dapagliflozin bekerja dengan cara menghambat *sodium glucose cotransporter-2* di tubulus proksimal sehingga menyebabkan penurunan glukosa melalui sekresi urin. Metformin bekerja dengan cara menurunkan glukosa dihati. Sedangkan saxagliptin memperpanjang penyerapan insulin pencernaan yang nanti akan melibatkan GLUT 2. Oleh karena itu dengan adanya mekanisme yang berbeda ini menghasilkan penurunan glukosa yang optimal (Paresh and Chaudhuri, 2017; He and Wondisford, 2015; Muller *et al.*, 2019).

Berdasarkan hasil yang diperoleh dalam penelitian menunjukkan bahwa dapagliflozin tunggal sudah efektif digunakan untuk terapi pada DM. Namun jika dapagliflozin dikombinasikan dengan antidiabetes lain justru lebih efektif dibandingkan monoterapi karena dapat menurunkan dengan kadar glukosa darah dengan cepat dibandingkan

yang tunggal. Terapi kombinasi pada DM digunakan jika pada monoterapi tidak adekuat. Jadi alternatif solusinya adalah terapi kombinasi (Perkeni, 2015).

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari terapi yang telah dilaksanakan, pemberian dapagliflozin tunggal dan kombinasi dapagliflozin dan obat antidiabetes lainnya menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah yang signifikan. Namun terapi yang menggunakan kombinasi terapi yang lebih efektif dibandingkan dengan monoterapi. Kombinasi terbaik untuk 3 kombinasi obat adalah kombinasi terapi dapagliflozin, metformin dan saxagliptin, sedangkan kombinasi terbaik untuk 2 kombinasi obat adalah dapagliflozin dan metformin. Kedua kombinasi tersebut menunjukkan efektivitas penurunan kadar gula darah yang baik dibandingkan dengan kombinasi yang lain.

## Daftar Pustaka

- Akrom, Harjanti P.D. and Armansyah T., 2014, Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Umbi Ketela Rambat (*Ipomoea batatas* P) ada Mencit Swiss Yang Diinduksi Alokasan, *Pharmaciana*, 4 (1), 65.
- Dipiro J., Yee G., Posey L., Haines S., Nolin T. and Ellingrod V., 2020, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 11th Edition, 11th ed., New york.
- Djuwarno E.N. and Abdulkadir W., 2019, Penurunan Kadar Glukosa Mencit, *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 1, 8–13.
- Fulcher G., Matthews D.R., Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W., Weiss R., Rosenstock J., Capuano G., Desai M., Shaw W., Vercruysse F., Meininger G. and Neal B., 2015, Efficacy and Safety of Canagliflozin Used in Conjunction with Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Controlled Trial, *Diabetes Therapy*, 6 (3), 289–302.
- He L. and Wondisford F.E., 2015, Metformin action: Concentrations matter, *Cell Metabolism*, 21 (2), 159–162.
- IDF, 2019, *IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019*, Terdapat di: <http://www.idf.org/about-diabetes/facts-figures>.
- Ighodaro O.M., Adeosun A.M. and Oluseyi Adeboye Akinloye, 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.

- Ikawati, Z., 2015, *Farmakologi molekuler*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Kalra S., Kesavadev J., Chadha M. and Vijaya Kumar G., 2018, Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in combination with other glucose-lowering agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 22 (6), 827–836.
- Kristin E., 2016, Dipeptidyl Peptidase 4 (Dpp-4) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, *Journal of the Medical Sciences*, 48 (02), 119–130.
- Li M., Li X., Zhang H. and Lu Y., 2018, Molecular Mechanisms of Metformin for Diabetes and Cancer Treatment, *Frontiers in Physiology*, 9 (July), 1–7.
- Milder T.Y., Stocker S.L., Abdel Shaheed C., McGrath-Cadell L., Samocha-Bonet D., Greenfield J.R. and Day R.O., 2019, Combination Therapy with an SGLT2 Inhibitor as Initial Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of Clinical Medicine*, 8 (1), 45.
- Muller T.D., Finan B., Bloom S.R., D'Alessio D., Drucker D.J., Flatt P.R., Fritsche A., Gribble F., Grill H.J., Habener J.F., Holst J.J., Langhans W., Meier J.J., Nauck M.A., Perez-Tilve D., Pocai A., et al., 2019, Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), *Molecular Metabolism*, 30, 72–130.
- Paresh D. and Chaudhuri A., 2017, Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: An overview for the primary care physician, *International Journal of Clinical Practice*, 71 (5), 1–14.
- Perkeni, 2015, *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe2 Di Indonesia 2015*, Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, Jakarta.
- Riskesdas, 2018, Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS), *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 44 (8), 1–200.
- Santoso S., 2014, *Panduan lengkap SPSS Versi 20 Edisi Revisi*, PT. Alex Media Komputindo, Jakarta.
- Sukiatno L., Kusuma I.Y. and Samodra G., 2021, Cardioprotective and Renoprotective Effects of the Use of SGLT2 Inhibitors in Diabetes Mellitus Patients, , 34 *Advances in Health Sciences Research*, 121–127.