

EVALUASI PENGGUNAAN OBAT KELASI BESI DALAM MENURUNKAN KADAR FERRITIN PADA PASIEN THALASEMIA ANAK DI RSUD 45 KUNINGAN

Cece Supriatna, Bambang Karsidin Indriani dan Ratih Akbari

Prodi Profesi Apoteker dan Prodi Sarjana Farmasi STF YPIB Cirebon

Email: cecesupriatna72@gmail.com, bambangkarsidin@yahoo.co.id dan
rthindriani@gmail.com

Abstrak

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui kadar ferritin pada pasien Thalasemia anak di RSUD 45 Kuningan saat pertama kali didiagnosa menderita Thalasemia dan mengetahui ada atau tidaknya penurunan kadar ferritin setelah pasien diberikan terapi obat kelasi besi. Populasi yang digunakan adalah pasien Thalasemia di RSUD 45 Kuningan, dengan sampel sebanyak 46 pasien. Setelah melakukan penelitian, pengolahan data dan wawancara diperoleh hasil bahwa kadar ferritin pasien Thalasemia anak ketika pertama kali didiagnosa menderita Thalasemia adalah >500 mcg/L, dari 46 pasien yang dijadikan sampel, 5 orang mengalami penurunan kadar ferritin dengan baik, 8 orang mengalami penurunan di 3 bulan pertama tetapi naik kembali di 3 bulan selanjutnya, sedangkan 33 pasien lainnya cenderung tidak mengalami penurunan kadar ferritin. Hasil penelitian tersebut semoga menjadi perhatian bagi semua bagian yang terkait agar tujuan pengobatan pada pasien Thalasemia anak di RSUD 45 Kuningan bisa tercapai.

Kata kunci: *Kadar Ferritin, Obat Kelasi Besi, Thalasemia*

Pendahuluan

Pengaruh era globalisasi di segala bidang, perkembangan teknologi dan industri mengakibatkan perubahan pada perilaku dan gaya hidup masyarakat serta situasi lingkungan, seperti perubahan terhadap pola konsumsi makanan yang serba instan, serta perkembangan dunia teknologi dan komunikasi yang semakin meninggi membuat manusia seakan enggan untuk bergerak dan berolahraga (Subandi, 2017).

Thalasemia adalah suatu gangguan darah yang diturunkan ditandai oleh defisiensi produk rantai globulin pada hemoglobin (Susanto & Suryadi, 2010). Penyakit thalasemia merupakan salah satu penyakit genetik terbanyak di dunia. Penyakit genetik ini diakibatkan oleh ketidak mampuan sumsum tulang membentuk protein yang dibutuhkan untuk memproduksi hemoglobin (Mandleco & Potts, 2007) Hemoglobin merupakan protein kaya zat besi yang berada didalam sel darah merah yang berfungsi untuk mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh bagian tubuh.

Badan kesehatan dunia atau WHO (2012) menyatakan kurang lebih 7% dari penduduk dunia mempunyai gen thalasemia dimana angka kejadian tertinggi sampai dengan 40% adalah di Asia. Gejala awal yang muncul pada penderita thalasemia antara

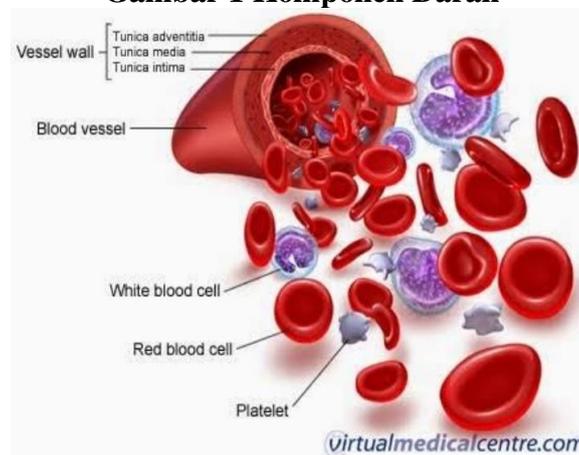
lain pucat, lemas, dan tidak nafsu makan (Swayze, Hoffman, Stefanchik, Goldin, & Nobis, 2003). Pada kasus yang lebih berat pasien thalasemia menunjukkan gejala klinis berupa hepatosplenomegali, kerapuhan, penipisan tulang dan anemia. Anemia pada pasien thalasemia terjadi akibat gangguan produksi hemoglobin.

