

ISSN: 2597-8012 JURNAL MEDIKA UDAYANA, VOL. 9 NO.9,OKTOBER, 2020

DIRECTORY OF OPEN ACCESS

Accredited
SINTA 3

Diterima:09-08-2020 Revisi:15-09-2020 Accepted: 05-10-2020

PREVALENSI DAN GAMBARAN KARAKTERISTIK ANEMIA APLASTIK DI RSUP SANGLAH DENPASAR TAHUN 2018

Erlin Purnama Muliawan¹, A. A. Ngurah Subawa², I Wayan Putu Sutirta Yasa²

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana ²SMF Patologi Klinik RSUP Sanglah Denpasar e-mail: erlinmuliawan98@gmail.com

ABSTRAK

Anemia aplastik merupakan anemia akibat terganggunya fungsi sumsum tulang belakang dalam memproduksi sel darah. Meskipun kasus penyakit ini hanya terjadi lima sampai tujuh kasus dalam satu juta penduduk per tahunnya, manifestasi anemia aplastik sangat beragam, dari kasus yang ringan, sedang, berat, hingga mengakibatkan kematian. Tujuan dilakukannya penelitian untuk mengetahui prevalensi dan gambaran karakteristik pasien anemia aplastik di RSUP Sanglah tahun 2018. Desain studi menggunakan desain deskriptif dengan metode cross-sectional. Sampel diambil dari data rekam medis pasien anemia aplastik. Data diolah dalam bentuk analisis deskriptif untuk mendapatkan karakteristik pasien anemia aplastik berdasarkan usia, jenis kelamin, manifestasi klinis, kadar hemoglobin, jumlah neutrofil, jumlah trombosit dan jumlah retikulosit. Hasil penelitian menunjukkan prevalensi pasien anemia aplastik di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2018 sebesar 15,59%. Karakteristik pasien anemia aplastik paling banyak ditemukan pada kategori usia 25-44 tahun dan 45-64 tahun (27,6%), berjenis kelamin laki-laki sejumlah 16 orang (55,2%), memiliki gejala lemas yaitu sebanyak 19 orang (65,6%), mengalami anemia derajat ringan sebanyak 12 orang (41,4%), tidak mengalami neutropenia sebanyak 13 orang (44,8%), trombopenia derajat berat sebanyak 12 orang (41,4%) dan retikulopenia derajat berat sebanyak 16 orang (55,2%). Studi ini diharapkan dapat memberikan wawasan mengenai anemia aplastik di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2018. Diperlukan studi epidemiologi dengan kelengkapan data yang lebih ditingkatkan.

Kata kunci: Anemia Aplastik, Prevalensi, Gambaran Karakteristik

ABSTRACT

Aplastic anemia is anemia caused by disruption of the spinal cord in producing blood cells. Although cases of this disease only occur in five to seven cases in one million people per year, the manifestations of anemia vary greatly, from mild, moderate, severe cases, according to the outcome of death. Therefore we need an appropriate treatment for this disease. The purpose of this study was to determine the prevalence and characteristics of patients with aplastic anemia in Sanglah Hospital in 2018. Study design uses a descriptive design with a cross-sectional method. Samples were taken from the medical records of patients with aplastic anemia. Data were processed in the form of descriptive analysis to get the characteristics of anemic patients based on age, sex, clinical manifestations, hemoglobin level, neutrophil count, platelet count and reticulocyte count. The results showed the prevalence of aplastic anemia patients in Sanglah Hospital Denpasar in 2018 amounted to 15.59%. The results showed the prevalence of aplastic anemia patients in Sanglah Hospital Denpasar in 2018 amounted to 15.59%. Characteristics of aplastic anemia patients are most prevalent in the age group of 25-44 years and 45-64 years (27.6%), males as many as 16 people (55.2%), have symptoms of weakness as many as 19 people (65.6%), experienced mild degree of anemia by 12 people (41.4%), did not experience neutropenia by 13 people (44.8%), severe thrombopenia by 12 people (41.4%) and severe degree of reticulopenia by 16 people (55.2%). This study is expected to provide an overview of the aplastic anemia at Sanglah Hospital in Denpasar in 2018. Epidemiological studies are needed with more complete data.

