



EFEKTIVITAS METFORMIN DALAM PENURUNAN KADAR GLUKOSA PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE-2: META-ANALISIS

Indarto*, Aris Widiyanto, Joko Tri Atmojo

STIKES Mamba'ul 'Ulum Surakarta, Jl. Ring Road Km 03, Mojosongo, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah 57127, Indonesia

*indarto966@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian *systematic review* dan *meta-analysis* ini bertujuan untuk mengetahui seberapa besar pengaruh metformin dalam menurunkan kadar glukosa pada pasien diabetes mellitus tipe-2. Sebanyak 8 artikel dipilih untuk dilakukan meta-analisis. Penelitian ini menggunakan akronim PICO. *Population*= pasien DM; *Intervention*= terapi metformin; *Comparison*= tanpa terapi metformin; *Outcome*= penurunan kadar glukosa. Data diperoleh dari database diantaranya yaitu PubMed, Springer Link, Science direct, dan Google Scholar dari tahun 2013 hingga 2022. Data dianalisis menggunakan RevMan 5.3. Terdapat 8 artikel dengan desain *observational* dimasukkan kedalam meta-analisis, hasilnya menunjukkan bahwa pasien DM yang mendapatkan terapi metformin memiliki kadar glukosa 0.42 kali lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diberikan metformin (aOR= 0.42; CI 95%= 0.27 hingga 0.66; p< 0.001).

Kata kunci: kadar glukosa; metformin; pasien diabetes mellitus tipe-2

EFFECTIVENESS OF METFORMIN IN REDUCING GLUCOSE LEVELS AMONG TYPE-2 DIABETES MELLITUS PATIENTS: META-ANALYSIS

ABSTRACT

This systematic review and meta-analysis study aims to determine how much influence metformin has in lowering glucose levels in patients with type-2 diabetes mellitus. A total of 8 articles were selected for meta-analysis. This study uses the acronym PICO. Population = DM patients; Intervention = metformin therapy; Comparison= without metformin therapy; Outcome = decrease glucose levels. Data were obtained from databases including PubMed, Springer Link, Science Direct, and Google Scholar 2013 to 2022.. Data were analyzed using RevMan 5.3. There were 8 articles with an observational design included in the meta-analysis, the results showed that DM patients who received metformin therapy had glucose levels 0.42 times lower than those who were not given metformin (aOR= 0.42; 95% CI= 0.27 to 0.66; p< 0.001).

Keywords: glucose levels; metformin; type-2 diabetes mellitus patients

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia yang disebabkan karena adanya interaksi kompleks genetik dan faktor-faktor lingkungan. Menurut etiologi, DM menyebabkan penurunan sekresi hormon insulin, penurunan penggunaan glukosa, dan peningkatan produksi glukosa (Panji et al., 2017). Diabetes melitus diklasifikasikan berdasarkan proses patogenik timbulnya hiperglikemia. Dua kategori klasifikasi tersebut yaitu tipe 1 dan tipe 2, keduanya sama-sama mengalami fase abnormalitas metabolik glukosa. DM tipe 1 merupakan hasil dari penurunan kadar insulin pankreas, baik dalam kadar hampir tidak diproduksi sama sekali sampai tidak diproduksinya hormon insulin sejak lahir. Diabetes melitus tipe 2 adalah sekumpulan kelainan heterogen yang dikenali dengan adanya variasi derajat resistensi hormon insulin, kerusakan sekresi insulin, dan peningkatan kadar glukosa dalam darah (Fitriani et al., 2021).

Anisya et al. (2019) menyatakan bahwa prevalensi besarnya kejadian DM tipe 2 yang sebagian besar pasien mendapatkan treatment dengan obat hipoglikemia oral (OHO) yang dapat menimbulkan efek samping hipoglikemia bagi pasiennya. Hipoglikemia kebanyakan disebabkan karena penggunaan obat diabetes melitus seperti glibenklamid yang biasanya banyak tersedia di puskesmas. Sedangkan metformin dianggap cenderung memiliki efek hipoglikemia yang kecil.