Gejala anemia pada anak thalasemia sudah dapat terlihat pada usia kurang dari 1 tahun. Derajat anemia yang terjadi dapat bervariasi dari ringan sampai berat. Anemia merupakan masalah utama pada thalasemia dan dapat diatasi dengan memberikan transfusi darah. Transfusi darah bertujuan untuk mempertahankan kadar hemoglobin 9-10 g / dl (Rahayu, 2012) Akan tetapi pemberian transfusi darah secara terus menerus akan menyebabkan terjadinya penumpukan besi pada jaringan parenkim hati dan disertai dengan serum besi dan ferritin yang tinggi.

Ferritin merupakan protein dalam tubuh yang mengikat zat besi. Sebagian besar zat besi yang tersimpan dalam tubuh terikat dengan protein tersebut. Zat besi bebas bersifat toksik atau berbahaya bagi sel, tubuh memiliki mekanisme perlindungan untuk mengikat zat besi bebas tersebut. Di dalam sel, zat besi disimpan dalam bentuk ikatan dengan protein ferritin. Oleh karena itu, ferritin berfungsi menyimpan zat besi dalam bentuk terlarut dan non toksik. Kadar ferritin dalam serum darah berkorelasi dengan jumlah total simpanan zat besi tubuh sehingga pengukuran ferritin serum adalah pemeriksaan laboratorium yang paling mudah untuk memperkirakan status simpanan zat besi.

Darah terdiri dari beberapa beberapa bagian seperti gambar 1

Gambar 1 Komponen Darah



Kelasi besi adalah obat-obatan yang ditujukan untuk mengurangi kadar zat besi dalam darah terutama ferritin. Fungsi dari kelasi besi ini adalah menurunkan jumlah ferritin dan serum iron dalam darah supaya tidak mengganggu kerja organ-organ vital dalam tubuh. macam-macam obat kelasi besi adalah :

1. Ferriprox (Deferiprone)
2. Desferal (Deferoxamine)
3. Exjade (Deferasirox)

Terapi Deferasirox dapat dipertimbangkan jika pasien memiliki serum feritin lebih besar dari 300 mcg/L. Selain obat-obatan kelasi besi, pasien Thalasemia juga membutuhkan suplemen asam folat 1-2 gram/hari untuk membantu meningkatkan kadar hemoglobin, vitamin E 200-400 IU / hari untuk memperpanjang umur sel darah merah dan Vitamin C 100-250 mg / hari untuk meningkatkan ekskresi zat besi.

Metode Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*, dimana pengukuran variabelnya dilakukan hanya satu kali. Studi *cross sectional* mempelajari hubungan antara variabel bebas (faktor resiko) dengan variabel tergantung (efek) dengan pengukuran sesaat. Variabel resiko serta efek tersebut diukur menurut keadaan statusnya pada waktu observasi (Sastroasmoro & Ismael, 2010)

Dalam penelitian ini, jumlah populasi pasien thalasemia anak sebanyak 85 orang dan batas toleransi kesalahan adalah 10%, maka sampel yang diperoleh berdasarkan rumus Slovin adalah :

$$n = \frac{85}{1 + 85(0.1)^2}$$

n = 45,9 atau 46 orang

Sampel sebanyak 46 pasien yaitu pasien pengguna Deferiprone / Ferriprox sebanyak 23 orang dan pasien pengguna Deferasirox / Exjade sebanyak 23 orang dan pemilihannya dilakukan secara random / acak. Langkah-langkah pengumpulan data dalam penelitian ini meliputi prosedur administratif dan prosedur teknis (Sastroasmoro & Ismael, 2010).