Keywords: Aplastic Anemia, Prevalence, Characteristics

PENDAHULUAN

Manusia adalah makhluk hidup yang memiliki fungsi biologis dalam kehidupannya. Artinya, setiap manusia membutuhkan makanan dan minuman untuk keberlangsungan hidupnya. Makanan dan minuman yang dibutuhkan adalah makanan dan minuman bergizi tinggi yang dibutuhkan oleh tubuh sehingga manusia bisa menjalankan aktivitas sehari-hari dengan sempurna. Selain itu, hal yang paling penting yang diperlukan manusia sebagai makhluk biologis adalah udara yang kaya akan oksigen. Tanpa adanya oksigen, manusia tidak akan mampu bertahan hidup, bahkan dalam hitungan detik pun.

Oksigen dalam tubuh kita, masuk melalui hidung dan menuju ke paru-paru, lalu diikat oleh hemoglobin dalam sel darah untuk selanjutnya diedarkan ke seluruh jaringan tubuh. Sel-sel yang terdapat pada jaringan tubuh menggunakan oksigen tersebut untuk keberlangsungan metabolisme tubuh. Oksigen digunakan untuk respirasi sel sehingga dapat memproduksi Adenosin Trifosfat (ATP) atau energi dengan normal^{1,2}. Jika ATP yang dihasilkan normal, seluruh fungsi sel akan berjalan dengan baik, sel darah merah akan terus mengedarkan oksigen, sel darah putih akan membentuk antibodi sebagai pertahanan tubuh dan melawan infeksi, dan trombosit akan membantu pembekuan darah saat terjadi luka. Dengan begitu, tubuh kita akan mencapai suatu keseimbangan tubuh atau homeostasis.3

Namun, pada beberapa orang yang sering merasa mudah lelah, lemah, dan lesu, hal itu mungkin disebabkan oleh minimnya oksigen di seluruh jaringan akibat berkurangnya jumlah hemoglobin. Kondisi seperti ini disebut dengan anemia. Anemia menyebabkan terganggunya fungsi tubuh seperti menurunnya kemampuan fisik untuk melakukan aktivitas seperti biasanya, menurunkan daya tahan tubuh, dan menyebabkan terganggunya pertumbuhan dan perkembangan.4 Anemia bisa disebabkan oleh beberapa hal, seperti terganggunya produksi sel darah merah karena defisiensi mineral, defisiensi vitamin atau terganggunya fungsi sumsum tulang sebagai tempat produksi sel darah.⁵ Penyebab anemia lainnya adalah hemolisis dan pendarahan, baik itu pendarahan internal (pendarahan di dalam tubuh) dan pendarahan eksternal (pendarahan di luar tubuh) yang secara langsung mengurangi jumlah eritrosit pada peredaran darah.⁶

Anemia aplastik merupakan anemia akibat terganggunya fungsi sumsum tulang belakang dalam memproduksi sel darah.⁷ Meskipun kasus penyakit ini hanya terjadi lima sampai tujuh kasus dalam satu juta penduduk per tahunnya, kejadian anemia aplastik terjadi dari kasus yang ringan, sedang, berat, hingga mengakibatkan kematian. Oleh karena itu dibutuhkan suatu tindakan penanganan yang tepat untuk penyakit ini.⁸

BAHAN DAN METODE

Desain studi menggunakan desain deskriptif dengan metode *cross-sectional*.

Populasi target yakni seluruh pasien anemia aplastik di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah yang tercatat dalam rekam medis. Populasi terjangkau adalah seluruh pasien anemia aplastik di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah yang tercatat dalam rekam medis pada tahun 2018.

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik total sampling sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian adalah pasien anemia aplastik yang terdata dalam rekam medis secara lengkap memenuhi variabel yang diteliti. Kriteria eksklusi adalah data rekam medis pasien anemia aplastik yang tidak lengkap terdapat variabel yang diteliti.

