

## **Hubungan Lama Hemodialisis dengan Fungsi Kognitif pada Pasien yang Menjalani Hemodialisis Menggunakan Metode *Mini Mental State Examination* Ditinjau dari Kedokteran dan Islam**

### ***The Relationship between Duration of Hemodialysis and Cognitive Function in Hemodialysis Patient by Using the Mini Mintal State Examination Method***

Suci Purnama<sup>1</sup>, Linda Armelia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student, Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta

<sup>2</sup>Lecturer, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta  
Jalan Letjen Suprpto, Cempaka Putih, Jakarta 10510

Corresponding author: linda.armelia@yarsi.ac.id

**KATA KUNCI** Penyakit Ginjal Kronik; Lama Hemodialisis; Fungsi Kognitif; MMSE

**ABSTRAK** Hemodialisis merupakan terapi pengganti ginjal pada penyakit ginjal kronik. Terdapat data statistik yang berbeda untuk prevalensi gangguan kognitif di Indonesia pada pasien yang menjalani hemodialisis mulai dari 20% - 47%. Penelitian ini menggunakan analitik korelatif dengan desain *cross sectional* yang dilakukan pada bulan Agustus 2018 di RS Anna Medika Bekasi dengan jumlah sampel sebanyak 102 responden yang diambil dengan cara consecutive sampling. Peneliti melakukan wawancara dengan menggunakan kuisioner *Mini Mental State Examination* (MMSE). Analisis data dengan menggunakan uji spearman. Fungsi kognitif pasien hemodialisis berdasarkan MMSE didapatkan penurunan fungsi kognitif ringan sebanyak 56 (54,9%), penurunan fungsi kognitif sedang sebanyak 13 (12,7%) dan tidak mengalami penurunan fungsi kognitif sebanyak 33 (32,4%). Hubungan antara lama hemodialisis dengan fungsi kognitif didapatkan  $p=0,002$ . Terdapat hubungan signifikan antara lama hemodialisis dengan fungsi kognitif pada pasien hemodialisis di RS Anna Medika.

**KEYWORDS** *Cognitive Function; Chronic Kidney Disease; Hemodialysis; MMSE*

**ABSTRACT** *Hemodialysis is a kidney replacement therapy in patient with chronic kidney disease. There are different statistical data for the prevalence of cognitive disorders at Indonesia in patients undergoing hemodialysis starting from 20% - 47%. This study is an analytic study with cross sectional design in Agust 2015 at Anna Medika Bekasi Hospital with a sample of 102 people were taken by consecutive sampling. Research using Mini Mental State Examination (MMSE). Data were analyzed by Spearman test.*

*Cognitive function patient who undergoing hemodialysis by using MMSE is mild cognitive impairment 15 (54.9%), moderate cognitive impairment is 13 (12.7%), normal is 33 (32.4%). The relationship between the duration of hemodialysis and cognitive function was obtained  $p=0.002$ . There is a significant correlation between the duration of hemodialysis and cognitive function in hemodialysis patients at Anna Medika Bekasi Hospital.*

## PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) adalah suatu proses patofisiologis dengan etiologi beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan berakhir menjadi gagal ginjal.

Terapi pengganti ginjal (TPG) menjadi pilihan bagi penderita PGK tahap akhir untuk mempertahankan fungsi tubuh. TPG dapat berupa transplantasi atau dialisis, berupa dialisis peritoneal dan hemodialisis (HD). Mengingat beban biaya yang harus ditanggung, sulitnya mencari donor ginjal yang sesuai, dan keefektifan yang didapat, HD masih menjadi pilihan utama bagi pasien PGK.