1. Mencatat identitas pasien thalasemia anak yang akan dijadikan sampel penelitian, meliputi : nama, nomor rekam medis / medical record, tanggal didiagnosa Thalasemia, tanggal pertama melakukan transfusi darah, jenis obat kelasi besi yang digunakan dan dosis obat.
2. Mencatat kadar ferritin awal sebelum melakukan pengobatan, kadar ferritin 3 bulan pertama setelah minum obat kelasi besi, kadar ferritin 3 bulan kedua dan 3 bulan ketiga setelah minum obat kelasi besi. sesuai data dalam medical record pasien.

Hasil dan Pembahasan

Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 46 pasien Thalasemia anak, yaitu pengguna obat kelasi besi Ferriprox (*Deferiprone*) sebanyak 23 pasien dan pengguna obat kelasi besi Exjade (*Deferasirox*) sebanyak 23 pasien.

Penelitian yang dilakukan oleh Dahlui, Hishamsah, Rahman dan Aljunid (2009) di Malaysia menemukan bahwa kualitas hidup pasien thalasemia berhubungan dengan kadar feritin, komplikasi kelebihan zat besi, dan penghasilan keluarga. Penelitian yang berkaitan dengan kualitas hidup anak thalasemia di Indonesia sudah pernah dilakukan di Semarang oleh Bulan (2009), menemukan beberapa faktor yang mempengaruhi kualitas

hidup anak thalasemia diantaranya adalah kadar Hb, jenis kelasi besi dan kadar ferritin dalam darah.

Berdasarkan penurunan kadar ferritin setelah menggunakan obat kelasi besi, sampel dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu:

1. Kelompok A yaitu kelompok pasien pengguna Ferriprox (Deferiprone) yang menunjukkan penurunan kadar ferritin dengan baik, sebanyak 2 pasien atau 8,70%.
2. Kelompok B yaitu kelompok pasien pengguna Ferriprox (Deferiprone) yang menunjukkan penurunan kadar ferritin di 3 bulan pertama tapi kembali naik di 3 bulan kedua, sebanyak 4 pasien atau 17,40%
3. Kelompok C yaitu kelompok pasien pengguna Ferriprox (Deferiprone) yang tidak menunjukkan penurunan kadar ferritin, sebanyak 17 pasien atau 73,90%.
4. Kelompok D yaitu kelompok pasien pengguna Exjade (Deferasirox) yang menunjukkan penurunan kadar ferritin dengan baik.
5. Kelompok E yaitu kelompok pasien pengguna Exjade (Deferasirox) yang menunjukkan penurunan kadar ferritin di 3 bulan pertama tapi kembali naik di 3 bulan kedua.
6. Kelompok F yaitu kelompok pasien pengguna Exjade (Deferasirox) yang tidak menunjukkan penurunan kadar ferritin.

Tabel 1
Data Pasien Pengguna Obat Ferriprox (Deferiprone) kelompok A

No	Nama Pasien / No. Medrec	Jenis Obat Kelasi Besi	Dosis Obat	Kadar Ferritin Awal	Kadar Ferritin 3 Bulan Pertama	Kadar Ferritin 3 Bulan Kedua	Kadar Ferritin 3 Bulan Selanjutnya
A	B	E	F	G	H	I	J
1.	Vira	Ferri Prox	3x2 tab	7967	6948	6742	5501
2.	Shelly	Ferri Prox	3x2 tab	2920	2192	1825	1262

Tabel 2
Data Pasien Pengguna Obat Ferriprox (Deferiprone) Kelompok B

No	Nama Pasien / No. Medrec	Jenis Obat Kelasi Besi	Dosis Obat	Kadar Ferritin awal	Kadar Ferritin 3 Bulan Pertama	Kadar Ferritin 3 Bulan Kedua	Kadar Ferritin 3 Bulan Selanjutnya
A	B	E	F	G	H	I	J
1.	M. Nabil	Ferri prox	3x2 tab	2234	2050	3310	2059
2.	Nur Afni Okta vin	Ferri prox	3x2 tab	4704	2285	3921	3510

