

Cost Effectiveness Analysis Penggunaan Obat Metformin dan Glimepiride Pada Pasien Lansia Diabetes Mellitus Tipe 2 Yang Menjalani Rawat Inap di Rumah Sakit X

Riwayat artikel:

Diterima: 13 Agustus 2024

Direvisi: 16 Desember 2024

Diterbitkan: 18 Desember 2024

Sahrul Muslimin^{1*}, Sugiyanto¹, Sirilus Deodatus Sawu¹

Kata kunci:

efektivitas biaya;

metformin;

glimepiride;

diabetes mellitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit menahun yang ditandai dengan kadar glukosa darah (gula darah) melebihi normal yaitu kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl, dan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl, International Diabetes Federation (IDF) menyebutkan bahwa prevalensi diabetes mellitus di dunia adalah 1,9% dan telah menjadikan DM sebagai penyebab kematian urutan ke tujuh di dunia sedangkan tahun 2013 angka kejadian diabetes di dunia adalah sebanyak 382 juta jiwa dimana proporsi kejadian DM tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia. mengetahui efektivitas biaya terapi obat oral antidiabetes antara metformin dan glimepiride pada pasien lansia di Rumah Sakit X. penelitian ini merupakan penelitian observasional yang bersifat analitik dengan metode *cross-sectional*. Data yang diambil ialah data sekunder, berupa data rekam medik dengan metode purposive sampling. Analisa hasil dilakukan perhitungan dengan menggunakan ACER dan ICER. Didapatkan hasil ACER dari ketiga efektifitas yang menggunakan obat Metformin dan Glimepiride dengan nilai GDP sebesar Rp. 207 untuk terapi yang menggunakan metformin dan terapi glimepiride dengan nilai GDP sebesar Rp.181, nilai GDA sebesar Rp.109 untuk terapi yang menggunakan metformin dan terapi glimepiride dengan nilai GDA sebesar Rp.654, dan nilai Lama Rawat Inap sebesar Rp.829 untuk terapi metformin dan terapi glimepiride dengan nilai Lama Rawat Inap sebesar Rp.1.133. Nilai ICER dari ketiga efektifitas yang menggunakan metformin dan glimepiride dengan nilai GDP sebesar Rp 126, dan untuk nilai GDA sebesar Rp. -38 dan untuk nilai Lama Rawat Inap sebesar Rp. -3.517. disimpulkan bahwa terapi yang menggunakan metformin lebih *cost effective* dibandingkan terapi glimepiride dengan nilai ACER metformin Rp.109 dibandingkan glimepiride Rp.654 dan nilai ICER metformin dan glimepiride Rp. -3.517.

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit menahun yang ditandai dengan kadar glukosa darah (gula darah) melebihi normal yaitu kadar gula darah ≥ 200 mg/dl, dan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl. DM dikenal sebagai silent killer karena sering tidak disadari oleh penyandanganya dan saat diketahui sudah terjadi komplikasi DM dapat menyerang hampir seluruh sistem tubuh manusia, mulai dari kulit sampai jantung yang menimbulkan komplikasi. *International Diabetes Federation* (IDF)

menyebutkan bahwa prevalensi diabetes mellitus di dunia adalah 1,9% dan telah menjadikan DM sebagai penyebab kematian urutan ke tujuh di dunia sedangkan tahun 2013 angka kejadian diabetes di dunia adalah sebanyak 382 juta jiwa dimana proporsi kejadian DM tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia. Prevalensi kasus Diabetes mellitus tipe 2 sebanyak 85-90% [1]. Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2030 akan terjadi peningkatan penduduk yang terkena DM minimal 366 juta jiwa. Sedangkan hasil

¹Program Studi Sarjana Farmasi, STIKES Panti Waluya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

*Email: sahrulmuslimin89@gmail.com

dari survei yang dilakukan WHO, Indonesia masuk ke dalam 4 negara tertinggi yang penduduknya yang menderita DM begitu pula dengan China, AS, dan India. 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. Prevalensi berdasarkan diabetes yang terdiagnosis tertinggi di Yogyakarta (2,6%), Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%). Sedangkan Provinsi Jawa Timur 1,3 % pada tahun 2007 dan meningkat menjadi 2,5% pada tahun 2013 untuk prevalensi diabetes terdiagnosis dokter atau gejala. Terdapat Empat kota di Jawa Timur yang memiliki jumlah penderita DM terbesar yaitu Surabaya yaitu sebesar 14.377 orang, Bangkalan yaitu sebesar 5.388 orang, Malang yaitu sebesar 7.534 orang dan Lamongan yaitu sebesar 4.138 orang [2].

