

Pengaruh Glimepirid terhadap Penurunan Glukosa Darah pada Mencit Diabetes-Disfungsi Ginjal

Effect of Glimepiride on Blood Glucose Reduction in Diabetic-Kidney Dysfunction Mice

Lili Sartika^{1*}, Ikha Rahardiantini¹

¹Program Studi Keperawatan, Departemen Biomedik, STIKES Hang Tuah Tanjungpinang, Kepulauan Riau, Indonesia

Abstrak: Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis yang dapat menyebabkan beberapa komplikasi dalam jangka waktu panjang seperti kerusakan organ hati, jantung, mata, dan ginjal. Salah satu obat diabetes adalah glimepirid. Glimepirid yang memiliki mekanisme kerja utama menurunkan glukosa darah dengan cara merangsang sekresi insulin dari granula sel-sel β Langerhans. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh glimepirid terhadap penurunan glukosa darah pada mencit diabetes-disfungsi ginjal. Rancangan penelitian ini adalah *Post test Only Control Group Design*. Penelitian ini menggunakan 105 ekor mencit yang dibagi dalam 7 kelompok. Dosis glimepiride dibuat dalam tiga variasi 1 mg/kgBB, 2 mg/kgBB dan 4 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit diabetes-disfungsi ginjal pada berbagai dosis pemberian glimepirid ($p>0,05$). Selanjutnya dilakukan uji lanjut yang menunjukkan terdapat pengaruh yang signifikan terhadap lama waktu pemberian berbagai dosis glimepirid dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit diabetes-disfungsi ginjal ($p<0,05$). Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa patologi penyakit tidak mempengaruhi mekanisme kerja glimepiride secara signifikan tetapi lamanya waktu pemberian glimepiride pada mencit diabetes-disfungsi ginjal menunjukkan pengaruh yang signifikan.

Kata Kunci: Diabetes melitus, glimepiride, glukosa darah, mencit.

Abstract: Diabetes mellitus (DM) is a disease or chronic metabolic disorder that can cause long-term complications such as damage to the liver, heart, eyes, and kidneys. One of the diabetes drugs is glimepiride. Glimepiride has the main mechanism of action of lowering blood glucose by stimulating insulin secretion from the granules of Langerhans cells. This study aims to determine the effect of glimepiride on reducing blood glucose in diabetic-kidney dysfunction mice. The design of this research is *Post test Only Control Group Design*. This study used 105 mice which were divided into 7 groups. The dose of glimepiride was made in three variations: 1 mg/kgBW, 2 mg/kgBB and 4 mg/kgBW. The results showed that there was no significant effect on decreasing blood glucose levels in diabetic-kidney dysfunction mice at various doses of glimepiride ($p>0.05$). Furthermore, further tests were carried out which showed that there was a significant effect on the duration of administration of various doses of glimepiride in reducing blood glucose levels in diabetic-kidney dysfunction mice ($p<0.05$). From the results of this study, it can be concluded that the pathology of the disease does not significantly affect the mechanism of action of glimepiride, but the length of time glimepiride is administered to diabetic-renal dysfunction mice shows a significant effect.

Keywords: blood sugar, diabetes mellitus, glimepiride, mice.

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit kronis yang kompleks, membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan strategi pengurangan resiko multifaktorial diluar kendali glikemik

(American Diabetes Association, 2020). Penderita diabetes mellitus di seluruh dunia ada 422 juta orang dewasa, dengan prevalensi berdasarkan usia meningkat dari 4,7% pada tahun 1980 menjadi 8,5% (World Health Organization, 2019). Pada orang

* email korespondensi: udayani.wahyu@unmas.ac.id

berusia 20–79 tahun telah meningkat dari 151 juta (4,6%) ke 463 juta (9,3%), sedangkan pada tahun 2030 diperkirakan sebanyak 578 juta orang (10,2% dari populasi) akan menderita diabetes, angka itu akan melonjak menjadi 700 juta (10,9%) pada tahun 2045 (International Diabetes Federation, 2019).

