

## **POTENSI ANTIDIABETIK EKSTRAK ETANOLIK BIJI SALAK (*Salacca zalacca*) PADA MENCIT PUTIH JANTAN GALUR SWISS (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

*Fef Rukminingsih\**, *Paulina Maya Octasari*<sup>2</sup>, *Lilis Kristi Nadila*<sup>3</sup>, *Fayza Aulia Putri*<sup>4</sup>  
Politeknik Katolik Mangunwijaya  
Email\*: [fefrukminingsih@gmail.com](mailto:fefrukminingsih@gmail.com)

### **ABSTRAK**

Obat tradisional menjadi alternatif pengobatan diabetes melitus. Flavonoid merupakan senyawa yang memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah. Salah satu tanaman yang mengandung flavonoid adalah salak (*Salacca zalacca*). Biji salak mengandung flavonoid sebanyak 0,059%. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi antidiabetik ekstrak etanolik biji salak (EEBS) terhadap mencit putih jantan galur Swiss. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap pola searah. Penelitian ini terdiri dari 2 tahap pengujian yaitu pengujian daya antidiabetik EEBS dan pengujian efek samping hipoglikemia dari EEBS. Masing-masing tahap penelitian ini diujikan pada 5 kelompok perlakuan. Variasi dosis yang digunakan yaitu 91 mg/20g mencit, 114 mg/20g mencit, dan 137 mg/20g mencit. Pada tahap 1, pemeriksaan gula darah puasa dilakukan pada hari ke-0, ke-3, dan ke-17. Sedangkan pada tahap 2, pemeriksaan gula darah puasa dilakukan pada hari ke-1, ke-7 dan ke-14. Kontrol positif pada uji tahap 1 adalah metformin sedangkan uji tahap 2 digunakan glibenklamid. Hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi dosis EEBS 91 mg/20g mencit, 114 mg/20g mencit, dan 137 mg/20g mencit memiliki daya antidiabetik sebesar 62,87%, 68,07%, dan 70,98 %. Semakin besar dosis EEBS, daya antidiabetiknya semakin besar. Akan tetapi semakin besar dosis EEBS dan semakin lama pemberiannya menyebabkan timbulnya efek hipoglikemia.

**Kata Kunci :** Daya Antidiabetik, Efek Hipoglikemia, Ekstrak Etanolik, Biji Salak, Flavonoid

### **ABSTRACT**

*Traditional medicine is an alternative treatment for diabetes mellitus. Flavonoids are compounds that have the activity of lowering blood glucose levels. Snake fruit (*Salacca zalacca*) contains flavonoids. This study aims to determine the antidiabetic potential of snake fruit ethanolic extract (SFEE) on male white Swiss mice. This research is an experimental study that consisted of 2 stages, namely testing the antidiabetic power and testing the hypoglycemia side effects of SFEE. Each stage was tested on 5 treatment groups. The various doses used were 91 mg, 114 mg, and 137 mg of 20g mice. In stage 1, fasting blood sugar checks are carried out on days 0, 3 and 17. Meanwhile, in stage 2, fasting blood sugar checks are carried out on days 1, 7 and 14. The positive control in the stage 1 test was metformin, while the stage 2 test used glibenclamide. The results showed that varying doses of SFEE 91 mg, 114 mg, and 137 mg of 20g mice had antidiabetic power of 62.87%, 68.07%, and 70.98%. The greater the dose of SFEE, the greater its antidiabetic power. However, the larger the dose of SFEE and the longer it is administered, the hypoglycemic effects will occur.*

**Keywords :** Antidiabetic Power, Hypoglycemia Effect, Ethanolic Extract, Snake Fruit Seed, Flavonoid.

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) membutuhkan terapi obat antidiabetik oral (OAD) dan atau insulin yang berfungsi untuk mempertahankan glukosa darah tetap stabil. Pemberian OAD dan atau insulin dapat menyebabkan timbulnya efek samping, salah satunya adalah hipoglikemia<sup>1</sup>. Hipoglikemia adalah kondisi yang ditandai dengan kadar glukosa dalam darah dibawah normal yaitu  $<70$  mg/dL<sup>2</sup>. Beberapa tanaman obat dari Indonesia yang telah dilakukan penelitian dapat digunakan secara efektif sebagai antidiabetes antara lain daun kelor, daun jambu biji, biji alpukat, daun sukun, daun pegagan, dan biji salak<sup>3</sup>.