Diabetes melitus diklasifikasikan berdasarkan proses patogenik timbulnya hiperglikemia. Dua kategori klasifikasi DM berdasarkan tipe 1 dan tipe 2. Kedua tipe diabetes 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 merupakan sekumpulan kelainan heterogen yang dikenali dengan adanya variasi derajat resistensi hormon insulin, kerusakan sekresi insulin, dan peningkatan kadar glukosa darah. Pencegahan DM tipe 2 dapat dilakukan dengan mengetahui faktor risiko. Ada dua faktor risiko DM tipe 2, yaitu faktor risiko yang sifatnya bisa diubah oleh diri kita dan faktor risiko yang tak dapat diubah oleh kita. Faktor yang bisa diubah seperti gaya hidup seperti makanan yang dikonsumsi, pola istirahat, aktivitas fisik dan manajemen stress. Faktor yang tak dapat diubah diantaranya usia serta genetik [3].

Penatalaksanaan terapi farmakologi meliputi golongan obat oral antidiabetes yaitu biguanid, sulfonilurea, meglitinide, thiazolidinediones (TZD), inhibitor DPP-4, agonis reseptor GLP-1, inhibitor SGL2, inhibitor alfa-glukosidase, dan insulin dan pilihan

obat yang paling sering digunakan adalah metformin dan glimepiride. Metformin merupakan terapi lini pertama pada diabetes melitus tipe 2 sebagai agen hipoglikemik oral dan telah digunakan lebih dari 60 tahun [4]. Metformin digolongkan ke dalam kelompok antidiabetes biguanid yang terdiri dari dua ikatan rantai guanid. Tidak seperti obat modern lainnya, metformin didapatkan dari senyawa alami. Metformin memiliki mekanisme aksi yang kompleks, beberapa mekanisme metformin yaitu menghambat fungsi mitokondria, menyebabkan defisien ATP sehingga mengaktivasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK) dan meningkatkan metabolisme katabolik. Metformin juga mengurangi respon pro-inflamasi dengan menghambat faktor *nuclear kappa-B* (NFkB) melalui jalur *liver-associated, AMPK-dependent and independent*. Glimepirid (GMP) merupakan obat antidiabetes oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan efek samping yang ringan sehingga berpengaruh pada laju disolusi dan bioavailabilitasnya. Salah satu upaya untuk meningkatkan kelarutan GMP yaitu dengan pembentukan kompleks inklusi menggunakan senyawa turunan siklodekstrin yaitu betasiklodekstrin (BCD) yang memiliki bentuk berongga toroidal dengan bagian luar rongganya bersifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam air dan bagian dalamnya bersifat hidrofobik Glimepiride adalah obat yang masuk dalam kelompok sulfonilurea. Obat tersebut bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin, obat-obat yang masuk ke dalam kelompok sulfonilurea termasuk Glimepiride berisiko mengakibatkan hipoglikemia [5]. Pemberian terapi metformin memiliki persentase efektivitas lebih tinggi yaitu 12 pasien (80%) dibanding pemberian terapi glimepirid yaitu 30 pasien (66,67%), sedangkan untuk terapi metformin yang tidak efektif sebesar 3 pasien (20%) dan glimepirid sebanyak 15 pasien (33,3%) [6].

Penatalaksanaan terapi nonfarmakologi menurut konsensus Perhimpunan Endokrinologi Indonesia [6], pilar pengendalian DM meliputi latihan jasmani, terapi gizi medis, intervensi farmakologis, dan edukasi. Keberhasilan proses kontrol terhadap

penyakit DM salah satunya ditentukan oleh kepatuhan pasien dalam mengelola pola makan atau diet sehari-hari. Hal ini agar mencegah timbulnya komplikasi dari penyakit DM. Prinsip pengaturan makan pada penderita DM hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Penderita diabetes melitus perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin. Menurut Di Matteo (2004) menunjukkan bahwa populasi penderita DM adalah populasi yang terendah kepatuhan (67,5%) dalam tindakan medis yang dianjurkan dibandingkan 16 penyakit utama lain [7].