Diantara berbagai antihyperglikemia oral (AHO), glimepirid memiliki efek antihyperglikemia yang paling poten, dengan dosis harian maksimal 8 mg/hari menyebabkan reduksi HbA1c sampai 15-40%. Glimepiride bekerja di kanal kalsium yang tergantung ATPase (kanal KATP) pada sel beta pankreas untuk menstimulasi pelepasan insulin (Pakaya, M, 2022). Sulfonilurea ini terikat pada protein 65-kD sel beta, dan mampu memperbaiki sekresi insulin fase pertama maupun kedua (Al-Kaff, 2021). Aktivitas penurun glukosa dan kadar insulin maksimal dicapai dalam waktu 2-3 jam setelah asupan glimepirid, dan efek ini dapat bertahan sampai 24 jam. Suatu studi klinis menunjukkan konsentrasi puncak 2 jam setelah pemberian glimepirid dosis 1, 4, dan 8 mg menyebabkan penurunan nilai tengah glukosa plasma puasa (fasting plasma glucose/FPG sebanyak 43, 70,5, dan 74 mg/dL (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2014). Komplikasi DM tidak hanya menyebabkan berkurangnya kualitas hidup penderita, tetapi juga menyebabkan bertambahnya pengeluaran negara untuk penanggulangan DM dan berbagai komplikasinya, salah satunya adalah nefropati diabetik (Tarigan, 2015). Nefropati diabetik dapat berujung pada penyakit ginjal kronik (PGK) tahap terminal yang memerlukan hemodialisis (HD), dan merupakan salah satu penyumbang biaya kesehatan yang tinggi pada pasien DMT2 di Indonesia (Sihotang, R, 2018).

Penggunaan glimepirid pada pasien yang mengalami gangguan ginjal dan pasien lanjut usia masih dipertimbangkan dikarenakan pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan pasien lanjut usia memiliki resiko yang tinggi untuk mengembangkan efek samping hipoglikemia (Eliansyaputra, 2021). Oleh karena itu peneliti tertarik melakukan percobaan in vivo dengan menggunakan mencit dan memilih patologis disfungsi ginjal untuk mengetahui efek glimepiride. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek glimepirid terhadap penurunan

glukosa darah pada mencit putih jantan diabetes melitus dengan komplikasi disfungsi ginjal.

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, efektifitas glimepirid yang diberikan pada mencit diabetes menunjukkan penurunan kadar glukosa darah dengan nilai $P=0,00$ ($P<0,05$). Pemberian dosis Glimepirid 1 mg/kgBB, 2 mg/kgBB dan 4 mg/kgBB pada kelompok kontrol, diabetes dan diabetes disfungsi ginjal dimana Hasil uji anova dua arah menunjukkan nilai $P=0,68$, $P=0,83$ dan $P=0,66$ ($P>0,05$) sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat pengaruh yang signifikan disfungsi ginjal pada tiga variasi dosis glimepirid dengan penurunan kadar glukosa darah. ($P>0,05$), jika dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok diabetes penurunan kadar glukosa darah pada kelompok diabetes-disfungsi ginjal menunjukkan penurunan yang tidak berbeda jauh dengan kedua kelompok tersebut. Karena tidak ada pengaruh yang signifikan pada pemberian glimepirid terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit diabetes-disfungsi ginjal, peneliti melakukan uji lanjut dengan melihat apakah lama perlakuan pemberian tiga variasi dosis glimepirid mempengaruhi penurunan kadar glukosa darah. Hasil uji menunjukkan Terdapat pengaruh lama perlakuan pemberian tiga variasi dosis glimepirid (5, 10, dan 15 hari) dengan penurunan kadar glukosa darah pada mencit diabetes-disfungsi ginjal $P=0,02$, $P=0,01$ dan $P=0,00$ ($P<0,05$). Semakin lama glimepirid diberikan kepada mencit semakin signifikan penurunan kadar glukosa darah.