Hemodialisis merupakan cara yang relatif aman dan dapat meningkatkan kualitas hidup bagi pasien penderita PGK stadium 5, tetapi komplikasi yang ditimbulkan bermacam-macam seiring dengan

Diagnosis gangguan kognitif tersebut menjadi sangat penting karena diasosiasikan dengan penurunan kualitas hidup pada pasien HD. *Mini Mental State Examination* (MMSE) adalah penilaian skrining psikometrik dari fungsi kognitif yang digunakan untuk menyaring pasien yang mengalami gangguan fungsi kognitif). MMSE menilai sejumlah domain kognitif, orientasi ruang dan waktu, *working and immediate memory*, atensi dan kalkulasi, penamaan benda, pengulangan kalimat, pelaksanaan perintah, pemahaman dan pelaksanaan perintah menulis, pemahaman dan pelaksanaan perintah

lamanya penderita menjalani HD dan semakin banyaknya frekuensi pasien menjalani HD. Gangguan fungsi kognitif sering terjadi pada pasien PGK yang menjalani HD.

Terdapat data statistik yang berbeda untuk prevalensi gangguan kognitif di Indonesia pada pasien PGK setelah HD mulai dari 20% sampai 47%. Perubahan neuropatologis pada otak terjadi secara paralel pada ginjal telah ditempatkan sebagai mekanisme yang menjelaskan hubungan antara PGK dan gangguan fungsi kognitif. Hal ini termasuk arterosklerosis, penyakit mikrovaskular, stroke, stress oksidatif dan *white matter lesions*. Banyak faktor berkontribusi dalam gangguan kognitif, termasuk retensi garam, hipotensi, ketidakstabilan hemodinamika selama dialisis, anemia, uremia serta hubungannya dengan kelainan metabolik yang mengikutinya.

verbal, perencanaan dan praksis. Instrumen ini direkomendasikan sebagai screening untuk penilaian kognitif global oleh *American Academy of Neurology* (AAN).

## METODOLOGI

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik korelatif dengan desain *cross sectional* yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara lama HD dengan fungsi kognitif pada pasien yang menjalani HD di RS Anna Medika Bekasi. Pengambilan data dilaksanakan bulan Agustus 2018 pada pasien PGK yang menjalani HD.

Populasi penelitian ini adalah semua penderita PGK yang sedang menjalani HD di Unit Hemodialisis RS Anna Medika Bekasi. Besar sampel didapatkan 102 orang ditentukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian.

Adapun sampel yang mengikuti penelitian ini memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: bersedia mengikuti penelitian, pasien PGK yang menjalani HD rutin setiap minggu minimal sudah menjalani 3 bulan di Unit Hemodialisis RS Anna Medika Bekasi. Kriteria eksklusi pada penelitian ini diantaranya : usia lebih dari 65 tahun, memiliki riwayat penyakit stroke, memiliki gangguan indra pengelihatian dan pendengaran, memiliki gangguan mental seperti skizofrenia dan *post traumatic disorder*, mengkonsumsi obat-obatan yang berpengaruh terhadap fungsi kognitif.

Cara pengambilan data berdasarkan wawancara dan pengisian kuisioner menggunakan *Mini Mental State Examination* (MMSE) terhadap responden. Seluruh responden dalam penelitian ini menyetujui partisipasinya secara tertulis. Cara Pengukuran Data dengan cara menjumlahkan skor yang diperoleh dari jawaban responden dalam wawancara dan pengisian kuisioner yang diberikan dalam skala ordinal. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program *Statistical Package for Social Science* (SPSS).

Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik pada 31 Juli 2018 berdasarkan surat kelayakan etik No.142/KEP-UY/BIA/VII/2018.

## ISI

Berdasarkan pengambilan data yang dilakukan pada bulan Agustus 2018 di RS Anna Medika Bekasi, untuk mengetahui lama HD yang telah dijalani responden serta mengukur fungsi kognitif menggunakan metode *Mini Mental State Examination*. Populasi penelitian berjumlah 156 orang. Namun dari jumlah populasi tersebut, hanya 102 responden yang memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik subjek penelitian tercantum pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan, bahwa dari 102 responden diketahui pasien yang menjalani HD berjenis kelamin laki-laki sebanyak 61 (59,8%) dan perempuan sebanyak 41 (40,2%).