Cost Effectiveness Analysis (CEA) atau analisis efektivitas-biaya adalah metode manajemen guna menilai efektivitas dari suatu program atau intervensi dengan membandingkan nilai biaya (*cost*) dengan *outcome* yang dihasilkan. CEA merupakan metode evaluasi ekonomi yang dapat digunakan untuk pengambilan keputusan dalam memilih alternatif terbaik [8]. Metformin dan sulfonilurea merupakan golongan obat antidiabetes oral yang dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa lebih tinggi dibandingkan kadar glukosa darah lainnya [7]. Metformin direkomendasikan sebagai agen hipoglikemik lini pertama karena efek hipoglikemik dan penurun kolesterol yang stabil. Sebagai analog hormon endogen, metformin dapat menurunkan glukosa darah dan konsentrasi lipid dengan mengatur metabolisme gula, lemak dan protein. Dengan adanya kelebihan tersebut metformin dapat digunakan secara luas dalam pengobatan pada pasien diabetes dari segala usia [7]. Sulfonilurea adalah obat antidiabetes oral yang direkomendasikan sebagai pengobatan lini kedua pada pasien dengan DM tipe 2. Meskipun rekomendasi terbaru dari beberapa pengobatan, sulfonilurea tetap yang paling umum obat antidiabetes yang diresepkan setelah kegagalan pengobatan dengan obat lini pertama metformin [7]. Berdasarkan uraian latar belakang di atas, peneliti

ingin membandingkan efektivitas biaya antara obat metformin dan glimepiride dengan metode CEA (*Cost Effectiveness Analysis*) di instalasi rawat inap Rumah Sakit X

Hasil dan Pembahasan

Pengambilan sampel dilakukan di rumah sakit X Subyek penelitian ini adalah pengambilan menggunakan data sekunder atau data DRM (Data Rekam Medis) di rumah sakit X pengambilan sampel berjumlah 80 data rekam medis pasien yang memiliki riwayat penyakit diabetes mellitus tipe 2, pengambilan data dilakukan pada tanggal 11 juni hingga 31 juni 2024 dan pasien yang menggunakan pengobatan oral yaitu metformin dan glimepiride dan dalam penelitian ini yang diteliti adalah nilai *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER) dan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER). Hasil dari **tabel 1** menunjukkan rentang usia yang paling banyak terkena diabetes yaitu pada rentang usia 60-74 tahun dengan sebesar 93,75% (75) pasien. Profil jenis kelamin pasien dalam penelitian ini dapat dilihat pada tabel 2 jenis kelamin laki-laki dan perempuan dengan pasien yang menerima obat antidiabetes dirumah sakit X yang paling tinggi dari tabel di atas yaitu jenis kelamin perempuan dengan jumlah 57,5% atau 46 pasien.

Tabel 1. Persentase pasien berdasarkan usia

Usia	Frekuensi	Persentase(%)
60-74 tahun	75	93,75
75-90 tahun	4	5
≥ 91 tahun	1	1,25
Total	80	100

Tabel 2. Persentase pasien berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Frekuensi	Persentase (%)
Laki-Laki	34	42,5
Perempuan	46	57,5
Total	80	100

Tabel 3. Persentase profil obat pasien

Obat	Frekuensi	Persentase (%)
Metformin	40	50
Glimepiride	40	50
Total	80	100

Profil pengobatan yang dipakai dalam penelitian ini adalah metformin dan glimepiride berjumlah 80 yang meliputi obat metformin sebanyak 40 dan obat glimepiride sebanyak 40 yang digunakan untuk menurunkan gula darah. perhitungan analisis efektivitas antara obat metformin dan glimepiride dengan parameter gula darah puasa (GDP), gula darah acak (GDA), dan Lama Rawat Inap didapatkan hasil efektivitas dari ketiga parameter tersebut dengan terapi yang menggunakan metformin dengan nilai GDP sebesar 16,85 mg/dl dan terapi yang menggunakan Glimepiride dengan nilai GDP sebesar 24,53 mg/dl maka dari itu terapi yang menggunakan glimepiride lebih efektif menurunkan gula darah puasa dibandingkan dengan terapi metformin.