METODE PENELITIAN

Alat. Fotometer UV 5010 5+ (Berlin), gel/clot activator (GPV), Mikropipet (Eppendorf), tabung reaksi (Iwaki), yellow tip (Nesco), gelas ukur (Iwaki), sentrifus (Nuve-NF200), EasyTouch GCU, beker gelas (Iwaki), spuit (Terumo), jarum oral (Terumo), lumpang dan stamfer, sudip, spatel (Meiden), corong (Iwaki), erlenmeyer (Iwaki), batang pengaduk (Iwaki), timbangan hewan triple balance (OHAUS®), timbangan analitik (Precisa®), kandang hewan.

Bahan. Glimepirid (Kimia Farma), aloksan (Sigma Chemical & Co. USA), Gentamicin (bernofarm), NaCl

0,9 % (Otsuka), Reagen kit SGPT (Rajawali Nusindo), reagen kit kreatinin (Rajawali Nusindo), reagen kit glukosa (Rajawali Nusindo), aquabidest, makanan standar mencit, glukosa 10%.

Prosedur Penelitian.

1. Persiapan hewan percobaan

Mencit putih jantan galur wistar, umur 2-3 bulan dengan berat 20-30 g sebanyak 105 ekor dikelompokkan menjadi 30 kelompok kemudian diaklimatisasi selama 7 hari, dikandangan pada suhu ruangan dan diberi makan dan minum yang cukup kemudian ditimbang dan diamati perlakuannya. Mencit dibagi 7 kelompok dengan jumlah masing-masing kelompok terdiri 15 ekor mencit. 3 kelompok untuk mencit diabetes, 3 kelompok untuk mencit diabetes+disfungsi ginjal dan 1 kelompok kontrol positif.

2. Persiapan Mencit Diabetes

Tiga kelompok mencit dengan jumlah masing-masing terdiri dari 15 ekor mencit. Mencit yang akan diinduksi dengan zat diabetogenik, terlebih dahulu dipuasakan terhadap makan selama 18 jam, tetapi air minuman diberi secukupnya. Diabetes diinduksi dengan aloksan 150 mg/kgBB yang diberikan secara intraperitoneal (Sarel, 2020) selama dua hari setelah diinduksi mencit diberi minuman berupa larutan glukosa 10 % (Simangunsong, 2019). Mencit dinyatakan hiperglikemia jika kadar glukosa darahnya >200 mg/dl.

3. Persiapan Mencit Diabetes-Disfungsi ginjal

Tiga kelompok mencit yang masing-masing terdiri dari 15 ekor mencit dibuat diabetes-disfungsi ginjal dengan menginduksi aloksan dan gentamisin. Mencit Diabetes-Disfungsi ginjal terlebih dahulu diinduksi dengan aloksan 150 mg/kgBB yang diberikan secara intraperitoneal. Selama dua hari setelah diinduksi mencit diberi minuman berupa larutan glukosa 10 %. Setelah mencit dinyatakan hiperglikemia, selanjutnya mencit diinduksi dengan Gentamicin 100 mg/kgBB yang diberikan secara intraperitoneal selama 7 hari. Mencit dinyatakan Disfungsi Ginjal bila kadar kreatinin darahnya >1 mg/dl (Kusumawati, 2016).

4. Penyediaan sediaan, pemberian dosis glimepiride, dan pengukuran glukosa darah.

Dosis yang direncanakan adalah 1 mg dikonversikan, 2 mg dan 4 mg dikonversikan sesuai dengan dosis untuk mencit dan diberikan 0,2 ml/20gBB selama 5, 10 dan 15 hari.

a. Dosis glimepirid 1 mg

Dosis yang digunakan untuk mencit 0,2 mg/kgBB. Larutan glimepirid dibuat dengan mencampur 19,2 mg glimepirid ke dalam 20 ml aqua bidest. Volume yang disuntikkan 0,2 ml/20 gBB.

b. Dosis glimepirid 2 mg

Dosis yang digunakan untuk mencit 0,4 mg/kgBB. Larutan glimepirid dibuat dengan mencampur 26 mg glimepirid ke dalam 20 ml aqua bidest. Volume yang disuntikkan 0,2 ml/20 gBB.

c. Dosis glimepirid 4 mg

Dosis yang digunakan untuk mencit 0,8 mg/kgBB. Larutan glimepirid dibuat dengan mencampur 30 mg glimepirid ke dalam 20 ml aqua bidest. Volume yang disuntikkan 0,2 ml/20gBB.

