Cuci tangan sebagai faktor risiko kejadian *ventilator associated* pneumonia di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2012

Abdul Azis^{1,4}, Sawitri^{1,3}, Tuti Parwati^{1,2}

¹Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat, Universitas Udayana, ²Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, ³Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas dan Kedokteran Pencegahan Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, ⁴Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali Korespondensi penulis: a.azis09@yahoo.com

Abstrak: Ventilator associated pneumonia (VAP) merupakan infeksi nosokomial pada saluran napas bawah pasien dengan ventilator >48 jam di ruang terapi intensif (RTI). Angka VAP di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2012 adalah sebesar 15,48 per 1000 hari pemakaian masih melebihi standar nasional 10 per 1000 hari pemakaian. Faktor risiko penjamu, pemakaian alat medis dan perilaku petugas, termasuk perilaku cuci tangan berperan dalam kejadian VAP. Penelitian ini adalah studi kasus kontrol, dengan perbandingan 1:2 (27 kasus dan 54 kontrol). Kasus adalah yang didiagnosis dokter sebagai VAP, dan kontrol adalah yang didiagnosis selain VAP, yang dimiripkan berdasarkan umur dan jenis kelamin. Responden adalah dokter dan perawat yang paling sering merawat kasus dan kontrol. Data kasus, kontrol, serta responden bersumber dari rekam medik tahun 2012. Pengumpulan data melalui wawancara dengan kuesioner terstruktur dan pengkajian rekam medis. Analisis data dilakukan secara univariat, bivariat dengan chi square dan analisis multivariat dengan regresi logistik. Karakteristik kasus dan kontrol komparabel dalam hal umur, jenis kelamin, diagnosis, obat-obatan, kesadaran, frekuensi intubasi, frekuensi penggantian sirkuit ventilator dan frekuensi penggantian nasoqastric tube. Faktor risiko kejadian VAP adalah cuci tangan petugas (OR 6,11; 95%CI: 1,54-24,25), lama rawat (OR 4,18; 95%CI: 1,36-12,81) dan penyakit penyerta (OR 4,22; 95%CI: 0,98-18,25). Perawat berkontribusi terhadap kejadian VAP dengan OR=4,69 (95%CI: 1,22-18,08). Dalam praktek 5 momen mencuci tangan, kepatuhan dokter paling rendah yaitu mencuci tangan sebelum melakukan tindakan aseptik sebesar 45,1% pada kasus dan 66,3% pada kontrol. Perilaku cuci tangan petugas berkontribusi terhadap kejadian VAP sehingga perlu ditindaklanjuti dengan promosi kesehatan untuk meningkatkan kepatuhan petugas dalam cuci tangan sesuai standar.

Kata kunci: ventilator associated pneumonia (VAP), cuci tangan, Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah

Handwashing as a risk factor for increasing ventilator associated pneumonia (VAP) incidence at Sanglah Hospital, Denpasar, 2012

Abdul Azis^{1,4}, Sawitri^{1,3,} Tuti Parwati^{1,2}

¹Public Health Postgraduate Program Udayana University, ²Internal Medicine Department Faculty of Medicine, Udayana University, ³Community and Preventive Medicine Department Faculty of Medicine, Udayana University, ⁴Sanglah General Public Hospital, Denpasar, Bali Corresponding author: a.azis09@yahoo.com