Berdasarkan usia diketahui pasien yang menjalani HD berusia < 40 tahun sebanyak 15 (14,7%), 40 – 50 tahun sebanyak 31 (30,4%) dan >50 tahun sebanyak 56 (54,9%).

Berdasarkan pendidikan diketahui pasien yang menjalani HD berpendidikan rendah (SD dan SMP) sebanyak 21 (20,6%) dan berpendidikan tinggi (SMA dan Sederajat) sebanyak 81 (79,4%).

Berdasarkan lama HD diketahui pasien yang menjalani lama HD < 12 bulan sebanyak 30 (29,4%), 12 - 24 bulan sebanyak 38 (37,3%), 25 - 36 bulan sebanyak 15 (14,7%) dan > 36 bulan sebanyak 19 (18,6%).

Berdasarkan penyebab pasien menjalani HD diketahui penyebab pasien menjalani HD yaitu diabetes melitus sebanyak 26 (25,5%), hipertensi sebanyak 47 (46,1%), asam urat sebanyak 13 (12,7%), obat sebanyak 3 (2,9%), minuman kaleng, berenergi, bersoda sebanyak 6 (5,9%) dan penyebab lainnya sebanyak 7 (6,9%).

Tabel 2 memperlihatkan bahwa pasien HD yang tidak mengalami penurunan kognitif sebanyak 37 (36,3%), penurunan kognitif ringan sebanyak 52 (51,0%), penurunan kognitif sedang sebanyak 13 (12,7%), dan tidak ada yang mengalami penurunan kognitif berat.

Tabel 3 memperlihatkan analisis bivariat yang digunakan pada penelitian ini menggunakan uji *spearman*. Hasil uji statistik didapatkan  $p < 0,05$  yang berarti terdapat hubungan signifikan antara lama HD dengan fungsi kognitif pada pasien HD di RS Anna Medika Bekasi.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	61	58,8
Perempuan	41	40,2
Usia		
<40 Tahun	15	14,7
40-50 Tahun	31	30,4
>50 Tahun	36	54,9
Pendidikan		
Pendidikan Rendah (SD & SMP)	21	20,6
Pendidikan Tinggi (SMA & Sederajat)	81	79,4
Lama Hemodialisis		
< 12 Bulan	30	29,4
13 - 24 Bulan	38	37,3
25 - 36 Bulan	15	14,7
> 36 Bulan	19	18,6
Penyebab Hemodialisis		
Diabetes Melitus	26	25,5
Hipertensi	47	46,1
Asam Urat	13	12,7
Obat	3	2,9
Minuman Kaleng, Berenergi	6	5,9
Lainya	7	6,9

Tabel 2. Frekuensi Fungsi Kognitif Menggunakan Metode *Mini Mental State Examination*

Gangguan Fungsi Kognitif	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Normal	37	36,3
Penurunan Kognitif Ringan	52	51
Penurunan Kognitif Sedang	13	12,7
Penurunan Kognitif Berat	0	0
Total	102	100

Tabel 3. Analisis Bivariat Hubungan Lama Hemodialisis Dengan Fungsi Kognitif Pada Pasien yang Menjalani Hemodialisis Menggunakan Metode *Mini Mental State Examination*.