Prevalensi DM di dunia meningkat dengan sangat signifikan dalam dua dekade terakhir, dari sekitar 30 juta kasus pada tahun 1985 menjadi 285 juta di tahun 2010. Badan federasi diabetes internasional proyek menyatakan bahwa sekitar 438 juta individu akan mengidap diabetes pada tahun 2030. Walaupun prevalensi dari kedua tipe DM tersebut kian meningkat, tetapi prevalensi DM tipe 2 meningkat lebih cepat, hal ini dikarenakan terjadinya peningkatan angka obesitas, penurunan tingkat aktivitas harian, dan populasi lansia (Panji et al., 2017). Penanganan Diabetes Melitus yang direncanakan khususnya DM tipe 2 kini tersedia dimasyarakat seperti penggunaan obat hipoglikemia oral. Obat hipoglikemia oral yang tersedia seperti golongan sulfonilurea (glibenklamid), biguanid (metformin) dan meglinitid, thiazolidinedion, dan α -glucosidase inhibitor yang dapat digunakan baik sebagai monoterapi dan juga sebagai terapi kombinasi yang efektif dalam mengontrol kadar glukosa darah (Sinaga, 2019).

Badan asosiasi diabetes Amerika dan Eropa memiliki algoritma dalam penatalaksanaan pasien DM tipe 2, obat lini pertama yang diberikan sebagai monoterapi adalah metformin apabila pasien tidak memiliki kontraindikasi dengan metformin. Apabila tujuan terapi metformin yakni penurunan HbA1c pasien kurang dari 7.5% maka diberikan terapi lini kedua dengan kombinasi terapi dengan golongan sulfonilurea (Andrianto & Pikir, 2021).

Metformin merupakan obat antihiperqlikemik golongan biguanid, yang banyak digunakan untuk terapi kontrol Diabetes Melitus tipe 2. Metformin bekerja dengan menurunkan konsentrasi kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipoglikemia. Glibenklamid merupakan obat antihiperqlikemik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang mana bekerja menurunkan kadar glukosa darah dengan menstimulasi sekresi insulin (Cicik et al., 2022) Berdasarkan uraian masalah tersebut penting dilakukan sebuah review yang bertujuan untuk melihat seberapa besar pengaruh metformin dalam penurunan kadar glukosa pada pasien DM Tipe-2 berdasarkan studi yang telah dilakukan sebelumnya.

METODE

Desain penelitian ini adalah tinjauan sistematis dan meta-analisis dari studi cross-sectional yang meneliti dampak stress terhadap kejadian pre-eklampsia pada ibu hamil. Pencarian artikel untuk penelitian ini menggunakan pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA). Pencarian artikel secara komprehensif dilakukan untuk menemukan artikel yang relevan dari database elektronik yang diterbitkan dari tahun 2017 hingga tahun 2022, yang merupakan artikel berbahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Basis data elektronik yang digunakan antara lain yaitu Google Scholar, Elsevier, PubMed, ProQuest, dan Science Direct. Pencarian literatur dilakukan untuk mengidentifikasi studi tentang dampak stress terhadap kejadian pre-eklampsia pada ibu hamil. Pencarian awal dilakukan berdasarkan kerangka PICO (population, intervention, comparison dan outcome) dengan kata kunci yang digunakan adalah “Stress” OR “Burnout” AND “Eklampsia” OR “Pre-eklampsia” AND “High Blood Pressure” AND “Pregnant Woman” AND “Multivariate Analysis” [Mesh] [tiab].

Kriteria inklusi untuk meta-analisis ini adalah, artikel yang melaporkan aOR dan CI 95%, artikel akan dikeluarkan jika tidak memuat outcome tentang pre-eklampsia atau eklampsia dan tidak mencantumkan nilai aOR dan CI 95% yang lengkap, serta artikel yang menggunakan analisis data dengan mencantumkan nilai Mean dan SD. Tinjauan sistematis ini dilakukan mengikuti panduan diagram alir PRISMA, dengan penilaian kualitas artikel menggunakan Critical Appraisal Skills Program (CASP). Selanjutnya, data dalam penelitian ini dianalisis menggunakan aplikasi Review Manager (RevMan 5.3). Forest plot dan funnel plot digunakan untuk menentukan ukuran efek dan heterogenitas data penelitian. Pengolahan data dilakukan berdasarkan variasi antar penelitian dengan menentukan penggunaan model analisis yaitu fixed effect model (FEM) atau random effect model (REM).

