

HUBUNGAN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR) TERHADAP INFEKSI DENGUE ANAK DI INSTALASI RAWAT INAP ANAK RSUD RA BASOENI KABUPATEN MOJOKERTO

Gina Noor Djalilah¹, Afiq Pradipa Diwangkara², Nabil Salim Ambar³, Edim Hartati⁴

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

ABSTRAK

Infeksi dengue adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue melalui vektor nyamuk *Aedes*. Infeksi dengue bisa ditegakkan dengan menggunakan NS1 dan serologi IgG dan IgM anti dengue bagi fasilitas kesehatan yang menyediakan. Namun, bisa digantikan dengan pemeriksaan darah lengkap seperti trombosit, hematokrit, leukosit. Hasil NLR juga dapat digunakan sebagai pendukung diagnosis pada infeksi dengue. Mengetahui karakteristik pasien dan hubungan nilai NLR pada pasien anak dengan simptomatik infeksi virus dengue di Instalasi Rawat Inap RSUD RA Basoeni Mojokerto desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan metode *cross sectional* dan menggunakan teknik *total sampling*, yaitu mengambil seluruh data rekam medis pasien anak infeksi dengue di RSUD RA Basoeni Kabupaten Mojokerto periode Januari 2019 – Desember 2020. Penelitian diuji dengan *Independent T-test*. penelitian ini didapatkan sampel berjumlah 80 pasien. Usia terbanyak adalah 1-5 tahun, jenis kelamin terbanyak yaitu perempuan, status gizi baik. Trombositopenia DD terbanyak < 150.000 dan DBD < 100.000. HCT pada DD normal dan DBD terdapat peningkatan >20%. Nilai NLR pada DD dan DBD terbanyak 0,55 – 1,75. Hasil uji *Independen T-test* adalah 0,141 ($p > 0,05$). Didapatkan tidak ada hubungan antara nilai NLR terhadap infeksi dengue pada anak di RSUD RA Basoeni Kabupaten Mojokerto.

Kata kunci: Infeksi dengue, NLR

ABSTRACT

Dengue infection is a disease caused by the dengue virus through the Aedes mosquito vector. Dengue infection can be established using NS1 and anti-dengue IgG and IgM serology for health facilities that provide it. However, it can be replaced with a complete blood count such as platelets, hematocrit, leukocytes. NLR results can also be used to support the diagnosis of dengue infection. To determine patient characteristics and the relationship between NLR values in pediatric patients with symptomatic dengue virus infection at the Inpatient Installation of RSUD RA Basoeni Mojokerto The design of this study was an analytical observational cross sectional method and used a total sampling technique, which took all of the patient's medical record data. children with dengue infection in RSUD RA Basoeni, Mojokerto Regency for the period January 2019 – December 2020. The study was tested using the Independent T-test. This study obtained a sample of 80 patients. The most age is 1-5 years, the most gender is female, good nutritional status. The most thrombocytopenia DD <150,000 and DHF <100,000. HCT in normal DD and DHF there is an increase of >20%. The highest NLR values for DD and DHF are 0.55 – 1.75. The result of the

Independent T-test was 0.141 ($p>0.05$). There was no relationship between NLR values and dengue infection in children at RA Basoeni Hospital, Mojokerto Regency.

Keywords: Dengue infection, NLR

PENDAHULUAN

Infeksi dengue adalah penyakit yang disebabkan oleh virus yang tergolong dalam famili *Flaviviridae* yang disebarkan oleh nyamuk *Aedes (Stegomyia)*¹. Infeksi dengue memiliki 4 serotipe yaitu virus dengue 1, 2, 3, dan 4. Infeksi dengue ditemukan di daerah tropis dan subtropis di seluruh dunia, terutama di daerah perkotaan dan semi perkotaan (WHO, 2011 ; CDC, 2019).