Biji salak merupakan bagian dari buah salak yang banyak dianggap sebagai limbah selain kulitnya. Limbah biji salak memiliki porsi 30% dari bobot total buah salak. Biji salak berpotensi untuk dikembangkan menjadi salah satu alternatif pengobatan antidiabetik<sup>4</sup>. Biji salak mengandung senyawa flavonoid, tannin, dan alkaloid. Senyawa flavonoid di dalam ekstrak biji salak memiliki efek farmakologi menurunkan kadar glukosa darah<sup>5</sup>. Senyawa flavonoid dapat menurunkan kadar gula darah mencit dengan kemampuannya sebagai antioksidan yang melindungi kerusakan sel  $\beta$ -pankreas sebagai penghasil insulin dan dapat meningkatkan sensitivitas

insulin<sup>6</sup>. Hasil analisis senyawa metabolit sekunder ekstrak biji salak secara kuantitatif menunjukkan bahwa ekstrak biji salak mengandung senyawa flavonoid sebanyak 0,059 %, alkaloid sebanyak 0,063 %, dan tanin sebanyak 0,082 %<sup>7</sup>.

Hasil Uji antidiabetik ekstrak etanol biji salak (EEBS) terhadap mencit yang diinduksi aloksan dengan variasi dosis ekstrak biji salak 18,2 mg/20 g mencit, 45,5 mg/20 g mencit, dan 91 mg/20 g mencit menunjukkan bahwa dosis 91 mg/20 g mencit merupakan dosis terbaik dalam penurunan kadar glukosa pada hewan uji<sup>8</sup>. Saat ini belum diketahui penelitian yang menunjukkan LD50 ekstrak biji salak. Penelitian ini akan menggunakan dosis yang dimulai dengan dosis terbaik dari penelitian tersebut dengan kenaikan dosis 25% dan 50% pada dosis kedua dan ketiga. Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui daya antidiabetic EEBS terhadap mencit putih jantan galur Swiss yang diinduksi aloksan dan efek hipoglikemia dari EEBS.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap pola searah. Penelitian ini dimulai dengan pembuatan EEBS, kemudian dilanjutkan dengan pengujian. Pengujian

terdiri dari 2 tahap yaitu pengujian daya antidiabetik EEBS dan pengujian efek samping hipoglikemia dari EEBS.

### **Pembuatan EBS**

Biji salak disortir dan dicuci dengan air mengalir hingga bersih. Biji salak yang sudah bersih dibelah menjadi bagian yang lebih kecil kemudian dikeringkan pada oven suhu 50°C selama 24 jam<sup>9</sup>. Kemudian dihaluskan, dan diayak agar diperoleh serbuk biji salak dengan ukuran yang homogen<sup>10</sup>. Serbuk biji salak diremaserasi dengan etanol 70% dengan perbandingan 1 : 10. Remaserasi dilakukan pada suhu kamar selama dua hari dengan penggantian pelarut setiap 24 jam. Pengadukan dilakukan secara berkala setiap 24 jam selama 10 menit. Maserat disaring dengan kain flannel kemudian dipekatkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 50°C<sup>11</sup>.