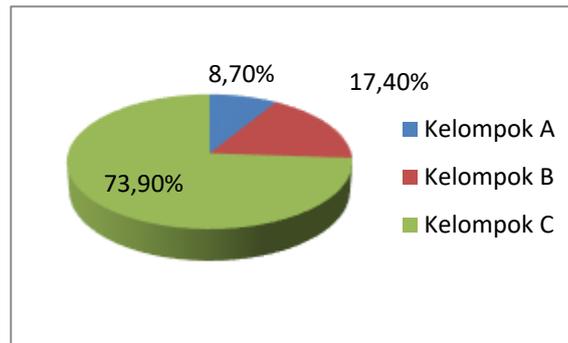
3.	Nizam Alfarizi	Ferriprox	3x1 tab	1946	948	1718	1680
4.	Yuda M Zaemali	Ferriprox	3x2 tab	4543	1468	2005	1708

Tabel 3
Data Pasien Pengguna Obat Ferriprox (Deferiprone) Kelompok C

No	Nama Pasien / No. Medrec	Jenis Obat Kelasi Besi	Dosis Obat	Kadar Ferritin Awal	Kadar Ferritin 3 Bulan Pertama	Kadar Ferritin 3 Bulan Kedua	Kadar Ferritin 3 Bulan Selanjutnya
A	B	E	F	G	H	I	J
1.	Haidar Mahasin	Ferriprox	3x1 cth	2829	5168	4007	4126
2.	M. Dzikri	Ferriprox	3x1 tab	2752	6339	2049	3873
3.	Novi Yanti	Ferriprox	3x2 tab	1934	2009	2657	3079
4.	Iryad Firmn Syah	Ferriprox	3x2 tab	3419	3876	4421	6467
5.	Vera Olivia	Ferriprox	3x2 tab	1330	1330	1486	1773
6.	Rizky Nur Fajar	Ferriprox	3x1 tab	1441	1972	1141	1427
7.	Reyhan Rizky	Ferriprox	3x2 tab	2412	2577	3257	3878
8.	Risky Wahyuni	Ferriprox	3x2 tab	3874	3801	3098	3627
9.	Ratna Sumiar	Ferriprox	3x2 tab	1949	1960	2164	3264
10.	Rania Aqila	Ferriprox	3x2 cth	1601	1794	2226	2491
11.	Rafa R	Ferriprox	3x1 tab	3457	4955	7129	4031
12.	Rizqy Langit	Ferriprox	3x2 tab	1264	1261	5097	802
13.	Rafif	Ferriprox	3x2 tab	1358	1226	1314	1369
14.	Stephani	Ferriprox	3x1 cth	7719	8040	7012	8035
15.	Syifa Nadira	Ferriprox	3x1 cth	5362	7590	4953	5295
16.	Febriansyah	Ferriprox	3x1 tab	3791	3739	3178	3463
17.	Fahri	Ferriprox	3x2 tab	2148	2857	3265	3630

Diagram lingkaran untuk hasil pengamatan kadar ferritin pada pasien pengguna obat Ferriprox (Deferiprone) adalah sebagai berikut:

Diagram 1
Data Pasien Thalasemia Anak Pengguna Ferriprox (Deferiprone)



Tabel 4
Data Pasien Pengguna Obat Exjade (Deferasirox) Kelompok D

No	Nama Pasien / No. Medrec	Jenis Obat Kelasi Besi	Dosis Obat	Kadar Ferritin Awal	Kadar Ferritin 3 Bulan Pertama	Kadar Ferritin 3 Bulan Kedua	Kadar Ferritin 3 Bulan Selanjutnya
A	B	E	F	G	H	I	J
1.	M. Imdad D	Exjade	1x2 tab	7592	5816	5722	5678
2.	Alya Ramdhani	Exjade	1x1 tab	1985	1760	1511	1500
3.	Alif Falih	Exjade	1x1 tab	4206	2678	1340	1210