Pengukuran Kadar glukosa darah diukur dengan menggunakan Fotometer UV 5010 5+ dengan Panjang gelombang 546 nm. Selama pemeriksaan mencit diberi makan dan minum yang cukup. Pengambilan sampel darah mencit dilakukan dengan cara dislokasi pembuluh darah leher. Darah yang didapat segera ditampung dengan gel *clot activator* dan di-centrifuge selama 20 menit 40 rpm dan dipindahkan pada tabung microtube. Serum sebanyak 10 µl dimasukkan kedalam tabung reaksi tambahkan reagen 1000 µl dan dinkubasi selama 10 menit dan diukur. Pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke 6, ke-11, dan ke-16.

Analisis Data.

Data yang diperoleh diuji menggunakan analisis univariat dengan mendeskripsikan rata rata penurunan kadar glukosa darah. Analisis bivariat dengan menggunakan Anova Analisa Variasi (Anova) Dua Arah.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Kelompok perlakuan Diabetes dosis glimepiride 1 mg/kgBB, 2 mg/kgBB, dan 4 mg/kgBB

Pada kelompok diabetes dosis 1 mg/kgBB, 2 mg/kgBB dan 4 mg/kgBB penurunan kadar

glukosa darah mulai dari 34,6 mg/dl – 153,8 mg/dl (tabel 1). Hasil uji anova dua arah kelompok diabetes menunjukkan nilai $P=0,00$ ($P<0,05$). Penggunaan 3 dosis glimepirid (1, 4, 8 mg) dilakukan selama periode 14 minggu untuk menilai efikasi glimepirid sebagai monoterapi dibandingkan dengan plasebo. Dosis glimepirid secara bermakna menurunkan glukosa darah puasa, glukosa darah post-prandial, dan

hemoglobin A1C. Ketiga dosis glimepirid menurunkan kadar HbA1c sampai 1,2%, 1,8%, dan 1,9% (Perkeni, 2015). Hasil uji anova dua arah, dosis dan lama perlakuan (5, 10, dan 15 hari) menunjukkan nilai yang signifikan $P=0,00$ ($P<0,05$). Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh lama perlakuan (5, 10, dan 15 hari) dengan penurunan kadar glukosa darah.

Tabel 1. Rata-rata Penurunan Kadar Glukosa Darah setelah pemberian Glimepirid 1 mg/kgBB , 2 mg/kgBB dan 4 mg/kgBB pada Kelompok Diabetes

Kelompok	Penurunan Kadar Glukosa Darah (mg/dl)±SD		
	Hari 5	Hari 10	Hari 15
1 mg/kgBB	34,6±24,82	61±15,02	79,4±15,68
2 mg/kgBB	61±3,39	86,2±7,19	133,2±34,24
4 mg/kgBB	69,8±15,82	133,2±17,37	153,8±30,86
Rata-rata ± SD	56,45±16,29	93,7±22,89	136,75±29,98

Tabel 2. Penurunan Rata-rata Kadar Glukosa Darah setelah pemberian Glimepirid 1 mg/kgBB , 2 mg/kgBB dan 4 mg/kgBB pada Kelompok Diabetes-Disfungsi Ginjal

Kelompok	Penurunan Kadar Glukosa Darah (mg/dl)±SD		
	Hari 5	Hari 10	Hari 15
1 mg/kgBB	34,4±19,08	56,6±15,83	77±10,52
2 mg/kgBB	56,6±29,81	83,6±11,45	122,4±42,78
4 mg/kgBB	63,2±4,84	122,4±7,46	131,8±34,46
Rata-rata ± SD	53,65±17,72	89,25±21,68	127,95±31,72

2. Kelompok diabetes-disfungsi ginjal dosis glimepiride 1 mg/kgBB, 2 mg/kgBB, dan 4 mg/kgBB

Pada kelompok diabetes-disfungsi ginjal dosis 1 mg/kgBB, 2 mg/kgBB, dan 4 mg/kgBB nilai penurunan kadar glukosa darah mulai dari 34,4 mg/dl – 131,8 mg/dl (tabel 2).