### **Uji Daya Antidiabetik**

Pada penelitian ini terdapat lima (5) kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor mencit. Kelompok 1 merupakan control negative menggunakan larutan CMC Na 0,5%, Kelompok 2 kontrol positif menggunakan metformin 1,3 mg/20g mencit, kelompok 3, 4 dan 5 adalah kelompok yang diberi perlakuan EEBS dengan dosis 91 mg/20g mencit, 114 mg/20g mencit dan 137 mg/20g mencit. Setelah diadaptasikan, mencit

dipuaskan selama 8-10 jam, kemudian dilakukan pemeriksaan GDP awal (H0). Bila nilai GDP normal, maka dilanjutkan dengan induksi hewan uji menggunakan aloksan 130 mg/kgBB yang diberikan secara intraperitoneal. Pada hari ke-3 dilakukan pengecekan GDP pasca induksi (H3). Setelah dipastikan hewan uji mengalami diabetic maka diberikan perlakuan sesuai kelompok masing-masing. Kemudian dilakukan pengecekan GDP setelah 14 hari perlakuan (H17).

### **Uji Efek Hipoglikemia**

Pada penelitian ini terdapat lima (5) kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor mencit. Kelompok 1 merupakan control negative menggunakan larutan CMC Na 0,5%, kelompok 2 kontrol positif menggunakan glibenklamid 0,010 mg/20g mencit, kelompok 3, 4 dan 5 adalah kelompok yang diberi perlakuan EEBS dengan dosis 91 mg/20g mencit, 114 mg/20g mencit dan 137 mg/20g mencit. Setelah diadaptasikan, mencit dipuaskan selama 8-10 jam, kemudian dilakukan pemeriksaan GDP awal (H0). Bila nilai GDP normal, maka dilanjutkan dengan perlakuan sesuai kelompok masing-masing. Kemudian dilakukan pengecekan GDP pada hari ke-7 dan ke-14.

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

EEBS yang dihasilkan memiliki karakteristik berwarna coklat kehitaman, berbau khas biji salak, kelat dan tidak berasa. Nilai susut pengeringan sebesar 15,17% dan nilai rendemen sebesar adalah 12,26%. Uji flavonoid EEBS menunjukkan hasil positif yaitu adanya perubahan warna coklat

menjadi merah. Penambahan serbuk Mg bertujuan membentuk ikatan gugus karbonil flavonoid dengan Mg. Penambahan HCl pekat bertujuan untuk membentuk garam Flavilium yang berwarna merah, kuning atau jingga pada flavonoid<sup>12</sup>.

**Tabel 1.** Hasil Pengukuran GDP Awal (H0), Paska Induksi (H3) dan Paska Perlakuan (H17)

Perlakuan	R	Gula darah puasa			Penurunan GDP	
		Awal (mg/dL)	Paska Induksi (mg/dL)	Paska Perlakuan (mg/dL)	% Penurunan	Rata-rata % Penurunan
Kontrol Negatif	1	115	200	176	12.00	8.89
	2	123	207	190	8,21	
	3	115	201	188	6.47	
Kontrol Positif	1	115	344	60	82.56	78.29
	2	121	280	70	75.00	
	3	123	304	69	77.30	
EEBS 1	1	92	294	87	70.41	61.02
	2	111	270	123	54.44	
	3	94	213	89	58.22	
EEBS 2	1	120	408	96	76.47	68.79
	2	94	303	112	63.04	
	3	115	344	114	66.86	
EEBS 3	1	121	215	77	64.19	70.96
	2	119	315	81	74.29	
	3	116	301	77	74.42	

Berdasarkan Tabel 1 diketahui bahwa GDP awal (H0) hewan uji semua <126 mg/dL. Dengan demikian semua hewan uji dalam keadaan sehat sehingga dapat dilakukan induksi menggunakan aloksan. Induksi aloksan bertujuan untuk menghasilkan keadaan hiperglikemia. Mekanisme kerja aloksan yaitu dengan adanya kesamaan bentuk yang mirip dengan glukosa sehingga dapat secara selektif dan terakumulasi pada sel  $\beta$  pankreas. Melalui kesamaan tersebut dapat memungkinkan

aloksan ditransport ke dalam sitosol dengan bantuan transporter glukosa (GLUT2) menuju membran plasma sel  $\beta$ . Kemudian aloksan akan mengalami reaksi reduksi-oksidasi dan membentuk radikal superoksida sehingga akan terbentuk hidroksil yang menyebabkan kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas secara cepat. Rusaknya sel  $\beta$  pankreas menyebabkan terganggunya produksi insulin yang tidak mencukupi, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah<sup>13</sup>.