HASIL

Tabel 1.
 Deskripsi PICO pada Studi Primer

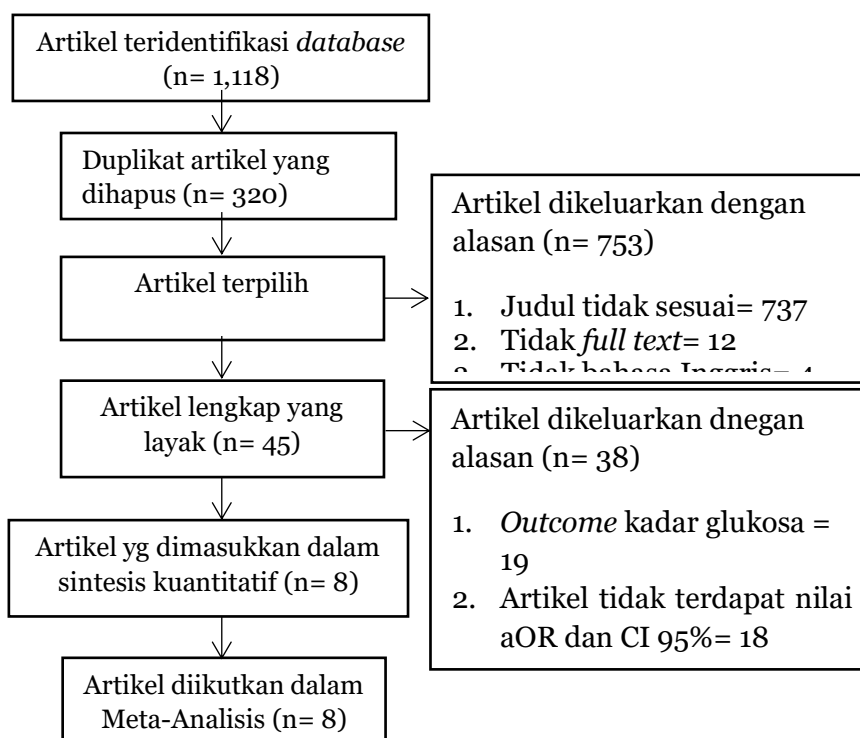
Penulis (Tahun)	Negara	Desain Studi	Total Sampel	P	I	C	O
Ng et al. (2014)	Singapore	Observational study	204	Older adults with diabetes	Metformin combination	Without metformin therapy.	Glucose levels, death.
Luo et al. (2020)	China	Observational study	283	COVID-19 Patients with DM type-2	Metformin therapy	Without metformin therapy.	Mortality, glucose levels, length of stay.
Spaulonci et al. (2013)	Brazil	Observational study	790	Gestational woman with DM type-2	Metformin therapy	Without metformin therapy.	Glucose level
Cicih et al. (2022)	China	Observational study	240	Women with type-2 DM	Metformin combination	Insulin monotherapy	Glucose levels
Sumantri et al. (2016)	Indonesia	Observational study	170	Elderly people with type-2 DM	Metformin combination	Without metformin therapy.	Glucose levels, death.
Chen et al. (2019)	Shenyang	Observational study	110	Elderly diabetic patients	Metformin combination	Insulin monotherapy	Depression, glucose levels.
Zhang et al. (2014)	US	Observational study	250	Patients with cirrhosis with diabetes	Metformin combination	Insulin monotherapy	Glucose levels.
Arrieta et al. (2016)	Mexico	Observational study	186	DM patients with non-small cell lung cancer	Metformin combination	Without metformin therapy.	Glucose levels, glycemic control.

Tabel 1 menunjukkan informasi dan deskripsi dari masing-masing studi primer yang dimasukkan dalam meta analisis berupa nama penulis dan tahun terbit artikel, negara, desain studi, total sampel, serta deskripsi *population, intervention, comparison* dan *outcome*.