Abstract: Ventilator associated pneumonia (VAP) is a lower respiratory tract nosocomial infection which frequently resulting from mechanical ventilation support of more than 48 hours in an intensive care unit (ICU). The incidence of VAP at Sanglah Hospital is 15.48 per 1000 days used still higher than the national standard of 10 per 1000 days used. Risk factors for VAP transmission include host condition, medical equipment hygiene and healthcare provider behaviors, including handwashing. This study aimed to analyze contributing risk factors for VAP incidence at Sanglah Hospital, specifically handwashing procedures. Study applied case control with 27 sample cases (those with VAP) and 54 control subjects (non-VAP), from similar gender and age backgrounds. Case control data was obtained from medical records of 2012. Data from healthcare providers (doctors and nurses attending to the study population) was obtained through interviewing using structure questionnaires and cross checking through assessment of medical records. The univariate and bivariate data was analyzed by chi square and multivariate by logistic regression. Findings indicated that the contributing factors are healthcare provider handwashing (OR=6.11; 95%CI: 1.54-24.25), length of hospital stay (OR=4.18; 95%CI: 1.36-12.81) and associated disease (OR=4.22; 95%Cl: 0.98-18.25). Nurse behaviors contributed to VAP incidence (OR=4.69; 95%CI: 1.22-18.08). Doctors indicated difficulty in adhering to handwashing protocol (the 5 moment handwashing requirements) particularly before aseptic procedure (45,1% in cases and 66,3% in control). Study indicates that poor handwashing behaviors contribute to VAP incidence. There is a need for health promotion initiatives that encourage adherence to official handwashing protocol.

Keywords: ventilator associated pneumonia (VAP), handwashing, Sanglah Hospital

Pendahuluan

Ventilator associated pneumonia (VAP) atau pneumonia terkait ventilator merupakan suatu pneumonia nosokomial pada pasien yang mendapat bantuan ventilasi mekanik selama lebih dari 48 jam. VAP merupakan kondisi penyulit yang sering dijumpai pada perawatan pasien di ruang terapi intensif (RTI) sehingga memperpanjang lama rawat dan angka kematian juga tinggi.¹

Insiden VAP pada pasien yang mendapat ventilasi mekanik di dunia adalah sekitar 22,8%, dan pasien yang mendapat ventilasi mekanik menyumbang sebanyak 86% dari kasus infeksi nosokomial.² Secara nasional belum ada penelitian mengenai jumlah kejadian VAP di Indonesia.³ Angka kejadian VAP di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah tahun 2012 sebesar 15,48 per 1000 hari pemakaian ventilator, masih di atas angka standar nasional sebesar 10 per 1000 hari pemakaian ventilator.⁴

Faktor risiko kejadian VAP berhubungan dengan pasien sendiri (host), pemakaian alat (device) dan perilaku petugas dalam mencuci tangan serta mengganti sarung tangan saat kontak di antara pasien.² Beberapa faktor dapat dicegah, antara lain dengan melakukan cuci tangan sesuai standar, pemakaian sarung tangan saat melakukan atau kontak dengan pasien, memberikan intervensi farmakologis oral, stress ulcer prophylaxis, pengisapan sekret endotrakeal, posisi semi fowler dan pemeliharaan sirkuit ventilator.² Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perilaku cuci tangan sebagai faktor risiko kejadian VAP di RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2012.

Metode

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik, dengan rancangan case control.

Jumlah sampel adalah sebanyak 27 kasus dan 54 kontrol dengan mempergunakan rumus multiple control. 5 Sampel kasus diambil dari seluruh kasus VAP yang didiagnosis oleh dokter penanggung jawab pasien di Ruang Terapi Intensif RSUP Sanglah Denpasar tahun 2012, sedangkan sampel kontrol adalah pasien yang terpasang ventilator yang tidak menderita VAP pada periode yang sama diambil dari rekam medis pasien. Pengumpulan data melalui wawancara dengan menggunakan kuesioner pada dokter dan perawat yang paling sering kontak dengan pasien. Variabel terikat pada penelitian ini adalah kejadian VAP, sedangkan variabel bebas adalah cuci tangan. Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariat dengan uji chi square dan multivariat dengan uji regresi logistik. Penelitian ini sudah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dan RSUP Sanglah Denpasar.

Hasil

Sebanyak 81 sampel rekam medis pasien dan 81 orang petugas untuk masing-masing kasus dan kontrol diikutkan dalam penelitian ini. Karakteristik subjek pada kasus dan kontrol menunjukkan proporsi yang tidak berbeda bermakna pada variabel umur (p=0,094) dan jenis kelamin (p=0,190). Demikian pula pada dokter; pada variabel umur mayoritas (p=0,177), jenis kelamin (p=0,413) dan pengalaman kerja (p=0,108). Pada perawat; variabel umur mayoritas (p=0,625), jenis kelamin (p=1,000), pendidikan (p=0,324) dan pengalaman kerja (p=0,574).