Tabel 5
Data Pasien Pengguna Obat Exjade (Deferasirox) Kelompok E

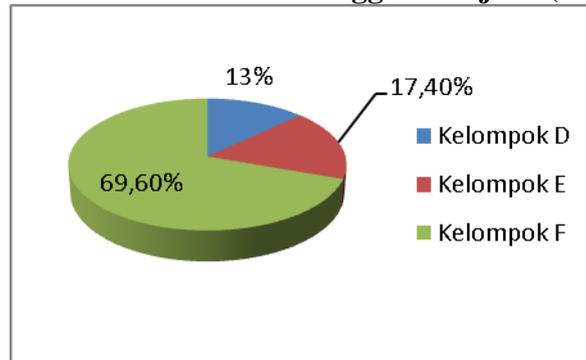
No	Nama Pasien / No. Medrec	Jenis Obat Kelasi Besi	Dosis Obat	Kadar Ferritin awal	Kadar Ferritin 3 Bulan Pertama	Kadar Ferritin 3 Bulan Kedua	Kadar Ferritin 3 Bulan Selanjutnya
A	B	E	F	G	H	I	J
1.	Dinda Afifah	Exjade	1x2 tab	1655	889	2355	878
2.	M. Fardan	Exjade	1x2 tab	1466	1369	2081	1337,92
3.	M. Rizky	Exjade	1x2 tab	1354	1235	1635	1383
4.	Mawar Wulansari	Exjade	1x2 tab	3402	3234	4117	3907

Tabel 6
Data Pasien Pengguna Obat Exjade (Deferasirox) Kelompok F

No	Nama Pasien / No. Medrec	Jenis Obat Kelasi Besi	Dosis Obat	Kadar Ferritin awal	Kadar Ferritin 3 Bulan Pertama	Kadar Ferritin 3 Bulan Ke dua	Kadar Ferritin 3 Bulan Selanjutnya
A	B	E	F	G	H	I	J
1.	Al Rizky	Exjade	1x2 tab	1238	1732	1861	2039
2.	Aida	Exjade	1x2 tab	5509	8575	7983	8140
3.	Andres J	Exjade	1x2 tab	6995	9701	8717	8819
4.	Arikan Zul	Exjade	1x2 tab	5027	6625	5114	4846
5.	Aftar	Exjade	1x1 tab	1305	1333	1429	1528
6.	Ardan	Exjade	1x2 tab	1322	1322	1365	2145
7.	Bang Kit	Exjade	1x2 tab	1840	2556	3242	3652
8.	Candy	Exjade	1x2 tab	5585	5741	5673	8998
9.	Daffa Sigit	Exjade	1x2 tab	39778	4644	11921	5125
10.	M. Adri An	Exjade	1x1 tab	1621	2205	2808	3228
11.	M. Fahry	Exjade	1x2 tab	1400	1873	2005	2030
12.	M. Azka T	Exjade	1x2 tab	2705,98	2572,48	3806	4129
13.	M. Azka Q	Exjade	1x2 tab	2559	2951	1965	3221
14.	Maureen	Exjade	1x1 tab	8980	8836	9760	9034
15.	M. Fahmi	Exjade	1x2 tab	4932	4984	3766	6691
16.	M. Fahmi Kaisan	Exjade	1x2 tab	1932	2984	3766	6691

Diagram lingkaran untuk hasil pengamatan kadar ferritin pada pasien pengguna obat Exjade (Deferasirox) adalah sebagai berikut:

Diagram 2
Data Pasien Thalasemia Anak Pengguna Exjade (Deferasirox)



Ketiga kelompok diatas adalah:

1. Kelompok D adalah kelompok pasien pengguna Exjade (Deferasirox) yang menunjukkan penurunan kadar ferritin dengan baik sebanyak 3 pasien atau 13%.
2. Kelompok E adalah kelompok pasien pengguna Exjade (Deferasirox) yang menunjukkan penurunan kadar ferritin di 3 bulan pertama tapi kembali naik di 3 bulan kedua sebanyak 4 pasien atau 17,40%.
3. Kelompok F adalah kelompok pasien pengguna Exjade (Deferasirox) yang tidak menunjukkan penurunan kadar ferritin sebanyak 16 pasien atau 69,60%