Nilai GDP paska induksi (H3) menunjukkan semua hewan uji sudah mengalami hiperglikemia, yaitu  $\geq 200$  mg/dL<sup>14</sup>, sehingga dapat dilanjutkan dengan perlakuan selama 14 hari. Kontrol positif dalam penelitian ini digunakan metformin karena metformin merupakan lini pertama dalam pengobatan DM tipe 2<sup>15</sup>.

Berdasarkan nilai GDP paska perlakuan diketahui kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata persentase penurunan GDP yang paling rendah yaitu 8,89%, hal tersebut menunjukkan bahwa CMC Na 0,5% tidak memiliki pengaruh dalam menurunkan kadar GDP mencit. Kelompok kontrol positif menunjukkan rata-rata persentase penurunan kadar GDP sebesar 78,29 %. Metformin merupakan antihiperglikemia golongan biguanid dengan mekanisme kerja menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitifitas jaringan otot dan adipose terhadap insulin karena adanya aktivasi kinase di sel<sup>16</sup>.

Kelompok EEBS 1,2 dan menunjukkan penurunan kadar GDP mencit sebesar 61,02%, 68,79%, dan 70,96%. Senyawa flavonoid yang diduga memiliki efek antidiabetik dengan mekanisme kerja menghambat GLUT-2 mukosa usus sebagai transpoter mayor glukosa dan fruktosa sehingga dapat menurunkan absorpsi

glukosa<sup>17</sup>. Senyawa antidiabetik lain yang merupakan turunan flavonoid yaitu kuersetin. Kuersetin memiliki mekanisme kerja dengan merangsang kompleks AMP-*activated protein kinase* untuk menurunkan regulasi kerusakan oksidatif dan menambah penyerapan glukosa. Aktivitas AMP-*activated protein kinase* akan meningkatkan transkripsi dan translasi dari *glucose transporter-4* (GLUT-4) sehingga terjadi peningkatan penyerapan glukosa oleh insulin sehingga kadar glukosa darah mengalami penurunan<sup>18</sup>. EEBS III memiliki persentase penurunan GDP paling tinggi, Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis EEBS maka daya antidiabetiknya semakin besar.

Data hasil persentase penurunan kadar GDP paska perlakuan dianalisa menggunakan SPSS, meliputi uji normalitas dan uji homogenitas. Hasil pengujian diperoleh nilai  $p > 0,05$ , hal ini menunjukkan bahwa data tersebut normal dan homogen, sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One Way Anova* dengan nilai sig 0,000 ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan efek antidiabetik, sehingga dilanjutkan dengan uji *Post Hoc (LSD)*. Hasil uji *Post Hoc* menunjukkan bahwa EEBS I dan EEBS II berbeda signifikan dengan kontrol positif ( $p < 0,05$ ), sedangkan EEBS III memiliki hasil berbeda tidak

signifikan ( $p > 0,05$ ) dengan kontrol positif. Hasil tersebut menunjukkan bahwa EEBS III memiliki kemampuan menurunkan gula darah yang sebanding dengan control positif.