Tabel 2
 Data *Adjusted Odd Ratio* dan CI 95% Pada Studi Primer

Penulis (Tahun)	aOR	CI 95%	
		Batas Bawah	Batas Atas
Ng et al. (2014)	0.30	0.11	0.80
Luo et al. (2020)	0.47	0.13	1.66
Spaulonci et al. (2013)	0.79	0.64	0.98
Cicih et al. (2022)	0.83	0.57	1.20
Sumantri et al. (2016)	0.04	0.01	0.09
Chen et al. (2019)	0.56	0.32	0.99
Zhang et al. (2014)	0.43	0.24	0.78
Arrieta et al. (2016)	0.24	0.13	0.46

Tabel 2, diketahui daftar nilai *adjusted odd ratio* dan CI 95% pada masing-masing studi primer yang dimasukkan ke dalam meta-analisis.



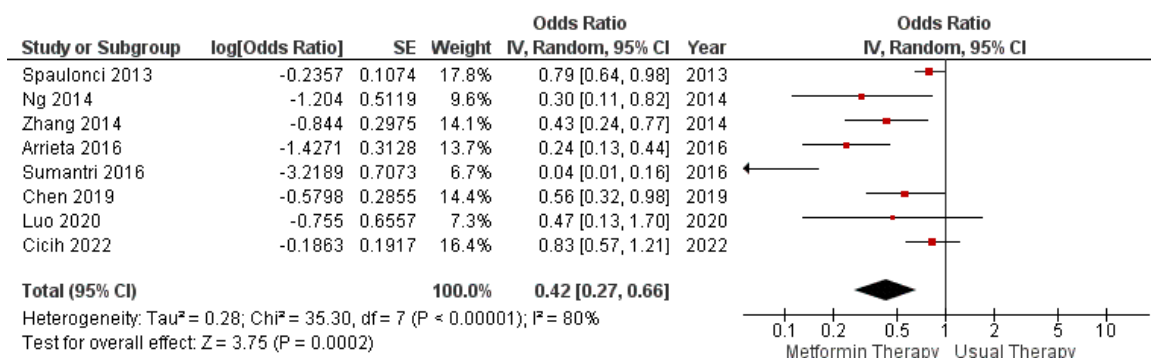
Gambar 1. Diagram alur PRISMA

Sebanyak 1,118 artikel yang dikumpulkan dari *database online*, termasuk *PubMed*, *Science direct*, *Springer Link*, dan *Google scholar* merupakan artikel yang diterbitkan hingga tahun 2020. Setelah menghapus data ganda, diperoleh 798 artikel yang terpilih, selanjutnya artikel dikeluarkan dengan alasan judul tidak sesuai, tidak *full text*, dan tidak dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia. 45 artikel lengkap dianggap layak untuk dimasukkan dalam meta-analisis, namun 38 artikel dikeluarkan kembali karena *outcome* bukan menilai kadar glukosa, dan tidak melaporkan nilai *adjusted odd ratio* dan 95% CI yang lengkap, sehingga diperoleh 8 artikel yang layak untuk dimasukkan dalam meta-analisis dan dilakukan *review*. Gambar 1 merupakan diagram alur PRISMA dari proses pemilihan artikel.



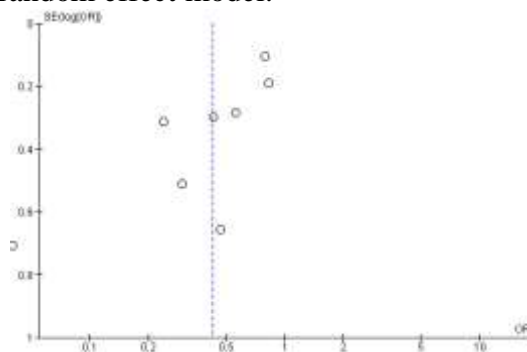
Gambar 2. Peta Wilayah Penelitian

Gambar 2 menunjukkan sebaran artikel primer yang dimasukkan ke dalam meta-analisis, terdapat 2 artikel yang berasal dari benua Amerika Utara (Mexico dan United States), terdapat 1 artikel yang berasal dari Benua Amerika Selatan (Brazil), serta 5 artikel berasal dari benua Asia (Indonesia, China, dan Singapore).