Obat kelasi besi yang ada di RSUD 45 Kuningan ada 3 macam, yaitu Ferriprox (Deferiprone), Exjade (Deferasirox) dan Desferal (Deferoxamine), pada penelitian ini pengamatan hanya dilakukan pada pasien Thalasemia anak yang menggunakan obat kelasi besi Ferriprox (Deferiprone) dan Exjade (Deferasirox). Penggunaan kelasi besi desferal (Deferoxamine) tidak rutin digunakan setiap hari, hanya diberikan pada pasien Thalasemia dengan kadar ferritin lebih dari 10.000 mcg/L dengan cara disuntikkan. Dosis pemberian Desferal adalah 40 mg/ kg/ hari selama 5 hingga 7 hari setiap minggunya. Desferal bekerja dengan mengikat zat besi dan mengubahnya menjadi ferrioxamine yang merupakan kompleks stabil sehingga akan mudah dikeluarkan oleh ginjal. Deferoxamine dimetabolisme di enzim plasma dan beberapa diekskresikan ke tinja dan urin.

Standar Prosedur Operasional (SPO) di Klinik Thalasemia RSUD 45 Kuningan untuk pasien thalasemia anak yang pertama adalah pemeriksaan Hemoglobin (Hb) karena pasien Thalasemia yang cenderung anemis, terapi selanjutnya adalah transfusi darah yang dilakukan minimal satu bulan sekali tergantung kondisi Hemoglobin (Hb) pasien. Obat kelasi besi diberikan setelah pasien 5 kali mendapatkan transfusi darah, kemudian selanjutnya rutin diberikan setiap 1 bulan sekali. Selain pemberian obat kelasi besi yaitu Ferriprox (Deferiprone) atau Exjade (Deferasirox) biasanya diberikan juga vitamin E dan asam folat. Sementara obat injeksi yaitu Desferal (Deferoxamine) hanya diberikan pada pasien yang kadar ferritinnya mencapai 10.000 mcg/ L untuk mencegah keracunan zat besi secara cepat.

Berdasarkan hasil wawancara dengan keluarga pasien, diperoleh informasi mengapa sebagian besar pasien tidak mengalami penurunan ferritin atau bahkan cenderung meningkat

1. Kepatuhan dan pengetahuan pasien dalam meminum obat, dari 46 pasien yang dijadikan sampel, 8 orang menyatakan enggan minum obat kelasi besi karena efek samping obat yang bisa menyebabkan mual dan pusing. 5 orang pasien merasa pengobatan cukup dengan transfusi darah, 5 pasien lainnya menyatakan obat kelasi besi hanya diminum saat mereka merasa lemas. Ketidaktahuan pasien terhadap pentingnya minum obat kelasi besi menjadi salah satu penyebab tidak tercapainya tujuan pengobatan.
2. Tidak adanya dukungan dan motivasi keluarga, selain pengetahuan tentang pentingnya minum obat kelasi besi, pasien Thalasemia juga membutuhkan perhatian dan dukungan dari keluarga dan lingkungan untuk bisa minum obat dengan teratur. Peran orang tua sangat dibutuhkan, terutama karena usia mereka yang masih kecil sehingga orang tua yang harus mengingatkan pada jam jam minum obat.
3. Ketersediaan obat yang terbatas, yaitu jumlah persediaan obat kelasi besi yang tidak sebanding dengan jumlah pasien Thalasemia seringkali menjadi penyebab pasien tidak bisa mendapatkan obat untuk dikonsumsi, terkadang pasien mengurangi sendiri dosis obat yang diminum supaya jika obat di rumah sakit habis mereka masih bisa meminumnya meskipun tidak sesuai dosis yang dianjurkan dokter. Mahalnya harga obat membuat mereka tidak mampu untuk membeli obat sendiri saat obat tidak tersedia di rumah sakit.
4. Aturan penyelenggara kesehatan/ BPJS yaitu harus menyertakan surat protokol terapi setiap mengambil obat ke apotek seringkali menjadi penyebab mereka tidak bisa mendapatkan obat yang dibutuhkan jika tidak menyertakan protokol terapi tersebut. Protokol terapi adalah surat bukti Pengobatan awal dari rumah sakit faskes 3, umumnya pasien RSUD 45 Kuningan mendapatkan surat protokol terapi dari dokter spesialis hematologi anak di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta atau RS Hasan Sadikin Bandung.