Penelitian ini mengamati proporsi umur, ienis kelamin, manifestasi klinis, hemoglobin, jumlah neutrofil, jumlah trombosit, dan jumlah retikulosit. Usia dikelompokkan menjadi 5 kategori yaitu kategori usia 0-14 tahun, kategori 15-24 tahun, kategori 25-44 tahun, kategori 45-64 tahun dan kategori lebih dari 65 tahun. Jenis kelamin dikelompokkan menjadi laki-Manifestasi laki dan perempuan. klinis dikelompokkan menjadi pasien yang mengalami pucat, lemah, lelah, dyspnea, bercak kemerahan, epistaksis, memar, perdarahan gusi, pusing, mual, demam, batuk, dan perdarahan lainnya. Pada penelitian ini, kadar hemoglobin dibagi menjadi 3 kelompok yaitu anemia ringan (Hb 11-13 gr/dL), anemia sedang (Hb 8-11 gr/dL), dan anemia berat (Hb <8 gr/dL). Jumlah neutrofil dibagi menjadi 4 kelompok yaitu tidak mengalami neutropenia $(ANC > 1.5 \times 10^9 / L)$, neutropenia ringan (ANC 1.0-1,5x10⁹/L), neutropenia sedang (ANC 0,5-1x $10^9/L$) dan neutropenia berat (ANC <0.5 x $10^9/L$). Jumlah trombosit dibagi menjadi tiga kelompok yaitu trombositopenia ringan (Trombosit 100.000 -150.000/ul), trombositopenia sedang (Trombosit 50.000-100.000/ul), dan trombositopenia berat (Trombosit (<50.000/ul). Jumlah retikulosit dibagi menjadi 3 kelompok yaitu retikulopenia ringan (IPR 2-3), retikulopenia sedang (IPR 1-2), dan retikulopenia berat (IPR <1).

Data yang telah terkumpul kemudian akan dianalisis dengan mendeskripsikan hasil proporsi atau presentase menggunakan *software* SPSS versi 22 lalu diolah menjadi tabel dan narasi.

HASIL

Studi yang telah dilakukan, didapatkan total keseluruhan sampel penderita anemia aplastik yang

memenuhi kriteria inklusi sebanyak 29 kasus. Data karakteristik pasien anemia aplastik disajikan pada tabel 1

Tabel 1. Karakteristik pasien anemia aplastik

•	Frekuensi	Persentase
Usia		
0-14 tahun	6	20,7
15-24 tahun	4	13,8
25-44 tahun	8	27,6
45-64 tahun	8	27,6
Lebih dari 65 tahun	3	10,3
Jenis Kelamin		
Laki-laki	16	55,2
Perempuan	13	44,8
Manifestasi klinis		
Pucat	5	17,2
Lemah	19	65,5
Lelah	2	6,9
Dyspneu	6	20,7
Bercak Kemerahan	4	13,8
Epistaksis	3	10,3
Memar	3	10,3
Perdarahan gusi	4	13,8
Pusing	6	20,7
Mual	5	17,2
Demam	9	31,0
Batuk	4	13,8
Perdarahan lainnya	4	13,8
Kadar hemoglobin		
Anemia ringan	18	62,0
Anemia sedang	5	17,2
Anemia berat	6	20,7
Jumlah neutrofil		
Tidak neutropenia	13	44,8
Neutropenia ringan	3	10,3
Neutropenia sedang	9	31,0
Neutropenia berat	4	13,8
Jumlah trombosit		
Trombositopenia ringan	7	24,1
Trombositopenia sedang	7	24,1
Trombositopenia berat	15	51,7
Jumlah retikulosit		
Retikulopenia ringan	1	3,4
Retikulopenia sedang	12	41,4
Retikulopenia berat	16	55,2

PEMBAHASAN

Total keseluruhan sampel pasien anemia aplastik di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2018 yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 29 sampel. Jadi, prevalensi pasien anemia aplastik di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2018 sebesar 15,59%. Penelitian oleh Jaya dkk⁹ yang mendapatkan sampel pasien sejumlah https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum doi:10.24843.MU.2020.V9.i10.P08

10 sampel. Penelitian oleh Ashwini dkk¹⁰ di Departemen Patologi, Bengaluru juga menemukan jumlah sampel yang lebih rendah yaitu sebanyak 15 kasus. Hal ini disebabkan karena jumlah data yang diperoleh lebih sedikit, dan kriteria eksklusi dari masing-masing penelitian.