Karakteristik pasien yang dirawat di Ruang Terapi Intensif RSUP Sanglah Denpasar tahun 2012 yaitu rata-rata hari rawat pasien (ALOS) dengan VAP selama 17 hari sedangkan kontrol selama 6 hari, dengan angka kematian (mortalitas) sebesar 74% untuk kasus dan 48% untuk kontrol, mayoritas dengan penyakit penyerta diabetes melitus (DM) sebesar 14,8% pada kasus dan 5,5% pada kontrol. Pemberian lambung seperti ranitidin dikombinasikan dengan pantoperazol tidak berbeda (p=0,678)dan mayoritas mendapatkan antibiotik ceftriaxon, metronidazole meropenem dan dimana proporsinya tidak berbeda antara kasus dan kontrol (p=0,212). Kuman yang paling banyak ditemukan adalah Pseudomonas aeruginosa (29,6%), Enterobacter gergoviae (14,8%) dan Acinobacter baumani (14,8%).

Tabel 1 menyajikan perbandingan beberapa faktor risiko VAP pada kelompok kasus dan kontrol. Pada Tabel 1 terlihat bahwa kesadaran pasien, frekuensi intubasi, frekuensi penggantian sirkuit ventilator dan frekuensi penggantian *nasogastric tube* (NGT) antara kasus dan kontrol adalah komparabel dengan nilai *p*>0,05 sedangkan penyakit penyerta dan lama dirawat tidak komparabel dengan *p*<0,05.

Pada Tabel 2 terlihat bahwa dari empat variabel yaitu kepatuhan cuci tangan petugas, penggantian kepatuhan sarung tangan, penyakit penyerta dan lama dirawat, terdapat tiga variabel yang berhubungan meningkatkan risiko kejadian VAP yaitu kepatuhan cuci tangan, penyakit penyerta dan lama dirawat. Untuk mendapat gambaran jenis petugas yang memberikan kontribusi dalam cuci tangan maka secara spesifik dibagi menjadi kepatuhan cuci tangan perawat dan dokter yang memiliki risiko terhadap kejadian VAP. Dari hasil analisis tampak bahwa kepatuhan cuci tangan petugas (perawat dan dokter), kepatuhan cuci tangan perawat, kepatuhan cuci tangan dokter, lama rawat dan penyakit penyerta secara signifikan (p<0,05) berhubungan dengan kejadian VAP.

Pada Tabel 3 terlihat bahwa pada Model 1, variabel yang paling berkontribusi meningkatkan risiko kejadian VAP adalah cuci tangan petugas sebesar 6,12 kali (95%CI: 1,538-24,251). Pada Model 2, cuci tangan petugas pada Model 1 dirinci menjadi cuci tangan perawat dan cuci tangan dokter, cuci tangan perawat meningkatkan risiko kejadian VAP sebesar 4,69 kali (95%CI: 1,218-18,076) sedangkan cuci tangan dokter meningkatkan risiko kejadian VAP sebesar 8,40, namun tidak signifikan secara statistik (95%CI: 0,897-78,662).

Diskusi

Berdasarkan hasil penelitian ini, variabel mencuci tangan terbukti meningkatkan risiko kejadian VAP, sedangkan variabel penggantian sarung tangan tidak meningkatkan risiko kejadian VAP. Faktor risiko lain yang ditemukan dalam penelitian ini adalah lama pasien dirawat dan penyakit penyerta. Angka kematian pada pasien dengan kasus VAP adalah sebesar 74% dengan rata-rata lama hari rawat kasus 17 hari. Lama hari rawat meningkatkan risiko terkena VAP, dimana hari rawatnya lebih lama pasien yang mendapatkan lebih banyak perlakuan dan tindakan invasif (intubasi, penggantian sirkuit ventilator dan pemasangan NGT) serta mengalami penurunan kondisi dan imunitas sehingga mudah mengalami VAP. Sekitar 63% pasien VAP yang dirawat adalah pasien pasca pembedahan. Hal ini sesuai dengan penelitian Rello bahwa insiden dan angka mortalitas pasien VAP tinggi terutama pada pasien pasca trauma sebanyak 28-40%.9