Data WHO tahun 2019 angka kejadian infeksi dengue menunjukkan angka sebesar 4,2 juta jiwa. Kejadian infeksi dengue di Indonesia pada tahun 2018 berjumlah 65.602 jiwa dan tahun 2020 meningkat menjadi 95.893 jiwa (Kemenkes; 2019; Kemenkes, 2020; WHO, 2020)

Infeksi dengue dalam perjalanannya memiliki 3 fase, yaitu fase demam, fase kritis, dan fase perbaikan. Pertama fase demam ditandai dengan demam tinggi lebih dari 40° selama 2 – 7 hari dengan disertai gejala lain seperti wajah merah, eritema kulit, mialgia, atalgia, nyeri mata pada bagian orbital, fotofobia, sakit kepala, mual, muntah, anoreksia dan sakit tenggorokan (Kalayanarooj, 2011; WHO, 2012; Anastasia, 2018).

Pada saat transisi adalah perubahan fase demam menjadi tidak demam. Pasien yang tidak mengalami peningkatan permeabilitas kapiler, maka tidak akan mengalami fase kritis. Sedangkan pasien dengan demam yang mulai turun namun mengalami

peningkatan permeabilitas kapiler bisa menjadi tanda terjadinya kebocoran plasma. Pada fase kritis pasien mengalami penurunan suhu sekitar $37,5^{\circ}\text{C}$ - 38°C atau kurang dan tetap pada suhu ini biasanya pada hari ke 3 – 8 sakit dan masyarakat banyak mengira penurunan suhu berarti sudah sembuh dari penyakit. Pada leukopenia progresif diikuti dengan penurunan trombosit yang cepat biasanya mendahului kebocoran plasma. Tanda tambahan lainnya yaitu meningkatnya angka hematokrit. Kebocoran plasma biasanya berlangsung selama 24 – 48 jam. Terjadinya peningkatan tekanan darah dan denyut nadi, diakibatkan oleh hematokrit yang meningkat. Untuk mengurangi keparahan kebocoran plasma yaitu dengan memberikan cairan intravena dini. Efusi pleura dan asites biasanya terdeteksi setelah melakukan terapi cairan (WHO, 2012; Soegijanto, 2013; Rahmawati, 2017).

Fase terakhir yaitu fase penyembuhan. Pasien dapat bertahan pada fase kritis dalam jangka waktu 24 – 48 jam dan mengembelikan cairan kompartemen ekstravaskuler dalam 48 – 72 jam. Pada fase ini nafsu makan mulai membaik, gejala gastrointestinal berkurang, dan status hemodinamik stabil (WHO, 2012; Sukohar, 2014).

Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) merupakan biomarker untuk mendeteksi adanya inflamasi sistemik. NLR dapat diperoleh dari perbandingan angka absolut neutrofil dan angka absolut limfosit. Neutrofil dan limfosit adalah 80% dari leukosit yang aktif merespon terjadinya inflamasi dan infeksi, sehingga kejadian tersebut bisa digambarkan melalui kedua proporsi untuk melihat respon imun (Athira *et al.* 2018; Yuntoharjo, Arkhaesi, dan Hardian. 2018).

Pemeriksaan NLR tidak hanya untuk memeriksa atau mendeteksi adanya infeksi dengue. Yang *et al* (2020) di dalam penelitian mereka menyatakan bahwa NLR dapat digunakan untuk mendeteksi parah atau tidaknya penderita covid-19. Argasih (2020) penelitian ini menggunakan NLR untuk melihat prognosis pada penderita kanker payudara. NLR juga dapat digunakan untuk mendeteksi terjadinya Infeksi Saluran Kemih (ISK) (Sinaga, 2018).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Penelitian dilaksanakan di RSUD RA Basoeni Kabupaten Mojokerto periode Januari 2019 – Desember 2020. Pengambilan data dilakukan secara total sampling dari data rekam medis pasien anak infeksi dengue. Kriteria inklusi pada penelitian adalah anak usia 2 bulan – 18 tahun dan pasien infeksi dengue dengan pemeriksaan darah lengkap. Kriteria eksklusi pada penelitian adalah data rekam medis tidak lengkap.