Analisis statistika dilanjutkan dengan menggunakan uji Kolmogorof-Smirnov untuk menilai normalitas data dengan nilai *p-value* 0,22. Nilai tersebut lebih besar dari 0,05 maka dapat disimpulkan data penelitian terdistribusi normal, kemudian dilakukan uji homogenitas didapatkan nilai *p-value* 0,933 lebih besar dari 0,05 dan dinyatakan data penelitian ini homogen. Selanjutnya dilakukan uji dengan menggunakan uji ANOVA di dapatkan nilai *p-value* sebesar 0,431 hasil tersebut dapat dilihat di **tabel 4.** selanjutnya terapi metformin dengan nilai GDA sebesar 31,92 mg/dl dan terapi yang menggunakan glimepiride dengan nilai GDA sebesar 6,8 mg/dl maka dari itu terapi yang menggunakan terapi metformin lebih efektif menurunkan gula darah acak dibandingkan dengan terapi glimepiride. Selanjutnya dilakukan analisa dengan menggunakan statistika menggunakan normalitas dengan menggunakan uji Kolmogorof-Smirnov dengan nilai *p-value* 0,003 dinyatakan kurang dari 0,05 maka data penelitian tidak berdistribusi normal dan kemudian dilakukan uji homogenitas didapatkan nilai *p-value* 0,48 lebih besar dari 0,05 dan dinyatakan data penelitian ini homogen.

Tabel 4. Penurunan gula darah pasien yang menggunakan metformin dibandingkan dengan glimepiride

Parameter	Metformin	Glimepiride	P-Value
Selisih GDP	16,85±42,29	24,53±44,39	0,431
Selisih GDA	31,92 ± 81,90	6,8 ± 59,11	0,707
Lama Rawat Inap	4,2 ± 3,73	3,92 ± 1,83	0,563
Rata-Rata Biaya	3,48 ± 33,51	4,48 ± 39,65	0,735

Tabel 5. Nilai ACER Metformin dibanding glimepiride

Obat	Efektivitas			Rata-rata Biaya (Rp)	Acer		
	GDP	GDA	Lama rawat inap		GDP	GDA	Lama rawat inap
Metformin	16,85	31,92	4,2	Rp. 3.481	Rp. 207/GDP	Rp.109 /GDA	Rp. 829/lama rawat inap
Glimepiride	24,53	6,8	3,92	Rp. 4.448	Rp. 181/GDP	Rp. 654 /GDA	Rp. 1.133/lama rawat inap

Tabel 6. Nilai ICER Metformin dibanding glimepiride

Obat	Efektivitas			Biaya (Rp)	ICER		
	GDP	GDA	Lama rawat inap		GDP	GDA	Lama Rawat Inap
Metformin	16,85	31,92	4,2	Rp. 3.481	Rp.126	Rp. -38	Rp. -3.517
Glimepiride	24,53	6,8	3,92	Rp. 4.448			

Selanjutnya dilakukan uji dengan menggunakan Mann-Whitney didapatkan nilai *p-value* sebesar 0,707 hasil tersebut dapat dilihat di **tabel 4.** selanjutnya terapi metformin dalam rawat inap dengan nilai sebesar 4,2 dan terapi yang menggunakan glimepiride dalam lama rawat inap dengan nilai sebesar 3,92 maka dari itu terapi metformin lebih efektif dalam rawat inap dibandingkan dengan terapi glimepiride.