Karakteristik pasien anemia aplastik di RSUP Sanglah tahun 2018 berdasarkan usia yang paling banyak ditemukan pada usia 25-44 tahun dan 45-64 tahun. Penelitian oleh Jaya dkk⁹ yang menyatakan bahwa rerata usia pada sampel adalah 47 ± 17,9 tahun. Penelitian lain yang dilakukan oleh Waja di Unit Hematologi Klinis, RS Akademi Chris Hani Baragwanath, Afrika Selatan menyatakan bahwa pasien anemia aplastik paling banyak ditemukan pada kategori umur 20-29 tahun. Hal ini disebabkan karena pada usia tersebut termasuk kelompok usia yang produktif untuk melakukan pekerjaan, dan risiko untuk terkena paparan bahan kimia toksik juga semakin tinggi. 12

Karakteristik pasien anemia aplastik berdasarkan jenis kelamin paling banyak ditemukan yaitu jenis kelamin laki-laki sebesar 16 orang (55,2%). Penelitian oleh Ashwini dkk¹⁰ di Departemen Patologi, Bengaluru yang menyatakan bahwa pasien anemia aplastik terjadi lebih tinggi 1,5 pada laki-laki. Penelitian oleh Waja di Unit Hematologi Klinis, RS Akademi Chris Hani Baragwanath, Afrika Selatan juga menyatakan bahwa rasio perbandingan pasien laki-laki lebih terhadap perempuan adalah 1,7:1.11 Hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian oleh Jaya dkk⁹ yang menyatakan bahwa 60% kasus ditemukan pada perempuan. Faktor-faktor yang menyebabkan antara lain perbedaan risiko okupasional, variasi geografis, pengaruh lingkungan, pola hidup, dan perbedaan jumlah gender yang signifikan.^{7,10}

Karakteristik pasien anemia aplastik di RSUP Sanglah tahun 2018 berdasarkan manifestasi klinis yang paling banyak dialami yaitu gejala lemah, lalu diikuti dengan demam, pusing dan dyspneu. Penelitian oleh Jaya dkk⁹ menyatakan bahwa pada 90% sampel mengalami gejala lemah. Penelitian lain oleh Waja di Unit Hematologi Klinis, RS Akademi Chris Hani Baragwanath, Afrika Selatan menyatakan bahwa manifestasi klinis dari pasien anemia aplastik menunjukkan gejala perdarahan dalam 83,83% kasusnya, diikuti dengan gejala lelah sebanyak 76%, dan pusing.¹¹ Pucat, lemah, dyspnea dan lelah merupakan manifestasi dari anemia aplastik akibat dari kekurangan sel darah merah. Gejala perdarahan seperti petekie, memar, epistaksis, perdarahan vagina dan perdarahan pada bagian tubuh lainnya merupakan akibat dari trombositopenia yang merupakan tanda dari penyakit yang menyerang sumsum tulang. Gejala demam, mengigil, faringitis, dan gejala infeksi pada bagian tubuh lain diakibatkan oleh neutropenia dan monositopenia.13

Karakteristik pasien anemia aplastik di RSUP Sanglah tahun 2018 berdasarkan kadar hemoglobin yang paling banyak ditemukan pada anemia derajat ringan. Penelitian oleh Putra menyatakan bahwa rerata level hemoglobin pada 11 data pasien adalah 9,94 ± 1,46 g/dl dengan rentangan level hemoglobin 6,65 -12,49 g/dl.¹⁴ Penelitian lain yang dilakukan oleh Ashwini dkk¹⁰ di Departemen Patologi, Bengaluru menyatakan bahwa pada 60% kasusnya didapatkan level hemoglobin berkisar diantara 5-10 g/dl. Penelitian yang dilakukan oleh Jaya dkk9 mendapatkan hasil yang sedikit berbeda yaitu rerata level hemoglobin pada total sampel pasien anemia aplastik adalah 7,57 g/dl. Hal ini disebabkan karena setiap orang memiliki kadar hemoglobin yang berbeda-beda bergantung kepada umur, jenis kelamin, status gizi, kebiasaan merokok, riwayat penyakit, aktivitas fisik, dan paparan bahan toksik.15