Terapi yang diberikan pada pasien dengan VAP antara lain berupa obat untuk pencegahan *stress ulcer* berupa ranitidine (48,1%), pantoperazole (33,3%) dan pemberian antibiotika seperti ceftriaxon (27,5%), meropenem (17,5) dan metronidazole (22,5%). Pemberian pencegah *stress ulcer* untuk mencegah aspirasi yang berisiko terjadinya

Tabel 1 Perbandingan faktor risiko antara kasus dan kontrol

Variabel	Kasus	Kontrol	Nilai p
Diagnosa			
Bedah	17 (63,0)	32 (59,2)	0,408
Medik	9 (33,3)	15 (27,8)	
Obgin	1 (3,7)	7 (13,0)	
Penyakit penyerta			
Ada	7 (25,9)	5 (9,3)	0,047
Tidak ada	20 (74,1)	49 (90,7)	
Lama dirawat			
Onset lambat ≥5 hari	20 (74,1)	23 (42,6)	0,007
Onset dini 3-4 hari	7 (25,9)	31 (57,4)	
Antibiotika			
Tidak dapat	0 (0,0)	3 (5,6)	0,212
Dapat	27 (100)	51 (94,4)	
Obat lambung			
Tidak dapat	4 (14,8)	10 (18,5)	0,678
Dapat	23 (85,2)	44 (81,5)	
Kesadaran			
Tidak sadar	24 (88,9)	48 (88,9)	1,000
Sadar	3 (11,1)	6 (11,1)	
Frekuensi intubasi			
Rata-rata (mean)	1,04	1,02	0,657
Frekuensi penggantian sirkuit ventilator			
Rata-rata (<i>mean</i>)	1,04	1,00	0,327
Frekuensi penggantian NGT			
Rata-rata (<i>mean</i>)	1,07	1,00	0,161

Tabel 2. Crude OR Kejadian VAP di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2012

Variabel	Kasus (n = 27)	Kontrol (n = 54)	OR	95%CI	Nilai p
Kepatuhan cuci tangan petugas					
Tidak patuh 0-79%	24(88,9)	30(55,6)	6,40	1,72-23,83	0,003
Patuh 80-100%	3(11,1)	24(44,4)			
Kepatuhan cuci tangan perawat					
Tidak patuh	23(85,2)	18(33,3)	11,50	3,45-38,30	0,000
Patuh	4(14,8)	36(66,7)			
Kepatuhan cuci tangan dokter					
Tidak patuh	26(96,3)	38(70,4)	19,29	2,43-152,69	0,000
Patuh	1(3,7)	1(29,6)			
Penggantian sarung tangan					
Tidak patuh <100%	20 (74,1)	36 (66,7)	1,43	0,51-4,00	0,496
Patuh =100%	7 (25,9)	18 (33,3)			
Lama rawat					
Onset lambat ≥5 hari	20 (74,1)	23 (42,6)	3,85	1,39-10,63	0,007
Onset dini 3-4 hari	7 (25,9)	31 (57,4)			
Penyakit penyerta					
Ada	7 (25,9)	5 (9,3)	3,43	0,97-12,09	0,047
Tidak ada	20 (74,1)	49 (90,7)			

Tabel 3 Adjusted OR faktor risiko VAP di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2012

	Faktor risiko	<i>Adjusted</i> OR	95%CI		Nilai p
			Lower	Upper	
Model 1	Cuci tangan petugas	6,11	1,538	24,251	0,010
	Lama dirawat	4,18	1,361	12,811	0,012
	Penyakit penyerta	4,22	0,977	18,252	0,054
Model 2	Cuci tangan perawat	4,69	1,218	18,076	0,025
	Cuci tangan dokter	8,40	0,897	78,662	0,062
	Lama dirawat	3,13	0,924	10,633	0,067
	Penyakit penyerta	0,24	0,045	1,3170	0,101