Gambar 3. Forest Plot Pengaruh Metformin terhadap Kadar Glukosa pada Pasien DM Type-2

Hasil forest plot (gambar 3) dari studi *observational*, menunjukkan bahwa terdapat pengaruh metformin terhadap penurunan kadar glukosa pada pasien diabetes mellitus tipe-2, dan pengaruh tersebut secara statistic signifikan, Pasien DM yang mendapatkan terapi metformin memiliki kadar glukosa 0.42 kali lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diberikan metformin (aOR= 0.42; CI 95%= 0.27 hingga 0.66; p< 0.001). Forest plot tersebut juga menunjukkan heterogenitas data yang tinggi (I²= 80%; p< 0.001) dengan demikian pendekatan dilakukan menggunakan random effect model.



Gambar 4. Funnel Plot Pengaruh Metformin terhadap Kadar Glukosa pada Pasien DM Type 2

Funnel plot menunjukkan bahwa distribusi efek lebih banyak terletak di sebelah kanan daripada disebelah kiri garis vertikal rata-rata, sehingga menunjukkan adanya bias publikasi. Karena distribusi efek lebih banyak disebelah kanan garis vertikal rata-rata yang berlawanan dengan letak rata-rata estimasi efek (bentuk *diamond*) yang terletak disebelah kiri garis vertikal hipotesis 0 pada gambar *forest plot*, maka bias publikasi tersebut cenderung untuk melebih-lebihkan efek yang sesungguhnya (*overestimate*).

PEMBAHASAN

Berbagai komplikasi kesehatan, seperti ketoasidosis diabetik, koma hiperosmolar, penyakit kardiovaskuler, gagal ginjal, kebutaan, hiperosmolar koma nonketotik, dan ulkus pada kaki, dapat diakibatkan oleh diabetes melitus, yaitu gangguan metabolisme yang menetap. *World Health Organization* memperkirakan bahwa jumlah penderita diabetes di seluruh dunia akan berlipat ganda pada tahun 2025, dari sekitar 150 juta menjadi 300 juta orang (Arrieta et al., 2016). Pada diabetes melitus, tubuh mengalami kesulitan mengatur kadar glukosa darah, yang dapat menyebabkan gula darah tinggi (hiperglikemia). Ada dua jenis utama diabetes melitus: diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2. Pasien dengan DM tipe-1, tubuhnya tidak menghasilkan cukup insulin, hormon yang membantu mengatur kadar glukosa darah. Akibatnya, penderita diabetes tipe 1 perlu melakukan suntikan insulin atau menggunakan pompa insulin untuk mengontrol kadar gula darahnya (Luo et al., 2020).

Pada DM tipe-2, tubuh menjadi resisten terhadap insulin atau tidak menghasilkan cukup insulin untuk mengatur kadar glukosa darah dengan baik. Ini dapat dikelola melalui perubahan gaya hidup seperti olahraga dan diet, obat-obatan oral, atau terapi insulin. Kedua jenis DM itu penting untuk memantau kadar glukosa darah secara teratur untuk menghindari komplikasi. Target kadar glukosa darah dapat bervariasi berdasarkan individu, namun umumnya, American Diabetes Association merekomendasikan kisaran target 80-130 mg/dL sebelum makan dan kurang dari 180 mg/dL dua jam setelah makan (Bertalina & Purnama, 2016). Ketika kadar glukosa darah secara konsisten terlalu tinggi (hiperglikemia), dapat menyebabkan berbagai komplikasi, termasuk kerusakan saraf, penyakit ginjal, masalah penglihatan, dan penyakit kardiovaskular. Sebaliknya, ketika kadar glukosa darah terlalu rendah (hipoglikemia), dapat menyebabkan gejala seperti pusing, bingung, bahkan kehilangan kesadaran (Kaliky & Abeng, 2021).