Dari analisa data terlihat bahwa kelompok A dan kelompok D berhasil mengalami penurunan ferritin dengan baik karena mereka rutin minum obat kelasi besi, kelompok B dan kelompok E mengalami penurunan ferritin di 3 bulan pertama tetapi kembali naik di 3 bulan selanjutnya meskipun sebagian besar menyatakan rutin minum obat, sedangkan kelompok C dan kelompok F sama sekali tidak mengalami penurunan ferritin bahkan cenderung naik, karena mereka tidak rutin minum obat kelasi besi dengan berbagai alasan.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil pengamatan di Klinik Thalasemia RSUD 45 Kuningan, diperoleh kesimpulan bahwa kadar ferritin pada pasien Thalasemia anak setelah mendapatkan obat kelasi besi pada 46 pasien yang dijadikan sampel dapat dibagi dalam 6 kelompok, yaitu:

1. Kelompok A yaitu kelompok pasien pengguna Ferriprox (Deferiprone) yang menunjukkan penurunan kadar ferritin dengan baik, sebanyak 2 pasien.
2. Kelompok B yaitu kelompok pasien pengguna Ferriprox (Deferiprone) yang menunjukkan penurunan kadar ferritin di 3 bulan pertama tapi kembali naik di 3 bulan kedua, sebanyak 4 pasien.
3. Kelompok C yaitu kelompok pasien pengguna Ferriprox (Deferiprone) yang tidak menunjukkan penurunan kadar ferritin, sebanyak 17 pasien.
4. Kelompok D yaitu kelompok pasien pengguna Exjade (Deferasirox) yang menunjukkan penurunan kadar ferritin dengan baik sebanyak 3 pasien.
5. Kelompok E yaitu kelompok pasien pengguna Exjade (Deferasirox) yang menunjukkan penurunan kadar ferritin di 3 bulan pertama tapi kembali naik di 3 bulan kedua sebanyak 4 pasien.
6. Kelompok F yaitu kelompok pasien pengguna Exjade (Deferasirox) yang tidak menunjukkan penurunan kadar ferritin sebanyak 16 pasien.

BIBLIOGRAFI

- Bulan, S (2009), *Faktor-faktor yang berhubungan dengan kualitas hidup anak thalasemia beta mayor*, diperoleh dari http://eprint.undip.ac.id/247/Sandra_Bulan.pdf
- Dahlui, M., Hishamsah, M.I., Rahman, A., & Aljunid, S.M. (2009) *Quality of life in transfusin dependent thalasemia patients on desferrioxamine treatment*, Singapore Med J, 50 (8), 794-799. Diperoleh dari <http://smj.sma.org.sg/5008/5008a8.pdf>
- Mandleco, B. L., & Potts, N. L. (2007). *Pediatric nursing: Caring for children and their families*. Thomson Delmar Learning.
- Rahayu, I. (2012). dkk. 2012. *Panduan Lengkap Ayam*. Penerbit. Penebar Swadaya, Jakarta.
- Sastroasmoro, S., & Ismael, S. (2010). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis* Ed. 3 Cet. 2. Jakarta: Sagung Seto.
- Subandi, E. (2017). Pengaruh Senam Diabetes Perhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Di Upt Puskesmas Mundu Kabupaten Cirebon Tahun 2017. *Syntax Literate; Jurnal Ilmiah Indonesia*, 2(7), 53–68.
- Susanto, S., & Suryadi, D. (2010). *Pengantar data mining: mengagali pengetahuan dari bongkahan data*. Penerbit Andi.
- Swayze, J. S., Hoffman, D. B., Stefanchik, D., Goldin, M. A., & Nobis, R. H. (2003, March 11). *Anastomosis device having improved tissue presentation*. Google Patents.
- WHO. (201), *The global burden of disease up date*. Diperoleh dari www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf