

HUBUNGAN ANTARA SEROTIPE DENGUE DENGAN MANIFESTASI KLINIS RUAM PADA PASIEN DBD DI RSUD WONOSARI YOGYAKARTA TAHUN 2015

Ghinanti Hanandhia Anbaratika, Sri Yuliawati, Martini
Mahasiswa Peminatan Epidemiologi dan Penyakit Tropik
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro
E-mail : ghinantihana@gmail.com

ABSTRACT

Clinical manifestations of dengue are different in each patient, not everyone infected with dengue virus will show the manifestation of severe dengue, many dengue cases without any clinical manifestations in the form of a rash. The purpose of the study is to examine the relationship between dengue serotypes with clinical manifestations of rash in patients with DHF in Yogyakarta Wonosari Hospital in 2015. This study was an analytical study, using cross sectional approach. The population in this study were all patients of dengue in hospitals Wonosari Yogyakarta in 2015 with a total of 190 people which 38 samples were taken from. Data analysis used was chi square test with 95% significance level. The results showed that the largest percentage is in DENV serotypes 3 (50.0%), showing no clinical manifestations of rash (84.2%), the age categories of children 5-14 years old (34.2%), female gender (52.6%) and duration of heat for 5 days (47.4%). Chi square test results showed no significant correlation between dengue serotypes (p value = 0.188, 95% p value > 0.05), age (p value of 0.779, 95% p value > 0.05), gender (p value 0.663, 95% p value > 0.05), and duration of heat (p value = 0.319, 95% p value > 0.05) with clinical manifestations of rash. The variables studied showed that dengue serotypes variables, age, gender, and duration of heat do not affect the onset of clinical manifestations of rash. It is necessary to expand the sentinel surveillance area so that the spread of dengue serotypes in Indonesia actually mapped clearly.

Keywords: dengue serotypes, clinical manifestations, rash, dengue hemorrhagic fever (DHF)

PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit infeksi virus akut yang disebabkan oleh virus dengue. Penyakit ini ditandai demam 2–7 hari disertai dengan manifestasi perdarahan, penurunan trombosit (trombositopenia), adanya hemokonsentrasi yang ditandai kebocoran plasma (peningkatan hematokrit, asites, efusi pleura, hipoalbuminemia) dan disertai gejala-gejala tidak khas seperti nyeri

kepala, nyeri otot & tulang, ruam kulit atau nyeri belakang bola mata.^[1]

Kasus DBD yang terjadi di Indonesia pada tahun 2015 mencapai 129.650 kasus dengan angka kesakitan (IR) adalah sebesar 50,70 per 100.000 penduduk dan angka kematian (CFR) mencapai 0,83%.^[2] Sedangkan pada tahun 2015 kasus DBD di DIY terjadi

sebanyak 3.420 kasus dengan jumlah kematian 35 orang dengan IR sebesar 92,96 per 100.000 penduduk dan CFR sebesar 1,0%, dimana kasus tertinggi terjadi di Kabupaten Bantul dengan kasus sebanyak 1.390 dari 971.511 jiwa penduduk yang kemudian disusul dengan Kota Yogyakarta sebanyak 938 kasus lalu Kabupaten Sleman sebanyak 514 kasus, Kabupaten Gunung Kidul sebanyak 459 kasus, dan terakhir Kabupaten Kulon Progo sebanyak 119 kasus.^[2]

Virus Dengue ditularkan dari orang ke orang melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. Nyamuk *Aedes aegypti* betina biasanya terinfeksi virus dengue pada saat dia menghisap darah dari seseorang yang sedang dalam fase demam akut (viremia) yaitu 2 hari sebelum panas sampai 5 hari setelah demam timbul.^[1] Setelah masa inkubasi di tubuh manusia selama 3–4 hari (rata-rata selama 4-6 hari) timbul gejala awal penyakit secara mendadak, yang ditandai dengan demam, pusing, myalgia (nyeri otot), hilangnya nafsu makan dan berbagai tanda atau gejala lainnya.^[1] Gejala lain tersebut salah satunya adalah timbul bercak-bercak merah (ruam) dengan ciri-ciri merah terang, biasanya muncul pertama pada bagian bawah badan. Pada beberapa pasien, ruam dapat menyebar hingga menyelimuti hampir seluruh bagian tubuh seperti perut, dada, punggung, lengan, tungkai maupun wajah.

Manifestasi klinis DBD berbeda pada setiap penderita, tidak semua yang terinfeksi virus dengue akan menunjukkan manifestasi DBD berat, ada manifestasi demam ringan yang akan sembuh dengan sendirinya atau bahkan ada yang sama sekali tanpa gejala sakit

(asimtomatik). Sebagian lagi akan menderita demam dengue saja yang tidak menimbulkan kebocoran plasma dan mengakibatkan kematian.^[1]

Beberapa tahun belakangan ini banyak kasus DBD tanpa disertai adanya manifestasi klinis berupa ruam, sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai serotipe dengue dengan manifestasi klinis ruam. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan informasi yang berguna untuk pengembangan program pengendalian dan pencegahan DBD, khususnya dalam penatalaksanaan kasus dan pengembangan riset vaksin DBD di Indonesia.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara serotipe dengue dengan manifestasi klinis ruam pada pasien DBD di RSUD Wonosari Yogyakarta tahun 2015.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan menggunakan metode kuantitatif untuk mengetahui hubungan antara serotipe dengue dengan manifestasi klinis ruam. Rancangan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *cross sectional*.

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien DBD di RSUD Wonosari Yogyakarta tahun 2015. Sampel pada penelitian ini adalah seluruh pasien yang telah dikonfirmasi dengan pemeriksaan RT-PCR di Kementerian Kesehatan RI. Sampel diambil secara purposive dan jumlah sampel sebanyak 38 pasien.

Dari 38 pasien tersebut dilakukan observasi dan analisis data S3D dan *cross check* data rekam medis pasien yang meliputi serotipe

dengue, manifestasi klinis ruam, umur, jenis kelamin, dan lama panas. Data dianalisis secara univariat dan bivariat (uji *chi square*) untuk mengetahui distribusi frekuensi dari masing-masing variabel serta hubungan dan pengaruh dari setiap variabel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Daerah Istimewa Yogyakarta khususnya wilayah Gunung Kidul memiliki iklim tropis dengan curah hujan berkisar antara 0,00 mm–13,00 mm per hari dan suhu udara rata-rata berkisar antara 21-35°C.^[3] Kejadian kasus DBD sendiri banyak terjangkit pada musim penghujan yaitu pada akhir tahun dan awal tahun berikutnya.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Variabel Hubungan Antara Serotipe Dengue dengan Manifestasi Klinis Ruam pada Pasien DBD di RSUD Wonosari Yogyakarta Tahun 2015

No	Variabel	Kategori	Frekuensi (n=38)	Persentase (%)
1.	Serotipe Dengue	DENV 1	4	10,5
		DENV 2	8	21,1
		DENV 3	19	50,0
		DENV 4	7	18,4
2.	Ruam	Ya	6	15,8
		Tidak	32	84,2
3.	Umur	0-5 tahun	6	15,8
		5-11 tahun	13	34,2
		12-16 tahun	9	23,7
		17-25 tahun	7	18,4
		26-35 tahun	3	7,9
4.	Jenis Kelamin	Laki-laki	18	47,4
		Perempuan	20	52,6
5.	Lama Panas	1 hari	2	5,3
		3 hari	2	5,3
		4 hari	10	26,3
		5 hari	18	47,4
		6 hari	6	15,8

Distribusi frekuensi berdasarkan serotipe dengue pada DENV 1 adalah sebanyak 4 pasien (10,5%), pada DENV 2 sebanyak 8 pasien (21,1%), pada DENV 3 sebanyak 19 pasien (50,0%), dan pada DENV 4 sebanyak 7 pasien (18,4%). Serotipe DENV 3 merupakan serotipe yang dominan dan banyak berhubungan dengan kasus berat.^[4] Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian di Jakarta pada 2004 yang menemukan bahwa serotipe

terbanyak adalah DENV 3, diikuti DENV 4, DENV 2, dan DENV 1.^[5]