Penting bagi penderita diabetes untuk bekerja sama dengan penyedia layanan kesehatan mereka untuk mengembangkan rencana yang dipersonalisasi untuk memantau dan mengelola kadar glukosa darah mereka, serta mempertahankan gaya hidup sehat dan menerima perawatan medis yang tepat untuk mencegah atau mengelola komplikasi (Panji et al., 2017). Metformin adalah antihiperglikemia oral golongan biguanid. Mekanisme aksi utamanya adalah menurunkan kadar glukosa guna menimbulkan penurunan glukoneogenesis hati. Fosforilasi protein CREB menghasilkan penurunan ekspresi gen untuk glukoneogenesis dan menurunkan asam lemak bebas hasil glukoneogenesis substrat. Dilain hal, metformin meningkatkan insulin-mediated glukose uptake di jaringan perifer. Metformin diabsorpsi di saluran cerna. Absorpsi metformin tidak optimal bila dikonsumsi saat makan. Metformin dieksresikan dalam urin dan ASI tanpa diubah dan tanpa adanya produk metabolit (Panji et al., 2017).

Metformin merupakan obat yang biasa digunakan untuk membantu menurunkan kadar glukosa darah pada pasien diabetes melitus tipe 2. Metformin bekerja dengan mengurangi jumlah glukosa yang diproduksi oleh hati dan meningkatkan respons tubuh terhadap

insulin, yang membantu tubuh mengatur kadar glukosa darah dengan lebih baik. Metformin biasanya diresepkan sebagai pengobatan lini pertama untuk diabetes tipe 2, bersamaan dengan perubahan gaya hidup seperti diet dan olahraga. Ini dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan obat lain, seperti insulin atau obat oral lainnya, untuk membantu mengelola kadar glukosa darah (Luo et al., 2020).

Studi Spaulonci et al. (2013) telah menunjukkan bahwa metformin dapat efektif dalam mengurangi kadar glukosa darah pada pasien dengan diabetes tipe 2, serta mengurangi risiko komplikasi yang terkait dengan kadar glukosa darah yang tinggi. Namun, seperti semua obat, metformin dapat memiliki efek samping, seperti mual, diare, dan rasa tidak nyaman pada perut. Penting bagi pasien untuk bekerja sama dengan penyedia layanan kesehatan mereka untuk menentukan rencana perawatan yang paling tepat untuk kebutuhan masing-masing dan untuk memantau potensi efek samping atau komplikasi. Penting untuk dicatat bahwa metformin biasanya tidak digunakan dalam pengobatan diabetes tipe 1, karena diabetes tipe ini ditandai dengan kurangnya produksi insulin, yang tidak efektif diobati dengan metformin.

Metformin adalah obat penting bagi penderita diabetes tipe 2 karena membantu menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin, yang dapat mengurangi risiko komplikasi yang terkait dengan kadar glukosa darah tinggi. Diabetes tipe 2 adalah suatu kondisi di mana tubuh menjadi kebal terhadap efek insulin atau tidak menghasilkan insulin yang cukup untuk mengatur kadar glukosa darah secara efektif. Metformin bekerja dengan mengurangi jumlah glukosa yang diproduksi oleh hati dan dengan meningkatkan respon tubuh terhadap insulin, yang membantu menurunkan kadar glukosa darah (Cicich et al., 2022).

Setyani et al. (2019) menyatakan bahwa selain efek penurunan glukosa, metformin telah terbukti memiliki efek menguntungkan lainnya pada penderita diabetes tipe 2. Misalnya, dapat membantu menurunkan tekanan darah, mengurangi risiko penyakit kardiovaskular, dan meningkatkan profil lipid (lemak) dengan mengurangi kadar trigliserida dan kolesterol LDL. Metformin juga dianggap sebagai terapi lini pertama untuk diabetes tipe 2 dan biasanya diresepkan sebagai bagian dari keseluruhan rencana perawatan yang mencakup perubahan gaya hidup seperti diet dan olahraga. Dalam beberapa kasus, ini dapat digunakan dalam kombinasi dengan obat lain untuk lebih meningkatkan kontrol glukosa. Penting untuk dicatat bahwa metformin bukanlah obat untuk diabetes tipe 2 dan tidak bekerja untuk semua orang. Itu juga dapat memiliki efek samping, seperti gangguan pencernaan, yang dapat membatasi penggunaannya pada beberapa individu. Namun, bagi banyak orang dengan diabetes tipe 2, metformin merupakan obat penting dan efektif yang dapat membantu meningkatkan kontrol glukosa dan mengurangi risiko komplikasi.