Kriteria variabel bebas terdiri dari demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), usia, jenis kelamin, trombosit, HCT, dan status gizi. Kriteria variabel terdistribusi adalah hasil laboratorium NLR. Pada penelitian ini data infeksi dengue diuji dengan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan hasil berdistribusi normal. Kemudian data dilakukan pengujian hipotesis parametrik dengan menggunakan *Independent T-test*.

HASIL

Gambaran demografi infeksi dengue berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, dan Status Gizi

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD RA Basoeni Kabupaten Mojokerto dengan menggunakan data rekam medis pada pasien anak dengan total 80 rekam medik yang memenuhi karakteristik inklusi dan eksklusi. Data pertama pada tabel 1,2 dan 3 adalah gambaran demografi infeksi dengue berdasarkan usia, jenis kelamin, dan status gizi.

Tabel 1. Distribusi frekuensi DD dan DBD berdasarkan usia

Rentang usia	DD (n (%))	DBD (n(%))	Total (n(%))
< 1 tahun	0 (0)	0 (0)	0
1-5 tahun	19 (46,3)	15 (38,5)	34 (42,5%)
6-10 tahun	18 (43,9)	14 (35,9)	32 (40%)
11-15 tahun	4 (9,8)	10 (25,6)	14 (17,5%)
16-17 tahun	0 (0)	0 (0)	0
total	41	39	80 (100%)

Tabel 2 Distribusi frekuensi DD dan DBD berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	DD (n (%))	DBD (n (%))	Total (n(%))
Laki-laki	17 (41,5)	20 (51,3)	37 (46,25%)
Perempuan	24 (58,5)	19 (48,7)	43 (53,75%)
Total	41	39	80 (100%)

Tabel 3. Distribusi frekuensi DD dan DBD berdasarkan status gizi

Gizi	DD (n (%))	DBD (n (%))
< -3 SD	0 (0)	0 (0)
-3 s/d - 2 SD	1 (2,4)	0(0)
-2 s/d + 2 SD	40 (97,6)	39(100)
> + 2 SD	0 (0)	7 (0)

Data pasien DD pada penelitian ini didapatkan rentang usia terbanyak adalah 1-5 tahun yaitu 19 pasien (46,3%). Jenis kelamin terbanyak pasien DD pada penelitian ini adalah perempuan dengan jumlah 24 pasien (58,5%). Sebanyak 40 pasien DD (97,6%) pada penelitian ini memiliki status gizi baik.

Pada penelitian ini, pasien DBD didapatkan terbanyak pada rentang usia 1-5 tahun yaitu sebanyak 15 pasien (38,5%). Jenis kelamin terbanyak pasien DBD pada penelitian ini adalah laki-laki dengan jumlah 20 pasien (51,3%). Sebanyak 39 pasien DBD (100%) pada penelitian ini memiliki status gizi baik.

Gambaran Pemeriksaan Hematologis Trombosit, Hct, dan NLR.

Tabel 4. Pemeriksaan Hematologi Infeksi dengue

Karakteristik		DD (n (%))		DBD(n (%))	
1	Trombositopenia	< 150000	41 (100)	<150000	1 (2,6)
		<100000	0 (0)	<100000	38 (97,4)
		Normal	41 (100)	Normal	0 (0)
2	Peningkatan HCT	>10%	0 (0)	>10%	15 (38,5)
		≥ 20%	0 (0)	≥ 20%	24 (61,5)
		≤ 0,55	0 (0)	≤ 0,55	1 (2,6)
3	NLR	0,55-1,75	23 (56,1)	0,55-1,75	30 (76,9)
		≥1,75	18 (43,9)	≥1,75	8 (20,5)

Data hasil pemeriksaan hematologi pada pasien DD didapatkan hasil trombositopenia < 150000 berjumlah 41 pasien (100%). Hasil HCT dari dua kali pemeriksaan darah tidak didapatkan peningkatan lebih dari 10% (normal) 41 pasien normal (100%). Sebanyak 23 pasien (56,1%) didapatkan hasil NLR ≤ 1,75 .