Belum dapat dipahami mengapa pada beberapa serotipe virus dengue mempunyai kemampuan replikasi yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan serotipe lainnya, sehingga perlu dilakukan pengawasan terhadap transmisi serotipe virus dengue yang memiliki potensi virulensi tinggi untuk menentukan apakah virulensi juga dipengaruhi oleh faktor genetik

pejamu dan status imun pejamu sebelumnya.^[6]

Pada distribusi frekuensi yang mengalami manifestasi ruam adalah sebanyak 6 pasien (15,8%) dan pasien yang lebih banyak adalah pasien yang tidak mengalami manifestasi klinis ruam sebanyak 32 pasien (84,2%). Hal ini bisa disebabkan karena dari keseluruhan sampel pada penelitian yang telah melewati pemeriksaan RT-PCR hanya beberapa sampel yang mengalami pecahnya pembuluh darah (kebocoran plasma), dimana ruam yang pada DBD diakibatkan karena kebocoran plasma.

Gejala klinis infeksi dengue pada awal perjalanan penyakit biasanya tidak spesifik, menyerupai penyakit infeksi lainnya.^[7] Setiap infeksi karena serotipe virus dengue dapat menyebabkan manifestasi klinis dan profil epidemiologi yang bervariasi, sehingga sangat sulit untuk menilai karakteristik klinis dan hasil laboratorium yang khas untuk setiap serotipe.^[8]

Pada kelompok umur balita dalam distribusi frekuensi dengan rentang usia antara 0–5 tahun adalah sebanyak 6 pasien (15,8%), pada kanak-kanak dengan rentang usia antara 5–11 tahun sebanyak 13 pasien (34,2%), pada remaja awal dengan rentang usia antara 12–16 tahun sebanyak 9 pasien (23,7%), pada remaja akhir dengan rentang usia antara 17–25 tahun sebanyak 7 pasien (18,4%), dan pada dewasa awal dengan rentang usia antara 26–35 tahun sebanyak 3 pasien (7,9%).

Berdasarkan data kasus DBD yang dikumpulkan Ditjen P2M & PLP dari tahun 1968-1984 menunjukkan

bahwa 90% kasus DBD terdiri dari anak-anak berusia kurang dari 15 tahun.^[9] Hal ini sejalan dengan penelitian Basti tahun 2012 bahwa infeksi virus dengue terbanyak terdapat pada kelompok usia 14-24 tahun yaitu 49 kasus (65%).^[8]

Semula penyakit DBD banyak menyerang anak-anak, tetapi saat ini orang dewasa pun banyak yang terserang bahkan dengan derajat penyakit yang parah hingga kematian penderita.^[10] Pergeseran usia pada infeksi virus dengue antara lain dapat disebabkan karena perubahan tempat transmisinya virus dengue. Keadaan ini dibuktikan dengan penelitian di Singapura dan di Thailand yang menunjukkan perubahan tempat transmisi virus dengue dari perumahan ke sekolah, tempat kerja, atau tempat umum sejalan dengan keberhasilan program pengendalian vektor di perumahan.^[8]

Distribusi frekuensi berdasarkan jenis kelamin pada laki-laki adalah sebanyak 18 pasien (47,4%) dan pada jenis kelamin perempuan yang lebih banyak daripada laki-laki adalah sebanyak 20 pasien (52,6%). Penelitian ini sesuai dengan teori yang dikemukakan dalam buku sumber bahwa pasien DBD lebih banyak perempuan, meskipun tidak terlalu signifikan. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Basti pada tahun 2012 bahwa didapatkan pasien DBD perempuan lebih banyak dibandingkan dengan pasien laki-laki yang berjumlah 73 orang (56,6%).^[8]

Hal ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan di Thailand bahwa pasien laki-laki memiliki jumlah yang lebih besar dibandingkan perempuan dan

perbedaannya pun tidak terlalu signifikan.^[8] Penelitian lain yang memeriksa kasus sejak 1978-2009 di Guangzhou, China juga menemukan jumlah kasus pada laki-laki lebih besar dibandingkan perempuan dengan perbandingan 1,15:1,22.^[7] Dari hasil penelitian tersebut terlihat bahwa kedua jenis kelamin dapat terinfeksi virus dengue dengan kemungkinan yang sama. Secara keseluruhan, manusia sebagai penderita DBD (hospes), tidak ada perbedaan jenis kelamin, tetapi kematian lebih banyak pada anak perempuan daripada anak laki-laki.^[11] Dengan demikian tampak jelas bahwa jenis kelamin antara laki-laki dan perempuan relatif tidak berbeda dalam terinfeksi virus dengue.