Terapi metformin memiliki beberapa manfaat bagi penderita diabetes tipe 2. Beberapa manfaat utama dari terapi metformin termasuk peningkatan kontrol glukosa darah: Metformin membantu menurunkan kadar glukosa darah dengan mengurangi jumlah glukosa yang diproduksi oleh hati dan dengan meningkatkan respon tubuh terhadap insulin. Ini dapat membantu mengurangi risiko komplikasi yang terkait dengan kadar glukosa darah yang tinggi. Mengurangi risiko penyakit kardiovaskular: Metformin telah terbukti mengurangi risiko penyakit kardiovaskular pada penderita diabetes tipe 2. Ini dapat membantu menurunkan tekanan darah dan meningkatkan profil lipid (lemak) dengan mengurangi kadar trigliserida dan kolesterol LDL (Setyani et al., 2019).

Manfaat lainnya adalah Penurunan berat badan: Beberapa orang dengan diabetes tipe 2 mungkin mengalami penurunan berat badan akibat terapi metformin. Ini dapat bermanfaat bagi mereka yang kelebihan berat badan atau obesitas, karena kelebihan berat badan dapat memperburuk resistensi insulin dan meningkatkan risiko komplikasi. Risiko hipoglikemia rendah: Terapi metformin memiliki risiko rendah menyebabkan hipoglikemia (kadar glukosa darah rendah) bila digunakan sebagai monoterapi. Ini berbeda dengan obat lain yang digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2, seperti insulin dan sulfonilurea, yang dapat menyebabkan hipoglikemia. Hemat biaya: Metformin adalah obat yang relatif murah dibandingkan dengan obat lain yang digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2, yang menjadikannya pilihan yang lebih hemat biaya bagi banyak orang (Khairinnisa et al., 2020).

Secara keseluruhan, terapi metformin dapat menjadi pilihan pengobatan yang efektif dan aman untuk penderita diabetes tipe 2, terutama bila digunakan sebagai bagian dari keseluruhan rencana pengobatan yang mencakup perubahan gaya hidup seperti diet dan olahraga. Penting bagi penderita diabetes tipe 2 untuk bekerja sama dengan penyedia layanan kesehatan mereka untuk menentukan rencana perawatan yang paling tepat untuk kebutuhan masing-masing.

SIMPULAN

Studi ini menunjukkan efektifitas metformin dalam penurunan kadar glukosa pada pasien DM tipe-2 di berbagai populasi di enam negara yaitu Indonesia, China, Singapore, Brazil, US, dan Mexico. Metformin efektif menurunkan kadar glukosa pada pasien DM tipe-2. Dengan demikian, terapi metformin dapat berperan penting dalam menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat komplikasi DM karena tingginya kadar glukosa dalam darah, terutama di negara-negara yang memiliki prevalensi DM yang cukup tinggi. Dengan demikian, program pemberian terapi metformin direkomendasikan sebagai pengobatan DM tipe-2 dengan tetap memperhatikan komplikasi atau penyakit penyerta pada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Andrianto, A., & Pikir, B. (2021). Buku Ajar Kardiodiabetologi Klinis. *Airlangga University Press*.
- Anisya, K., Robiyanto, R., & Nurmainah, N. (2019). Profil Penggunaan Antidiabetik pada Pasien Diabetes Melitus Gestasional di Puskesmas Wilayah Kecamatan Pontianak Kota. *J Clin Indones*, 8(1), 72–80. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2019.8.1.72>
- Arrieta, O., Varela-Santoyo, E., Soto-Perez-de-Celis, E., Sánchez-Reyes, R., De la Torre-Vallejo, M., Muñoz-Hernández, S., & Cardona, A. F. (2016). Metformin use and its effect on survival in diabetic patients with advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S12885-016-2658-6>
- Bertalina, B., & Purnama, P. (2016). Hubungan Lama Sakit, Pengetahuan, Motivasi Pasien dan Dukungan Keluarga dengan Kepatuhan Diet Pasien Diabetes Mellitus. *Jurnal Kesehatan*, 7(2), 329–340. <https://doi.org/10.26630/JK.V7I2.211>
- Chen, F., Wei, G., Wang, Y., Liu, T., Huang, T., Wei, Q., Ma, G., & Wang, D. (2019). Risk factors for depression in elderly diabetic patients and the effect of metformin on the condition. *BMC Public Health*, 19, 2–9. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7392-y>