Karakteristik pasien anemia aplastik di RSUP Sanglah tahun 2018 berdasarkan jumlah neutrofil yang paling banyak ditemukan tidak mengalami neutropenia, lalu paling banyak kedua ditemukan pada neutropenia derajat sedang. Penelitian yang dilakukan oleh Waja di Unit Hematologi Klinis, RS Akademi Chris Hani Baragwanath, Afrika Selatan yang menyatakan bahwa rerata jumlah neutrofil dari seluruh sampel pasien anemia aplastik adalah 0,88 x 109/L.11 Penelitian lain yang dilakukan oleh Ashwini dkk¹⁰ di Departemen Patologi, Bengaluru menyatakan bahwa pada 60% kasus sampel pasien anemia aplastik yang diteliti jumlah neutrofil absolut berada pada rentangan 0,5-1,5 x 109/L. Faktor-faktor yang mempengaruhi jumlah neutrofil diantaranya umur, jenis kelamin, etnis, status gizi dan lingkungan. 16

Karakteristik pasien anemia aplastik di RSUP Sanglah tahun 2018 berdasarkan jumlah trombosit yang paling banyak ditemukan pada trombositopenia derajat berat. Penelitian yang dilakukan oleh Mir di Departemen Hematologi Klinis, Inggris yang menyatakan bahwa sebanyak 56% pasien memiliki nilai trombosit dibawah 10.000/ul.¹⁷ Penelitian lain yang dilakukan oleh Jaya dkk⁹ menyatakan bahwa rerata trombosit yang didapatkan dari keseluruhan sampel pasien anemia aplastik adalah 61,89 x 103/ul. Perbedaan gender, usia, gizi, dan penyakit penyerta menjadi faktor yang menyebabkan perbedaannya.¹⁸

Karakteristik pasien anemia aplastik di RSUP Sanglah tahun 2018 berdasarkan jumlah retikulosit yang paling banyak ditemukan pada retikulopenia derajat berat. Penelitian yang dilakukan oleh Waja di Unit Hematologi Klinis, RS Akademi Chris Hani Baragwanath, Afrika Selatan yang menyatakan bahwa rerata IPR yang didapatkan dari keseluruhan sampel pasien anemia aplastik adalah 0,34. Hal ini menunjukkan gambaran kemampuan dari sumsum tulang dalam memproduksi eritrosit. Anemia

memberikan stimulasi yang kuat terhadap sumsum tulang untuk meningkatkan produksi dan melepaskan retikulosit lebih dini. Sehingga, hal ini menyebabkan waktu pematangan retikulosit menjadi eritrosit di darah tepi bertambah lama.¹⁹

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian, prevalensi pasien anemia aplastik di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2018 sebesar 15,59%. Karakteristik pasien anemia aplastik paling banyak ditemukan pada kategori usia 25-44 tahun dan 45-64 tahun (27,6%), berjenis kelamin laki-laki sejumlah 16 orang (55,2%), memiliki gejala lemas yaitu sebanyak 19 orang (65,6%), mengalami anemia derajat ringan sebanyak 12 orang (41,4%), tidak mengalami neutropenia sebanyak 13 orang (44,8%), trombopenia derajat berat sebanyak 12 orang (41,4%) dan retikulopenia derajat berat sebanyak 16 orang (55,2%).