Bila dilihat distribusi berdasarkan lama panas pada subjek penelitian maka lama panas selama 1 hari adalah sebanyak 2 pasien (5,3%), pada lama panas selama 3 hari sebanyak 2 pasien (5,3%), pada lama panas selama 4 hari sebanyak 10 pasien (26,3%), sedangkan pada lama panas selama 5 hari sebanyak 18 pasien (47,4%), dan pada lama panas selama 6 hari sebanyak 6 pasien (15,8%). Telah diketahui bahwa penyakit DBD terjadi dengan menggunakan siklus palana kuda, dimana pada akhir

fase demam setelah hari ke 3 ada penurunan suhu pada pasien dan akan kembali meningkat pada hari ke 6 atau ke 7. Persentase positivitas hasil RT-PCR dengue menurun dengan semakin bertambahnya hari pengambilan dari hari pertama demam. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan semakin lama waktu pengambilan sampel dari awal onset penyakit maka persentase hasil pemeriksaan positif juga akan berkurang.^[8]

Sehingga dapat terjadi pengaruh pada hasil pemeriksaan sampel darah seorang pasien berdasarkan hari demam pertamanya pada rentang lama panas yang ditimbulkan. Mungkin manifestasi klinis atau hasil pemeriksaan sampel darah tidak timbul dan bisa terjadi ketidakakuratan hasil dan deteksi dini dari pasien sangat kurang dan masih minim dilaksanakan karena pasien tidak segera melakukan penanganan terhadap demam yang ditimbulkan, terbukti dari lama panas pasien yang terjadi hingga rentang waktu 4 hari dimulai pada saat pertama demam hingga pengambilan spesimen darah.

Tabel 2. Hasil Analisis Bivariat Variabel Hubungan Antara Serotipe Dengue dengan Manifestasi Klinis Ruam pada Pasien DBD di RSUD Wonosari Yogyakarta Tahun 2015

No	Variabel	Manifestasi Klinis Ruam				Total		p value
		Ya		Tidak		f	%	
		f	%	f	%			
1.	Serotipe Dengue							
	DENV 1	1	25,0%	3	75,0%	4	100,0%	0,188
	DENV 2	2	25,0%	6	75,0%	8	100,0%	
	DENV 3	1	5,3%	18	94,7%	19	100,0%	
	DENV 4	2	28,6%	5	71,4%	7	100,0%	

2. Umur						
0-5 tahun	0	0,0%	6	100,0%	6	100,0%
5-11 tahun	2	15,4%	11	84,6%	13	100,0%
12-16 tahun	2	22,2%	7	77,8%	9	100,0%
17-25 tahun	2	28,6%	5	71,4%	7	100,0%
26-35 tahun	0	0,0%	3	100,0%	3	100,0%
3. Jenis Kelamin						
Laki-laki	2	11,1%	16	88,9%	18	100,0%
Perempuan	4	20,0%	16	80,0%	20	100,0%
4. Lama Panas						
1 hari	1	50,0%	1	50,0%	2	100,0%
3 hari	0	0,0%	2	100,0%	2	100,0%
4 hari	3	30,0%	7	70,0%	10	100,0%
5 hari	2	11,1%	16	88,9%	18	100,0%
6 hari	0	0,0%	6	100,0%	6	100,0%

Pasien yang tidak mengalami manifestasi klinis ruam paling banyak terjadi pada serotipe dengue tipe 3 (DENV 3) (94,7%). Hasil analisis membuktikan bahwa variabel serotipe dengue tidak berhubungan dengan kejadian manifestasi klinis ruam pada pasien DBD dalam penelitian ini.