Selanjutnya dilakukan uji Kolmogorof-Smirnov hasilnya *p-value* sebesar 0,40 dan lebih besar dari 0,05 maka data penelitian terdistribusi normal, kemudian dilakukan uji homogenitas didapatkan nilai 0,48 lebih besar dari 0,05 sehingga data dinyatakan homogen, selanjutnya dilakukan uji dengan menggunakan uji Anova didapatkan nilai *p-value* sebesar 0,563 hasil tersebut dapat dilihat di **Tabel 4,** dan terapi yang menggunakan metformin dalam biaya obat dengan nilai 3,48 dan terapi yang menggunakan terapi glimepiride biaya obat dengan nilai 4,48 maka dari itu terapi metformin effective dalam biaya obat yang dikeluarkan pasien. Dilakukan uji normalitas dengan Kolmogorof-Smirnov dengan nilai 0,22 dan nilai ini lebih besar 0,05 maka data penelitian berdistribusi normal. Kemudian dilakukan uji homogenitas didapatkan nilai 0,45 lebih besar dari 0,05 dan dinyatakan data penelitian ini homogen, selanjutnya dilakukan uji dengan menggunakan uji ANOVA di dapatkan nilai *p-value* sebesar 0,735 menunjukkan nilai ACER dari masing-masing obat tersebut didapatkan hasil bahwa pasien yang menggunakan terapi obat Glimepiride mampu menurunkan GDP dengan biaya yang dikeluarkan sebesar Rp.207/GDP dan pasien yang menggunakan terapi Glimepiride Metformin mampu menurunkan GDA dengan biaya yang dikeluarkan sebesar Rp.

109/GDS dan juga pasien yang menggunakan terapi Metformin dalam rawat inap biaya yang dikeluarkan sebesar Rp. 829/Lama Rawat Inap maka dari nilai ACER yang didapatkan bahwa Metformin lebih *cost effective* dibandingkan glimepiride.

Nilai ICER dari kedua obat metformin dan glimepiride yaitu nilai ICER untuk GDP sebesar Rp.126 didapatkan nilai positif yang dimana yang artinya akan ada penambahan biaya yang akan dikeluarkan pasien untuk menurunkan gula darah puasa, untuk GDA sebesar Rp. -38. Yang diinterpretasikan bahwa dibutuhkan biaya sebesar Rp. -38 untuk meningkatkan satu unit GDA. Didapatkan nilai negatif yang artinya biaya tersebut efektif dan lebih murah yang akan dikeluarkan pasien untuk menurunkan gula darah acak, dan untuk Lama Rawat Inap sebesar Rp.-3.517. Yang diinterpretasikan bahwa dibutuhkan biaya sebesar Rp. -3.517 untuk meningkatkan satu unit Lama Rawat Inap. Didapatkan nilai negatif yang artinya biaya tersebut efektif dan lebih murah yang akan dikeluarkan pasien untuk lama rawat inap, dan arti dari tanda negatif tersebut adalah bahwa biaya yang lebih kecil atau lebih murah dinyatakan *cost effective* [9].

Kesimpulan

Didapatkan nilai ACER dari ketiga efektifitas yang menggunakan obat Metformin dan Glimepiride dengan nilai GDP sebesar Rp. 207 untuk terapi yang menggunakan metformin dan terapi glimepiride dengan nilai GDP sebesar Rp. 181 yang nilai GDA sebesar Rp. 109 untuk terapi yang menggunakan metformin dan terapi glimepiride dengan nilai GDA sebesar Rp. 654, dan nilai Lama Rawat Inap sebesar Rp. 829 untuk terapi metformin dan terapi glimepiride dengan nilai Lama Rawat Inap sebesar Rp.

1.133 yang menunjukkan terapi metformin lebih *cost effective* dibandingkan glimepiride dan nilai ICER yang menggunakan metformin dan glimepiride dengan nilai GDP sebesar Rp. 126, dan untuk nilai GDA sebesar Rp -38 dan untuk nilai Lama Rawat Inap sebesar Rp. -3.517 hasil negatif artinya hasil tersebut memiliki nilai lebih kecil atau lebih *cost effective* atau biaya tersebut lebih murah yang di mana hasil tersebut adalah biaya yang murah untuk dikeluarkan pasien untuk menurunkan gula darah acak dan mengurangi lama rawat inap

Bahan dan Metode

Desain Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan penelitian observasional. Penelitian obeservasional adalah penelitian dengan menggambarkan suatu keadaan atau masalah yang digali melalui pengamatan yang terjadi dilapangan. Penelitian ini menggunakan desain penelitian yang bersifat analitik dan metode penelitian yang digunakan adalah *cross-sectional study*. Metode *cross-sectional* adalah jenis data yang terdiri atas variabel yang dikumpulkan pada sejumlah individu atau kategori pada suatu titik waktu tertentu, dengan periode Januari 2021-Desember 2022. Data yang diambil ialah data sekunder, berupa data rekam medik dengan metode *purposive sampling*. Lokasi penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit X. Waktu Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari-April 2024.