**Tabel 2.** Hasil Pengukuran Gula Darah Puasa Pada Uji Efek Hipoglikemia

Kelompok Perlakuan	Kadar Gula Darah Puasa		
	H-1 (mg/dL)	H-7 (mg/dL)	H-14 (mg/dL)
Kontrol Negatif	103	88	98
	106	105	97
	98	93	92
	$102.3 \pm 4.41$	$95.3 \pm 8.73$	$95.7 \pm 3.21$
Kontrol Positif	95	65	50
	97	68	48
	97	55	50
	$96.3 \pm 1.15$	$62.7 \pm 6.86$	$49.3 \pm 1.15$
EEBS 1	84	74	72
	98	83	76
	102	96	85
	$94.7 \pm 9.45$	$84.3 \pm 11.06$	$77.7 \pm 6.65$
EEBS 2	90	53	92
	96	81	70
	94	76	63
	$93.3 \pm 3.05$	$70 \pm 14.93$	$65 \pm 4.35$
EEBS 3	108	77	56
	107	96	57
	108	71	62
	$107.7 \pm 0.57$	$81.3 \pm 13.05$	$58.3 \pm 3.21$

Berdasarkan Tabel 2 diketahui bahwa nilai GDP pada hari ke-1 pada setiap kelompok memiliki kadar gula darah puasa normal yaitu berkisar 70 – 125 mg/dL sehingga dapat dilanjutkan dengan perlakuan<sup>19</sup>. Kontrol negatif dengan pemberian suspensi CMC Na selama 14 hari tidak menyebabkan hipoglikemia, hal tersebut dikarenakan suspensi CMC – Na hanya sebagai zat tambahan sehingga tidak mempengaruhi pada kadar glukosa darah. Kontrol positif dengan pemberian suspensi glibenklamid selama 14 hari dapat menyebabkan hipoglikemia sedang (40–54 mg/dL). Glibenklamid digunakan sebagai

control positif karena merupakan salah satu golongan sulfonilurea yang memiliki efek hipoglikemia paling tinggi dibandingkan golongan sulfonilurea lainnya<sup>20</sup>. Dari Tabel 2 diketahui bahwa hanya EEBS 1 yang tidak menyebabkan hipoglikemia. Kelompok EEBS 2 dan 3 menyebabkan hipoglikemia ringan yaitu 69–54 mg/dL<sup>21</sup> pada hari ke-14. Semakin besar dosis EEBS maka dapat menyebabkan hipoglikemia.

## KESIMPULAN

Ekstrak Etanolik Biji Salak mempunyai potensi sebagai antidiabetik. Semakin besar dosis EEBS, daya antidiabetiknya semakin besar, tetapi