Dari sudut pandang klinis, serotipe tertentu dapat menyebabkan penyakit dengue yang lebih berat dibanding serotipe lainnya,^[7] dalam kasus ini DENV 3 adalah serotipe virus dengue yang terjadi paling banyak tapi tidak menunjukkan manifestasi klinis ruam, dimana DENV 3 sendiri menunjukkan bahwa adanya kasus berat yang terjadi pada infeksi virus.^[4] Sedangkan menurut penelitian Hadinegoro SR, dkk pada tahun 2001 bahwa adanya kasus berat yang telah disertai pendarahan, umumnya kadar hematokrit tidak meningkat, bahkan kadar hematokritnya menurun.^[12] Faktor yang mempengaruhi terjadinya masalah infeksi virus dengue ini adalah virulensi virus (serotip virus dengue), kemampuan vektor dalam menularkan virus dan kerentanan dari manusianya. Keberadaan dan variasi serotipe virus dengue ini

belum diketahui persebarannya secara luas.^[11]

Pasien yang tidak mengalami manifestasi klinis ruam paling banyak terjadi pada kelompok umur 5 - 11 tahun (84,6%). Hasil analisis membuktikan bahwa variabel umur tidak mempengaruhi hubungan antara serotipe dengue dengan kejadian manifestasi klinis ruam pada pasien DBD dalam penelitian ini.

Manifestasi klinis yang ditimbulkan dari penyakit DBD sendiri tidak dapat diperkirakan apakah akan muncul pada kelompok umur kategori anak-anak atau pada kelompok umur kategori yang lain seperti balita, remaja, dewasa, atau manula. Karena menurut pedoman pengendalian penyakit DBD, penyakit ini tidak menyerang golongan umur tertentu tetapi penyakit DBD dapat menyerang semua golongan umur.^[13]

Pasien yang tidak mengalami manifestasi klinis ruam paling banyak terjadi pada pasien yang berjenis kelamin laki-laki (88,9%). Hasil analisis membuktikan bahwa variabel jenis kelamin tidak mempengaruhi hubungan antara serotipe dengue dengan kejadian manifestasi klinis ruam pada pasien DBD dalam penelitian ini.

Berdasarkan teori yang diyakini C. J. Peters dan Harrison bahwa perempuan memiliki resiko yang lebih tinggi untuk mendapatkan manifestasi klinis yang lebih berat dibandingkan laki-laki berdasarkan dugaan bahwa dinding kapiler pada wanita cenderung lebih dapat meningkatkan permeabilitas kapiler dibanding laki-laki.^[14] Kejadian DBD yang terjadi berdasarkan jenis kelamin tidak memiliki kemaknaan hubungan secara statistik dalam meningkatkan risiko terjadinya manifestasi klinis.

Pasien yang tidak mengalami manifestasi klinis ruam paling banyak terjadi pada pasien yang mengalami lama panas selama 5 hari (88,9%). Hasil analisis membuktikan bahwa variabel lama panas tidak mempengaruhi hubungan antara serotipe dengue dengan kejadian manifestasi klinis ruam pada pasien DBD dalam penelitian ini.

Demam atau suhu panas seseorang yang dialami pertama kali oleh pasien DBD memang belum dapat diketahui pasti apakah itu merupakan gejala klinis terjadinya DBD. Namun tidak ada salahnya seseorang melakukan deteksi dini pada dirinya, apalagi jika demam sudah timbul beberapa hari dimana masa kritis dari kejadian DBD adalah kisaran pada hari ke 3 atau 4 demam. Kemungkinan tidak timbulnya manifestasi klinis ruam pada pasien juga bisa terjadi karena waktu pengambilan spesimen darah pasien terpaut jauh dari awal mulai demam pasien. Hal ini juga bisa

berarti hasil pemeriksaan positif tersebut juga tidak dapat menunjukkan hasil apakah manifestasi klinis DBD khususnya ruam terjadi atau tidak. Kemungkinan lain yang bisa disebabkan juga karena virus dengue yang ada pada spesimen darah tersebut telah bercampur dengan virus lain akibat lamanya waktu atau tempat yang digunakan untuk pengambilan spesimen darah mengalami kesalahan teknis pada saat dibawa ke laboratorium.