- Cicuh, A., Aligita, W., & Susilawati, E. (2022). A Review: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin-herb interactions. *J. Ilmiah Farm*, 18(1), 13–25. <http://repository.bku.ac.id/xmlui/handle/123456789/4517>
- Fitriani, D., Maulana, R., & Fitriyah, H. (2021). *Tampilan Sistem Klasifikasi Diabetes Melitus Berdasarkan Kondisi Urin, Gas Buang Pernapasan, Dan Tekanan Darah Menggunakan Metode Naive Bayes Berbasis Arduino*. J. Pengembangan Teknol. Inform. Ilmu Komput.
- Kaliky, N., & Abeng, A. T. (2021). Manajemen Asuhan Kebidanan Bayi Baru Lahir pada Bayi Ny. I dengan Bayi Berat Lahir Rendah. *Window of Midwifery Journal*, 35–42. <https://doi.org/10.33096/WOM.VI.326>
- Khairinnisa, A., Yusmaini, H., & Hadiwardjo, Y. H. (2020). Perbandingan Penggunaan Glibenclamid-Metformin dan Glimepirid-Metformin Terhadap Efek Samping Hipoglikemia Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 di Kota Tangerang Selatan Bulan Januari – Oktober Tahun 2019. *Seminar Nasional Riset Kedokteran*, 1(1), 2020. <https://conference.upnvj.ac.id/index.php/sensorik/article/view/448>
- Luo, P., Qiu, L., Liu, Y., Liu, X., Zheng, J., ... H. X.-T. A. journal, & 2020, U. (2020). Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg.*, 103(1), 69–72. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>
- Ng, T., Feng, L., Yap, K., Lee, T., Tan, C., & Winblad, B. (2014). Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimer Dis*, 41(1). <https://doi.org/10.3233/JAD-131901>
- Panji, M., Gumantara, B., & Zakiah Oktarlina, R. (2017). Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Majority*, 6(1), 55–59. <https://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1531>
- Setyani, N., Ketut Sri Sulendri, N., Luthfiah, F., Jurusan Gizi, M., Kemenkes Mataram, P., Jurusan Gizi, D., Kemenkes Mataram Jl Praburankasari Dasan Cermen, P., & Kota Mataram, S. (2019). Pengaruh Pemberian Puding Susu Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Gizi Prima (Prime Nutrition Journal)*, 4(2), 142–155. <http://jgp.poltekkes-mataram.ac.id/index.php/home/article/view/142>
- Sinaga, A. (2019). Gambaran perencanaan obat pada pasien diabetes melitus rawat jalan rumah sakit tk ii putri hijau medan tahun 2019. <http://repository.helvetia.ac.id/id/eprint/2069/>
- Spaulonci, C., Bernardes, L., ... T. T.-A. journal of, & 2013, U. (2013). Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.*, 209(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.03.022>
- Sumantri, S., Setiati, S., Purnamasari, D., & Dewiasty, E. (2016). Relationship between Metformin and Frailty Syndrome in Elderly People with Type 2 Diabetes. *Acta Medica Indonesiana*, 46(3). <https://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/87>

Zhang, X., Harmsen, W. S., Mettler, T. A., Kim, W. R., Roberts, R. O., Therneau, T. M., Roberts, L. R., & Chaiteerakij, R. (2014). *Continuation of Metformin Use After a Diagnosis of Cirrhosis Significantly Improves Survival of Patients With Diabetes*. <https://doi.org/10.1002/hep.27199/supinfo>