VAP.³ Pemberian antibiotik spektrum luas dilakukan sebelum diagnosis pasti ditegakkan dan antibiotik definitif diberikan bila diagnosis sudah tegak, yang bertujuan untuk membunuh kuman penyebab VAP.⁶

Menurut Augustyn, cuci tangan yang tidak standar merupakan salah satu faktor risiko utama terhadap kejadian VAP.2 Cuci tangan yang tidak patuh menyebabkan penularan penyakit melalui tangan petugas kesehatan yang terkontaminasi dimana tangan petugas adalah yang paling sering kontak dengan pasien. Hal ini sejalan dengan pernyataan WHO yang menyebutkan bahwa melakukan kelalaian dalam prosedur kebersihan tangan saat menyentuh kulit pasien yang dirawat, kontak dengan pasien, serta kontaminasi dengan lingkungan menyebabkan mikroorganisme bertahan hidup lebih lama di tangan. Tangan petugas kesehatan akan terpapar oleh flora normal namun berpotensi patogen pada pasien yang dirawat.⁷

Berdasarkan hasil penelitian ini, kuman penyebab VAP terbanyak adalah *Pseudomonas* aeruginase, Enterobacter gergoviae, Citrobacter koseri yang merupakan flora lingkungan serta Staphylococcus epidermidis merupakan flora normal Berdasarkan konsep segitiga epidemiologi, terjadinya infeksi disebabkan oleh penjamu, agen dan lingkungan. Pada penelitian ini lingkungan sangat berperan karena kumankuman penyebab VAP berada di lingkungan pasien yang merupakan penghuni flora lingkungan terutama lingkungan yang lembab. Suhu lingkungan RTI berkisar 21°-25°C dengan kelembaban 60%-65% (standar suhu 22°-23°C dan kelembaban 35%-60%). Kuman-kuman penyebab VAP dapat ditemukan lingkungan pasien seperti tempat tidur, meja pasien, lantai kamar dan peralatan medis sehingga untuk meminimalisir kuman perlu desinfeksi dengan desinfektan dilakukan terhadap lingkungan pasien seperti mengepel

lantai, membersihkan tempat tidur, membersihkan meja pasien dan peralatan medis.

Kuman penyebab VAP ditularkan melalui tangan petugas yang tidak melakukan cuci tangan sebelum dan sesudah kontak dengan pasien. Hal ini sesuai dengan penelitian Kollef bahwa mikro-organisme yang berperan terhadap VAP adalah Staphylococcus aureus, Enterobacteriacea dan Pseudomonas aeruginosa. Hasil penelitian Ngumi menunjukkan bahwa isolasi kuman pada kejadian VAP sebagian besar adalah Pseudomonas aeruginase, Citrobacter dan Staphylococcus aureus.8 Menurut WHO, tingkat kepatuhan cuci tangan di negara maju dan berkembang berkisar antara 5% sampai 89%⁸⁼⁹ sedangkan Komite Pencegahan dan Pengendalian Infeksi (PPI) RSUP Sanglah menetapkan standar kepatuhan cuci tangan sebesar 80% yang terus-menerus ditingkatkan setiap tahun dari standar WHO sebesar 60%. hasil perhitungan Berdasarkan tingkat kepatuhan cuci tangan dokter dan perawat didapatkan hasil bahwa kepatuhan cuci tangan perawat sebesar 76,89% dan kepatuhan cuci tangan dokter sebesar 62,95%.4 Dalam praktek sehari-hari menunjukkan tingkat kepatuhan cuci tangan dokter sebelum melakukan tindakan aseptik dengan tingkat kepatuhan rata-rata 45,1% untuk kasus dan 66,3% untuk kontrol yang secara signifikan (p=0,04) sebagai penyebab tingginya risiko kejadian VAP. Praktik cuci tangan dokter sebelum melakukan tindakan aseptik (intubasi pasien, memasang NGT dan suction) adalah praktik yang paling buruk dari lima momen cuci tangan yang lain. Kondisi ini memberi peluang masuknya kuman kedalam tubuh pasien sehingga meningkatkan risiko terjadinya VAP.