Selanjutnya, penderita DBD didapatkan hasil trombosit <100.000 sejumlah 38 pasien (97,4%). Pasien DBD pada pemeriksaan HCT hasilnya normal dengan jumlah 0 pasien (0%), peningkatan HCT 10% didapatkan 15 pasien (38,5%) dan peningkatan HCT 20% didapatkan 24 pasien (61,5%). Pemeriksaan NLR pada DBD didapatkan hasil 38 pasien (97,4%) dengan nilai 0,55 – 1,75.

Pada penelitian ini didapatkan 41 pasien DD, didapatkan 0 pasien dengan nilai NLR $\leq 0,55$, selanjutnya didapatkan 23 (56,1%) pasien yang mempunyai NLR 0,55-1,75, dan 18 (43,9%) pasien dengan NLR $\geq 1,75$. Selanjutnya pada DBD terdapat sejumlah 39 pasien dengan didapatkan 1 (2,6%) pasien dengan NLR $\leq 0,55$, kemudian terdapat 30 (76,9%) pasien dengan NLR 0,55-1,75, dan 8 (20,5%) pasien dengan NLR $\geq 1,75$

Hubungan NLR terhadap Infeksi Dengue

Tabel 5. Hubungan NLR terhadap Infeksi dengue

Diagnosis	NLR					Nilai p
	Mean	SD	Min	Max	Median	
DD	1,16	0,32	0,58	1,69	1,20	0,141
DBD	1,29	0,34	0,51	1,74	1,30	

Data pasien DD pada penelitian ini, didapatkan NLR dengan *mean* 2,15, *standard deviation* 1,47, nilai *minimum* 0,40, nilai *maximum* 7,57, dan *mean* 1,63. Selanjutnya pada pasien DBD didapatkan NLR dengan *mean* 1,70, *standard deviation* 1,10, nilai *minimum* 0,51, nilai *maximum* 5,80, dan *mean* 1,43.

Uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* ditemukan bahwa data terdistribusi normal. Selanjutnya, hubungan antara NLR dan infeksi dengue dianalisis dengan menggunakan uji *Independent T- test*. Pada penelitian ini didapatkan hubungan tidak bermakna secara statistik antara NLR terhadap infeksi dengue pada anak ($p= 0,141$).

PEMBAHASAN

Penelitian pada pasien DD didapatkan jumlah usia terbanyak terdapat pada rentan usia 1 – 5 tahun, yaitu 19 pasien (46,3%) namun pada penelitian ini tidak ada pasien dengan usia < 1 tahun dan 16 – 17 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Athira *et al* (2018) didapatkan rerata usia terbanyak terdapat pada usia 1 – 5 tahun dan 11 – 14 tahun. Kemudian pada pasien DBD didapatkan jumlah usia terbanyak terdapat pada rentan 1 – 5 tahun yaitu 15 pasien (38,5%) , tetapi pada penelitian ini usia < 1 tahun tidak terdapat ada pasien. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nisa , Notoatmojo, dan Rohmani (2013) rentan usia terbanyak terdapat pada usia 1 – 3 tahun.

Pada jenis kelamin pasien DD didapatkan jumlah terbanyak pada perempuan yaitu 24 pasien (58,5%). Pada penelitian Athira *et al* (2018) jenis kelamin dengan jumlah terbanyak terdapat pada perempuan. Selanjutnya pada DBD jumlah jenis kelamin terbanyak terdapat pada laki-laki dengan jumlah 20 pasien (51,3%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Nusa *et al* (2015) didapatkan jumlah jenis kelamin terbanyak pada laki-laki (Nusa *et al.*, 2015; Athira *et al.*, 2018).