3. Dosis Glimepirid 1 mg/kgBB kelompok kontrol, diabetes dan diabetes disfungsi ginjal

Hasil uji anova dua arah kelompok perlakuan menunjukkan nilai $P=0,68$ ($P>0,05$). Sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat pengaruh disfungsi ginjal pada Dosis Glimepirid 1 mg/kgBB dengan penurunan kadar glukosa darah. Hasil uji anova dua arah kelompok perlakuan (5, 10 dan 15 hari) menunjukkan nilai

yang signifikan $P=0,02$ ($P<0,05$). Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh lama perlakuan (5, 10 dan 15 hari) dengan penurunan kadar glukosa darah.

4. Dosis Glimepirid 2 mg/kgBB kelompok kontrol, diabetes dan diabetes disfungsi ginjal

Hasil uji anova dua arah kelompok perlakuan menunjukkan nilai $P=0,83$ ($P>0,05$). Sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat pengaruh disfungsi ginjal pada Dosis Glimepirid 2 mg/kgBB dengan penurunan kadar glukosa darah. Hasil uji anova dua arah kelompok perlakuan (5, 10, dan 15 hari) menunjukkan nilai yang signifikan $P=0,01$ ($P<0,05$). Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh lama perlakuan

(5, 10, dan 15 hari) dengan penurunan kadar glukosa darah.

5. Dosis Glimepirid 4 mg/kgBB kelompok kontrol, diabetes dan diabetes disfungsi ginjal

Hasil uji anova dua arah kelompok perlakuan menunjukkan nilai $P=0,66$ ($P>0,05$). Sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat pengaruh disfungsi ginjal pada dosis glimepirid 4 mg/kgBB dengan penurunan kadar glukosa darah. Hasil uji anova dua arah kelompok perlakuan (5, 10 dan 15 hari) menunjukkan nilai yang signifikan $P=0,00$ ($P<0,05$). Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh lama perlakuan (5, 10 dan 15 hari) dengan penurunan kadar glukosa darah.

Hasil penelitian ini menunjukkan penurunan kadar glukosa dalam darah glimepirid pada dosis 1 mg/kgBB, 2 mg/kgBB, dan 4 mg/kgBB pada kelompok diabetes dan diabetes-disfungsi ginjal tidak dipengaruhi patologis secara signifikan meskipun terdapat perbedaan penurunan kadar glukosa darah. glimepirid relatif aman digunakan pada PGK dengan LFG >60 mL/menit, dan dengan penurunan dosis boleh digunakan pada PGK dengan LFG >30 mL/menit (Sihotang, R, 2018). Penggunaan glimepirid pada disfungsi ginjal dapat menyebabkan penumpukan metabolik aktif sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah (Fatimah, 2019). glimepiride lebih jarang menimbulkan efek hipoglikemik pada awal pengobatan (Kovy, M, 2016). Glimepirid memiliki waktu mula kerja yang pendek dan waktu kerja yang lama, sehingga umum diberikan dengan cara pemberian dosis tunggal. Untuk pasien yang berisiko tinggi, yaitu pasien usia lanjut, pasien dengan gangguan ginjal atau yang melakukan aktivitas berat dapat diberikan obat ini. Lama perlakuan (5, 10, dan 15 hari) mempengaruhi penurunan kadar glukosa darah pada kelompok diabetes-disfungsi ginjal. Untuk pasien yang Hipoglikemia sering diakibatkan oleh obat-obat hipoglikemik oral salah satunya glimepirid dengan masa kerja panjang (Kovy, M, 2016).