Populasi

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu sebanyak 100 pasien yang didiagnosa Diabetes Melitus tipe 2 di Rumah Sakit X.

Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu sebanyak 80 pasien lansia yang didiagnosa Diabetes

Melitus tipe 2 di Rumah Sakit X yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada periode Januari 2021-Desember 2022.

Teknik Sampling

Teknik sampling adalah merupakan pengambilan sampel. Untuk menentukan sampel yang akan digunakan dalam penelitian, teknik sampling yang digunakan adalah *purposive sampling*. *Purposive sampling* yaitu teknik penentuan sampel dengan pertimbangan tertentu.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi:

1. Pasien yang terdiagnosa medis diabetes mellitus tipe 2.
2. Pasien yang menggunakan obat metformin dan glimepiride.
3. Pasien diabetes melitus tipe 2 dengan usia ≥ 60 tahun.
4. Pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan atau tanpa penyakit penyerta.
5. Data rekam medis pasien mencakup biaya dan data laboratorium yang meliputi nilai GDA atau GDP atau GD2PP atau HbA1c.

Kriteria Eksklusi

1. Data rekam medis tidak lengkap.
2. Pasien meninggal atau pulang paksa

Pengolahan Data

Pengumpulan data sekunder didapatkan menggunakan data rekam medis untuk memperoleh data mengenai biaya langsung dan efektivitas dari penggunaan obat metformin dan glimepiride. Selanjutnya data tersebut dianalisis untuk melihat nilai ACER serta nilai ICER dari masing-masing obat.

Rumus ACER:

$$ACER = \frac{\text{Rata - rata biaya medik}}{\text{Efektivitas (\%)}}$$

Rumus ICER:

$$ICER = \frac{\Delta \text{ biaya}}{\Delta \text{ efektivitas}}$$
$$= \frac{\text{biaya terapi yang dibandingkan} - \text{biaya terapi pembanding}}{\text{Efektivitas terapi yang dibandingkan} - \text{efektivitas terapi pembanding}}$$

Keterangan:

Biaya: Rata-rata biaya terapi / rata-rata biaya medik langsung.

Efektivitas: *Outcome* (efek) terapi obat/ lama hari rawat inap.

Daftar Pustaka

1. Petersmann A, Nauck M, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, et al. Definition, classification and diagnostics of diabetes mellitus. *J Lab Med*. 2018;42(3):73–9.
2. Tsalissavrina I, Tritisari KP, Handayani D, Kusumastuty I, Ariestiningsih AD, Armetristi F. Hubungan lama terdiagnosa diabetes dan kadar glukosa darah dengan fungsi kognitif penderita diabetes tipe 2 di Jawa Timur. *AcTion Aceh Nutr J*. 2018;3(1):28–33.
3. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(S 01):S1–7.
4. Sari MR. Potensi Metformin pada Terapi Dermatologi. *J Med Utama*. 2021;2(04).
5. Sartika L, Rahardiantini I. Pengaruh Glimepirid terhadap Penurunan Glukosa Darah pada Mencit Diabetes-Disfungsi Ginjal. *J Ilm Medicam*. 2022;8(2):104–9.
6. Soelistijo SA, Suastika K, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, et al. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 Dewasa di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI; 2021. 1–119 p.
7. Lastrie A, Perwitasari DA, Supadmi W. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Metformin dan Metformin-Glimepirid Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Dua Puskesmas Kulon Progo Yogyakarta: Mellitus Patients at the Two Public Health Centers Kulon Progo Yogyakarta Cost-Effectiveness Analysis of. *Indones J Pharm Nat Prod*. 2023;6(02):143–53.
8. Laumba F. Analisis Efektivitas Biaya (Cost Effectiveness Analysis) Pada Pasien Gastritis Kronik Rawat Inap Di Rsu Pancaran Kasih Gmim Manado. *PHARMACON*. 2017;6(3).
9. Pambagyanik AA, Lorensia A, Rahem A. Analisis Cost-Effectiveness Kombinasi Glimepiride-Metformin Dengan Glimepiride-Pioglitazone pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan. *MPI (Media Pharm Indones)*. 2023;5(2):107–16.