Demografi berikutnya yaitu status gizi. Penelitian ini didapatkan gizi yang baik (-2 s/d $+2$ SD) terdapat pada DD dengan jumlah 40 (97,6%) pasien dan DBD dengan jumlah 39 pasien (100%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Yuntoharjo *et al* (2018) yaitu didapatkan gizi baik pada penderita DD dan DBD (Yuntoharjo, Arkhaesi dan Hardian, 2018).

Pemeriksaan hematologis pada penelitian terdiri dari trombosit, HCT, dan NLR. Pertama yaitu pasien yang mengalami trombositopenia. Pada pengambilan data DD yang mengalami trombositopenia dengan hasil <150.000 berjumlah 41 pasien (100%) dan DBD yang mengalami trombositopenia <100000 berjumlah 38 pasien (97,4%) dan <150000 berjumlah 1 pasien (2,6%). Pada hasil penelitian sesuai dengan keilmuan dari WHO 2012 dimana pada pasien infeksi dengue mengalami penurunan trombosit yaitu <150000 untuk DD dan <10000 untuk DBD (WHO, 2012).

Selanjutnya pada pemeriksaan HCT pasien infeksi dengue. Pada penelitian didapatkan HCT yang normal pada pasien Demam Dengue. Pada pasien Demam Berdarah Dengue didapatkan peningkatan HCT $\geq 20\%$ berjumlah 24 pasien (61,5%). Gambaran klinis yang membedakan antara DD dan DBD adalah terjadinya peningkatan haematokrit sebesar 20% pada kasus DBD. Pengambilan data HCT diambil pada data hari ke 2-3 masa rawat inap. Peningkatan HCT yang terjadi pada DBD merupakan sesuai dengan keilmuan dari WHO 2012 dan didukung dengan penelitian dari Kularatne *et.al.*, bahwa pada pasien DBD mengalami peningkatan hematokrit dibanding dengan pasien DD (WHO, 2012; Kularatne *et al.*, 2015).

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang tidak signifikan secara statistik antara nilai NLR terhadap infeksi dengue dengan nilai $p = 0,141$ ($p > 0,05$). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Athira *et al.* (2018), Yuntoharjo, Arkhaesi, dan Hardian (2018), dan Hartawan (2019).

Pada penelitian ini didapatkan beberapa keterbatasan yaitu sampel yang memenuhi kelengkapan data NLR sejumlah 80 sampel. Kemudian data yang memenuhi kriteria NLR sesuai definisi operasional infeksi dengue hanya 54 sampel. Selanjutnya kriteria diagnosis infeksi dengue tidak berdasarkan diagnosis pada serologin NS1 atau IgG, IgM anti dengue, tapi berdasarkan diagnosis DPJP yang terekap pada di data Rekam Medis. Hal ini karena tidak adanya data serologis.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

1. Pada gambaran demografi penelitian ini didapatkan usia terbanyak yaitu 1- 5 tahun. Kemudian jenis kelamin terbanyak pada DD adalah perempuan dan DBD adalah laki-laki. Kemudian status gizi pada infeksi dengue terbanyak adalah gizi baik. Selanjutnya pada gambaran hematologis didapatkan trombosit terbanyak pada DD adalah < 150.000 dan DBD < 100.000 . Kemudian pemeriksaan HCT pada DD didapatkan hasil normal dan DBD terbanyak pada rentan $\geq 20\%$. Selanjutnya pemeriksaan NLR didapatkan nilai terbanyak pada infeksi dengue adalah 0,55-1,75.
2. Hasil peneltian ini tidak ada hubungan antara nilai NLR terhadap infeksi dengue pada anak di RSUD RA Basoeni Kabupaten Mojokerto

Saran

1. Diperlukan alat skrining yang mendukung untuk penegakan diagnosis, seperti NS1 atau IgG IgM dengue.
2. Diperlukan sampel yang besar agar mendapat hasil yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

Anastasia, H. (2018) 'Diagnosis Klinis Demam Berdarah Dengue di Tiga Kabupaten / Kota , Sulawesi Tengah Tahun 2015-2016 Clinical Diagnosis of Dengue Hemorrhagic Fever in Three Districts / City , Central Sulawesi , 2015-2016', *Jurnal Vektor Penyakit*, 12(2), pp. 77–86.