Berdasarkan wawancara dan observasi, rendahnya kepatuhan dokter mencuci tangan sebelum prosedur aseptik disebabkan dokter beranggapan karena sudah menggunakan sarung tangan maka tidak perlu mencuci tangan lagi. Penyebab yang lain adalah pada prosedur intubasi, tangan petugas yang sudah steril terkontaminasi dengan tubuh pasien seperti kepala dan dagu saat melakukan intubasi karena tidak dilakukan pemasangan doek steril.

Berdasarkan hasil analisis multivariat dengan regresi logistik model 2 didapatkan nilai R²=0,326-0,453 yang menunjukkan bahwa cuci tangan perawat, cuci tangan dokter, lama rawat dan penyakit penyerta secara bersamasama memberikan kontribusi sebanyak 32,6%-45,3% dari seluruh faktor risiko kejadian VAP, masih ada sekitar 54,7%-67,4% faktor risiko lain yang belum bisa dibuktikan. Faktor risiko penggantian sarung tangan antara kontak dengan pasien bukan merupakan faktor risiko kejadian VAP, karena dalam SPO implementasi sehari hari sudah dilaksanakan dengan baik. Kemungkinan penyebabnya yaitu kurangnya eksplorasi data faktor risiko ini karena terbatasnya pertanyaan dalam kuesioner kepatuhan cuci tangan.

Peran Tim Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) yang terdiri dari empat pilar pendukung yaitu Komite Pencegahan dan Pengendalian Infeksi (PPI), Tim Mikrobiologi, Sub Komite Farmasi Klinis dan Tim PPRA menjadi sangat penting dan perlu ditingkatkan dimasa mendatang untuk menekan kejadian VAP.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah sampel tidak representatif karena terbatas pada kasus tahun 2012 sehingga belum dapat menggambarkan secara umum adanya pengaruh yang kuat dalam meningkatkan risiko VAP dan pencatatan pada rekam medis yang kurang baik sehingga variabel yang mungkin sebagai variabel independen menjadi tidak terbukti.

Simpulan

Cuci tangan yang tidak sesuai standar merupakan variabel yang paling berpengaruh dalam meningkatkan risiko VAP di RSUP Sanglah Denpasar. Variabel lain yang juga berpengaruh adalah lama hari rawat. Diperlukan upaya promotif untuk meningkatkan kepatuhan cuci tangan petugas dan prosedur aseptik sesuai dengan standar.

Ucapan terima kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada semua dokter dan perawat di RTI RSUP Sanglah Denpasar yang telah berpartisipasi dan membantu proses pelaksanaan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Kollef MH, The prevention of ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med 2005; 340:627-34.
- Augustyn,B. Ventilator-Associated Pneumonia Risk Factors and Prevention. Available: http://aacn.org/WD/CETests/Media/C0742.pdf. (Accessed: 2012, March 12); 2007
- Wiryana, M. Ventilator Associated Pneumonia. Diakses tanggal 06Januari2011 dari http://ejournal.unud.ac.id/abstrak/ventilator%20asso ciated%20pneumonia.pdf; 2007.
- RSUP Sanglah Denpasar. Laporan Data Infeksi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Tahun 2012. RSUP Sanglah Denpasar: 2012.
- Schlesselman James J. Case control studies: Design Conduct Analysis. P: 150 Oxford University Press. New York: 1982.
- Niederman. Use of Broad spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection resistant Organism. *American Journal* Respiration Critical Care Medicine; USA: 2006.
- 7. World Health Organization. WHO Guidelines On Hand Hygiene In Health Care: A Summary. Geneva: 2009.
- Ngumi. Nosokomial Infection at Kenyatta National Hospital Intensive-Care Unit in Nairobi, Kenya. Available: www.karger.com (Accessed: 2012, May 29); 2006.
- Rello J, Lorente C, Diaz E, BodiM, Boque C, SandiumengeA, et al. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. Chest 2003;124:2239
- Sastroasmoro Sudigdo, Ismael Sofyan. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi ke-4. Seto Agung IKAPI. Jakarta; 2011.