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan glimepirid pada tiga variasi dapat penurunan kadar glukosa darah menciit diabetes. Glimepiride dapat menurunkan kadar glukosa darah pada menciit diabetes-disfungsi ginjal tetapi patologis disfungsi ginjal tidak berpengaruh secara signifikan jika dibandingkan dengan pemberian glimepiride pada menciit diabetes. Karena tidak ada pengaruh yang signifikan pada pemberian glimepirid terhadap penurunan kadar glukosa darah menciit diabetes-disfungsi ginjal, peneliti melakukan uji lanjut dengan melihat apakah lama perlakuan pemberian tiga variasi dosis glimepirid mempengaruhi penurunan kadar glukosa darah. Dapat disimpulkan Semakin lama waktu pemberian dosis glimepirid kepada menciit diabetes-disfungsi ginjal semakin signifikan penurunan kadar glukosa darah.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Kaff, Z. S. (2021). Perbandingan Kadar dan Profil Disolusi serta Mutu Fisik Tablet Glimepirid 2 mg Generik dan Generik Bermerek (Bachelor's thesis, FKIK UIN Jakarta).
- American Diabetes Association (2020) Standards of Medical Care in Diabetes. *J Clin Appl Reasearch Educ.* 2020;43(Supplement 1): S1–14.
- Eliansyaputra, M. F., Parisa, N., & Theodorus, T. (2021). Drug Use Pattern Of Glimepirid In Patient With Diabetes Mellitus Type 2 At Rsup Dr. Mohammad Hoesin Palembang On 1 June 2019–30 June 2020 Period (Doctoral Dissertation, Sriwijaya University).
- Fatimah, S. (2019). Studi potensi interaksi obat pada terapi pasien penyakit ginjal kronis (PGK) di instalasi rawat inap RSUD Jombang tahun 2016 (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim).
- International Diabetes Federation (2019) IDF Diabetes Atlas. 9 Ed.
- Kovy, M. (2016). Evaluasi Penggunaan Obat Antidiabetes Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan di RSUD. Prof. Dr. Soekandar Tahun.

Pengaruh Glimepirid terhadap Penurunan Glukosa Darah...

- Kusumawati Diah, (2016). Bersahabat Dengan Hewan Percobaan. Yogyakarta. Gadjah Mada University Press.
- Pakaya, M., Rasdianah, N., & Dalu, M. C. (2022). POTENSI INTERAKSI OBAT PASIEN HIPERTENSI DAN DIABETESMELITUS TIPE2 DI INSTALASI RAWAT JALAN RSUD TOTO KABILA. *Pharmacoscript*, 5(1), 56-61.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. (2015). Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB Perkeni. Hal.27-47.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. (2014). Konsensus Pengolahan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia.
- Sarel, Z., & Simanjuntak, K. (2020). Pengaruh Pemberian Ekstrak Teh Hijau (*Camellia Sinensis L.*) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Diabetes Induksi Aloksan. *Jurnal Sehat Mandiri*, 15(1), 98-111.
- Sihotang, R. C., Ramadhani, R., & Tahapary, D. L. (2018). Efikasi dan keamanan obat anti diabetik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit ginjal kronik. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 5(3), 150-155.
- Simangunsong, Y. (2019). Uji Efek Penurunan Kadar Glukosa Darah Dari Ekstrak Etanol Biji Mahoni (*Swietenia Mahagoni Jacq*) Terhadap Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Dengan Glibenklamid Sebagai Pembanding.
- Soheir E.M. Khadre Et Al. (2011). Effect Of Metformin and Glimepiride on Liver And Kidney Functions In Alloxan-Induced Diabetic Rats. Vol. 41 No. 2. *Bulletin Of High Institute of Public Health*.
- Tarigan TJE, Yunir E, Subekti I, Pramono LA, Martina D. (2015) Profile and analysis of diabetes chronic complications in outpatient diabetes clinic of Cipto Mangunkusumo hospital, Jakarta. *MJI*.;24(1):156-62.
- World Health Organization. (2019) Classification Of Diabetes Melitus.