KESIMPULAN

Hasil observasi dan analisis data yang telah dilakukan maka manifestasi klinis ruam pada kejadian DBD di RSUD Wonosari Yogyakarta tahun 2015 adalah sebesar 15,79% dengan serotipe virus DENV 1 sebesar 10,5%, DENV 2 sebesar 21,1%, DENV 3 sebesar 50,0%, dan DENV 4 sebesar 18,4%.

SARAN

Pihak yang terkait diharapkan bisa lebih memperbanyak wilayah sentinel surveilans dengue sehingga benar-benar memberikan gambaran penyebaran serotipe dengue di seluruh Indonesia dan bisa lebih memberikan perhatian dalam penegakkan diagnosa klinis Demam Berdarah Dengue (DBD) khususnya di wilayah Wonosari, Gunungkidul. Serta diharapkan dapat dilakukan penelitian lain yang lebih komprehensif mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan serotipe dengue.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ditjen P2PL. Pedoman Pengendalian DBD di Indonesia. Jakarta: Kemenkes RI; 2013.
2. Subdit Arbovirosis, Direktorat P2PTVZ. Data Kasus DBD di

- Indonesia tahun 2015. Jakarta: Ditjen P2PLKemkes RI; 2016.
3. Dinkesprov Yogyakarta. Profil Kesehatan DIY 2013. Yogyakarta: Dinas Kesehatan Provinsi Yogyakarta; 2014.
 4. Marbawati, Dewi. Serba Serbi Parasit: Virus Dengue. Banjarnegara: Jurnal BALABA, Ed. 003, no. 02 Desember 2006: 21-22, Litbang P2B2; 2006.
 5. Suwandono A, Kosasih H, Nurhayati, Kusriastuti R, Harun S, Maroef C, et al. *Four dengue virus serotypes found circulating during an outbreak of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Jakarta, Indonesia, during 2004*. Jakarta: Jurnal Trans R Soc Trop Med Hyg. 2006, Vol.100(9):855–62;2006.
 6. Simmons CP, Halstead SB, Rothman A, Harris E, Screaton G, Rico-Hesse R, dkk. *Report of the scientific working group on dengue*. Geneva, Switzerland: WHO; 2006.
 7. Paisal, Reni Herman, Aya Yuriestia Arifin, Arie Ardiansyah, Sari Hanum, Khairiah, dkk. Serotipe virus Dengue di Provinsi Aceh. Ciamis: Jurnal Aspirator, 7 (1), pp, 7-12 Loka Litbang P2B2; 2015
 8. Andriyoko, Basti, Ida Parwati, Anna Tjandrawati, Leni Lismayanti. Penentuan Serotipe Virus Dengue dan Gambaran Manifestasi Klinis serta Hematologi Rutin pada Infeksi Dengue. Bandung: Jurnal MKB, Volume 44 No. 4, Tahun 2012. Dep. Patologi Klinik FK UNPAD; 2012.
 9. Widodo, Nur Purwoko. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian DBD di Kota Mataram Provinsi NTB Tahun 2012. Depok: Tesis UI; 2012.
 10. Sulistyono, Acep Megyana. Perbedaan Manifestasi Klinis dan Laboratoris antara Pasien DBD dengan IgM+IgG+ dan Pasien DBD dengan IgM-IgG+. Solo: Skripsi FK UMS; 2009.
 11. Nusa, Roy, Endang P. Astuti. Sebaran Serotipe Virus Dengue di Prov. Jawa Barat. Ciamis: Loka Litbang P2B2; 2012.
 12. Hadinegoro SR, SOegijanto S, WUurjadi S, Suroso T. Tatalaksana DBD di Indonesia, 3rd ed. Jakarta: Depkes RI; 2004
 13. Ditjen P2PL. Pedoman Pengendalian DBD di Indonesia, edisi revisi 2015. Jakarta: Kemenkes RI; 2015.
 14. Perwira, Ita. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Lama Rawat Inap Pasien yang Terinfeksi Virus Dengue di RSUP Persahabatan Jakarta Timur. Depok: Tesis Epidemiologi Pascasarjana FKM UI; 2011.