semakin besar dosis EEBS dan semakin lama pemberiannya menyebabkan timbulnya efek hipoglikemia.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Direktur dan Ketua Unit Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Politeknik Katolik Mangunwijaya Semarang yang telah mendanai penelitian ini.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Direktorat Jendral Pelayanan Kesehatan, 2022, Kiat Mengatasi Hipoglikemia Pada Penderita Diabetes Melitus. Available from: [https://yankes.kemkes.go.id/view\\_artike/1/1390/kiat-mengatasi-hipoglikemia-pada-penderita-diabetes-melitus](https://yankes.kemkes.go.id/view_artike/1/1390/kiat-mengatasi-hipoglikemia-pada-penderita-diabetes-melitus) Diakses 13 Januari 2023.
2. American Diabetes Association, 2022, Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes. *American Diabetes Association*, 45 (Supp 1), 17–38.
3. Anugrahini, C.P.H. dan Wahyuni, A.S., 2021, Narrative Review : Aktivitas Antidiabetes Tanaman Tradisional Di Pulau Jawa, *Pharmacon Jurnal Farmasi Indonesia*, Edisi Khusus (Rakerda-Seminar IAI Jateng), 120-131.
4. Siregar, A. D. dan Sari, L. P., 2020, Analisis Komposisi Kimia Dan Antioksidan Serbuk Biji Salak Padangsidempuan (*Salacca sumatrana* Becc), *Education and development*, 8(4), 403-406.
5. Paliling, B.K., 2019, *Uji Organoleptik Kopi Biji Salak (Salacca zalacca) Dengan Varian Suhu Dan Waktu Pada Penyangraian*, Skripsi, Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
6. Wulandari, L., Nugraha, A. S., & Azhari, N. P., 2020, Penentuan Aktivitas Antioksidan Dan Antidiabetes Ekstrak Daun Kepundung (*Baccaurea racemosa* Muell.Arg) Secara In Vitro, *Sains Farmasi & Klinik*, 7(1), 60-66.
7. Septiana, Nur Aisyah, 2021, *Pengaruh Ekstrak Biji Salak (Salacca zalacca) Sebagai Diuretik Alami Terhadap Struktur Histopatologi Ginjal Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan*, Skripsi, Universitas Jember.
8. Ramadhina, Waffa Nabillah, 2022, *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Buah Salak (Salacca zalacca) Sebagai Antidiabetes Pada Mencit (Mus musculus L.) Yang Diinduksi Aloksan*. Skripsi, universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya.
9. Prabandari, R., dan Nawangsari, D., 2021, *Formulasi Sediaan Masker Gel Peel-Off Ekstrak Biji Salak Pondoh Salacca zalacca (Gaert.) Voss*. Purwokerto, Universitas Harapan Bangsa Press.
10. Khasanah, Nur, 2016, *Uji Aktivitas Antioksidan Biji Salak Pondoh (Salacca Zalacca (Gaertn.) Voss.) Dengan Menggunakan Metode DPPH*, Skripsi, Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.
11. Krisdayanti L, Hajrah H, Ramadhan AM., 2016, Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Biji Salak (*Salacca zalacca* (Gaertn.) Voss.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Kalium Oksonat, *Proc. Mul. Pharm. Conf.*, 4(1):187-92.
12. Nurjannah, In., Mustariani, B. A. A., & Suryani, Novia., 2022, Skrining Fitokimia Dan Uji Antibakteri Ekstrak Kombinasi Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Dan Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) Sebagai Zat Aktif Pada Sabun Antibakteri, *Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia*, 4(1), 23 - 36.
13. Setiadi, Eka., Peniati, E., & Susanti, R., 2020, Pengaruh Ekstrak Kulit Lidah Buaya Terhadap Kadar Gula Darah Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Aloksan, *Life Science*, 9(2), 171 - 185.

14. Haryoto, H., Nurhardianti, N., Sujono, T. A., Suhendi, A., dan Muhtadi, 2016, Antidiabetes Mellitus Ekstrak Etanol Kulit Batang Tumbuhan Salak (*Cynometra ramiflora* L.) Terhadap Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan, *Proc The 3rd University Research Colloquium*, 113–122.
15. Perkeni, 2021. *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia*, PB PERKENI, Available from <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2021/11/22-10-21-Website-Pedoman-Pengelolaan-dan-Pencegahan-DMT2-Ebook.pdf> Diakses 18 Oktober 2022.
16. Kusuma, I. Y., Samodra G., Komala, Y. I., Apriliansa, E. P., Piri, J. P. A., Fauqina, A. A., 2022, Glucose Lowering Agent Effect Dapaglifozine Adds On Metformin Therapy In Mice, *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 13(1), 72-80.
17. Durry, Fika Hilmiyatu., 2016, *Uji Efek Antihiperqlikemik Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Pada Tikus Putih Jantan Dengan Metode Induksi Aloksan*, Skripsi, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
18. Bule, M., Abdurahman, A., Nikfar, S., Abdollahi, M., & Amini, M., 2019, Antidiabetic Effect Of Quercetin: A Ssystematic Review And Meta-Analysis Of Animal Studies, *Food and Chemical Toxicology*, 125(1), 494 - 502.
19. Rukminingsih, F., Octasari, P.M., Danira, O.D., 2022, Uji Efek Hipoglikemia Ekstrak Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides* L) pada Mencit Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar, *Jurnal Akademi Farmasi Prayoga*, 24 - 25.
20. Gumantara, M. P. B., dan Oktarlina, R. Z., 2017, Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi SulfonilureaMetformin terhadap Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2, *Majority*, 6(1), 55-59.
21. Tanto, C., Liwang, F., Hanifiati, S., Pradipta, E.A., 2014, *Kapita selekta kedokteran*, Ed. IV, Jakarta: Media Aesculapius.