Manfaat studi yaitu dapat memberikan wawasan terkait prevalensi dan gambaran karakteristik anemia aplastik di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2018. Diperlukan studi epidemiologi lebih lanjut dengan kelengkapan data yang lebih ditingkatkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Semedi, B.P., Hardiono. Pemantauan Oksigenasi. Majalah Kedokteran Terapi Intensif. 2012;2(2):85-92. Tersedia di : http://perdici.org/wpcontent/uploads/mkti/2012-02-02/mkti2012-0202-085093.pdf
- Sudiana, I.K. Dampak adaptasi lingkungan terhadap perubahan fisiologis. E-Journal Undiksha. 2013;4(5):211-217. Tersedia di : https://ejournal.undiksha.ac.id/index.php/semnasmi pa/article/view/2708
- Fitriani, K. Hubungan asupan makanan dengan kejadian anemia dan nilai praktik pada siswi kelas XI boga SMKN 1 Buduran Sidoarjo. E-journal boga. 2014;3(1):46-52. Tersedia di : http://jurnalmahasiswa.unesa.ac.id/article/8837 /48/article.pdf
- Kartamihardja, E. Anemia defisiensi besi. 2008;1(2):1-6 Tersedia di : http://elib.fk.uwks.ac.id/asset/archieve/jurnal/Vol1. no2.Juli2008/ANEMIA%20DEFISIENSI%20BE SI.pdf
- Citrakesumasari. Anemia gizi, masalah dan pencegahannya. Yogyakarta: KALIKA. 2012;2(1):1-67. Tersedia di : http://repository.unhas.ac.id/bitstream/handle /123456789/4146/CITRAKESUMASARI_ANE MIA%20GIZI.pdf

- Roosleyn, I.P. Strategi dalam penanggulangan pencegahan anemia pada kehamilan. Jurnal Ilmiah Widya. 2016;3(3):1-8. Tersedia di : http://ejournal.jurwidyakop3.com/index.php/jurnalilmiah/article/download/255/223
- Isyanto, Maria A. Masalah pada Tata Laksana Anemia Aplastik Didapat. Sari Pediatri. 2005;7(1):26-31. Tersedia di : https://saripediatri.org/index.php/saripediatri/article/view/865
- Deby, N.D. Indeks Produksi Retikulosit sebagai Diagnosis Dini Anemia Aplastik. Majority, 2015;4(7):55-9. Tersedia di : http://jukeunila.com/wpcontent/uploads/2015/11/55-60-DEARASI-DN.pdf
- Jaya, I.B.K.H.A., Rena, R.A., Suega, K. Prevalensi Pasien Anemia Aplastik Yang Di Rawat Di Poliklinik Penyakit Dalam Rsup Sanglah Denpasar Tahun 2014. E-Jurnal Medika Udayana. 2014;5(1):1-10.
- Ashwini, Palo, S., Ahmed, S.M. Aplastic Anemia in Developing Country: The Present and The Need. National Journey of Laboratory Medicine. 2016;5(3):8-10.
- 11. Waja, M.F. Aplastic Anemia at Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, Tugas Akhir, Fakulty of Medicine, University of the Witwatersrand, Johannesburg. 2015
- 12. Badar, M.A. Anemia Aplastik, Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran, Universitas Haluoleo, Sulawesi Tenggara. 2014.
- 13. Segel, G.B., Lichtman, M.A. Aplastic Anemia: Acquired and Inherited;2010.h.463-483

- 14. Putra, K.A.W.U. Characteristic Overview of Aplastic Anemia at Sanglah Hospital, Bali-Indonesia in 2017-2018. Directory of Open Access Journals. 2019;10(3):497-500.
- Rizkiawati, A. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kadar Hemoglobin (Hb) Dalam Darah Pada Tukang Becak Di Pasar Mranggen Demak. Jurnal Kesehatan Masyarakat, 2012;1(2):663-669.
- Nugraha, P.P.P., Polii, H., Wungouw, H.I.S. Jumlah Neutrofil Pada Petani Terpapar Pestisida Di Kelurahan Rurukan Kecamatan Tomohon Timur. Ebiomedik. 2014;2(1):1-5.
- 17. Mir, M.A. Aplastic Anemia: An Analysis of 174 Patients. Postgraduate Medical Journey. 1980;56:322-329.
- Darma, A.R., Ganda, I.J., Daud D. Trombositopenia Sebagai Faktor Prognostik Pada Penderita yang Dirawat di Perawatan Intensif, Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar. 2013.
- Setyawati., Pembantjanawati, E., Rosita, L. Hubungan antara Indeks Produksi Retikulosit (IPR) dengan Red Blood Cell Distribution Width (RDW) pada Klasifikasi Anemia berdasarkan Defek Fungsional. Jurnal Kedokteran Yarsi. 2008;16(1):063-071.