Argasih,Sartika. 2020. Hubungan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dan CA 15-3 dalam Monitoring Prognosis Penderita Kanker Payudara. Fakultas Biologi Universitas Nasional Jakarta

Athira, P. P. *et al.* (2018) 'A retrospective study of paediatric dengue cases in a tertiary care hospital in southern India', *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 12(7), pp. SC01–SC06. doi: 10.7860/JCDR/2018/34710.11756.

Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2019). 'Dengue': CDC. Available at : <https://www.cdc.gov/dengue/index.html>

Hartawan, Gama.D.Y, Budi, Mulyono, dan Umi Intansari S. 2019. Nilai Prediksi Rasio Netrofil-Limfosit (RNL) dalam Diagnosis Infeksi Dengue. Yogyakarta. Universitas Gajah Mada.

Kalayanarooj, S. (2011) 'Clinical Manifestations and Management of Dengue/DHF/DSS', *Tropical Medicine and Health*, 39(4), pp. 83–87. doi: 10.2149/tmh.2011-S10.

Kementrian Kesehatan RI. 2019. *Profil Kesehatan Indonesia 2017*. Jakarta: Kemenkes RI.

Kementerian Kesehatan RI (2020) 'Data Kasus Terbaru DBD di Indonesia', Jakarta. Kemenkes. Available at: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20201203/2335899/data-kasus-terbaru-dbd-indonesia/>

Kularatne, S. A. M. *et al.* (2015) 'Trends of fluid requirement in dengue fever and dengue haemorrhagic fever: a single centre experience in Sri Lanka', pp. 4–9. doi: 10.1186/s13104-015-1085-0.

Nisa, W. D., Notoatmojo, H. and Rohmani, A. (2013) 'Karakteristik Demam Berdarah Dengue pada Anak di Rumah Sakit Roemani Semarang Characteristics of Dengue Hemorrhagic Fever in Children ' s Hospital in Roemani Semarang', 1(2), pp. 93–98.

Nusa, K. C., Mantik, M. F. J. and Rampengan, N. (2015) 'Hubungan Ratio Neurtofil Dan Limfosit Pada Penderita Penyakit Infeksi Virus Dengue', *e-CliniC*, 3(1). doi: 10.35790/ecl.3.1.2015.6764.

Rahmawati, A. (2017) 'Education Method of Lectures and Discussionstoward Health Cadre Ability in Early', *Jurnal Ilmiah Pemenang*, pp. 51–56.

Sinaga, Harida P. (2018) 'Rasio Neutrofil-Limfosit Sebagai Penanda Infeksi Saluran Kemih pada Anak yang Disebabkan oleh Bakteri. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara'.

Soegijianto, Soegeng. 2013. Patogenesis Infeksi Virus Dengue. Kediri. IDAI Cabang Jawa Timur Perwakilan Jatim IV

Sukohar, 2014. Demam Berdarah Dengue (DBD). *Medula*, Volume 2, pp. 1-15.

WHO (2011) *Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*, WHO Regional Publication SEARO. Available at:<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Comprehensive+Guidelines+for+Prevention+and+Control+of+Dengue+and+Dengue+Haemorrhagic+Fever#1>

World Health Organization (WHO) (2012) *Handbook for clinical management of dengue*, Geneva: WHO. Available at:
http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=inti>

World Health Organization (WHO)(2020) *Dengue and Severe Dengue*, WHO. Available at : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

Yang, A. P. *et al.* (2020) 'The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients', *International Immunopharmacology*, 84(April), p. 106504.

doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504

Yuntoharjo, P. J. ., Arkhaesi, N. and Hardian (2018) 'Perbandingan Antara Nilai Rasio Neutrofil Limfosit (Nlcr) Pada Anak Dengan Demam Dengue Dan Demam Berdarah Dengue', *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)*, 7(2), pp. 801–812.