Fungsi Kognitif	Lama HD				Total	<i>p value</i>
	< 12 Bulan	12 - 24 Bulan	25 - 36 Bulan	> 36 Bulan		
Normal	66,7%	23,7%	20%	26,3%	36,3%	
Penurunan Fungsi Kognitif Ringan	26,7%	60,5%	60%	63,2%	51%	
Penurunan Fungsi Kognitif Sedang	6,7%	15,8%	20%	10,5%	12,7%	0,002
Penurunan Fungsi Berat	0%	0%	0%	0%	0%	
Total	100%	100%	100%	100%	100%	

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan karakteristik subjek penelitian dari 102 pasien PGK yang menjalani HD menurut jenis kelamin, didapatkan bahwa jumlah laki-laki yaitu 61 orang (59,8%) yang menjalani HD lebih besar jumlahnya dibandingkan dengan jumlah perempuan, yaitu 41 orang (40,2%). Hasil penelitian yang sama dilakukan oleh Mariyanti (2013) dimana jumlah responden yang menjalani HD di RS Yogyakarta sebanyak 75% adalah laki-laki dan sisanya sebanyak 25% adalah perempuan. Hal ini dikarenakan gaya hidup responden laki-laki yang buruk seperti merokok sehingga dapat menyebabkan hipertensi sebagai penyebab awal PGK. Perempuan memiliki risiko terkena penyakit ginjal lebih rendah karena memiliki hormon estrogen lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki. Hormon estrogen dapat mempengaruhi kadar kalsium dalam tubuh dengan menghambat pembentukan sitokin tertentu yang dapat menghambat osteoklas sehingga tidak berlebihan dalam menyerap tulang dan kadar kalsium menjadi seimbang. Kalsium memiliki efek protektif dengan mencegah penyerapan oksalat yang dapat membentuk batu ginjal sebagai salah satu penyebab terjadinya gagal ginjal kronik.

Berdasarkan data *Indonesian Renal Registry* (IRR) distribusi usia pada tahun 2017, yaitu kelompok usia terbanyak 45 – 54 tahun (31%) dan kelompok usia 55 – 64 tahun (29%). Data tersebut sesuai dengan hasil penelitian, yaitu jumlah pasien HD terbanyak pada usia diatas 50 tahun yaitu sebanyak 56 orang (54,9%). Hal ini dikarenakan fungsi renal akan berubah bersamaan dengan pertambahan usia. Sesudah usia 40 tahun akan terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus secara progresif hingga usia 70 tahun, kurang lebih 50% dari normalnya.

Berdasarkan tingkat pendidikan diketahui pasien yang menjalani HD berpendidikan rendah (SD dan SMP) berjumlah 21 (20,6%), dan yang menjalani HD berpendidikan tinggi (SMA dan Sarjana/Sekolah Tinggi) berjumlah 81 (79,4%). Dalam tinjauan teori tidak dijelaskan keterkaitan antara pendidikan dan kejadian PGK maupun pasien yang menjalani HD. Peneliti berasumsi bahwa tingkat pendidikan mempengaruhi perilaku seseorang dalam mencari perawatan dan pengobatan penyakit yang dideritanya, serta memilih dan memutuskan tindakan yang akan dan harus dijalani untuk mengatasi masalah kesehatannya. Menurut peneliti, semakin tinggi pendidikan seseorang kesadaran untuk mencari pengobatan dan

perawatan akan masalah kesehatan yang dialami juga akan semakin tinggi. Azwar (2005) mengatakan bahwa semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang maka dia akan cenderung untuk berperilaku positif karena pendidikan yang diperoleh dapat meletakkan dasar-dasar pengertian (pemahaman) dan perilaku dalam diri seseorang.

Berdasarkan lama HD diketahui pasien yang menjalani lama hemodialisis < 12 bulan sebanyak 30 (29,4%), 12 - 24 bulan sebanyak 38 (37,3%), 25 - 36 bulan sebanyak 15 (14,7%) dan > 36 bulan sebanyak 19 (18,6%). Hasil ini sejalan dengan beberapa hasil penelitian sebelumnya. Riyanto (2011) dalam penelitiannya juga menemukan bahwa sebagian pasien HD memiliki lama waktu menjalani HD rata-rata dua tahun (32,19%). Mailani, Setiawan, dan Cholina (2015) juga mengungkapkan mayoritas pasien pada penelitian mereka telah menjalani HD lebih dari satu tahun. Rambod dan Rafii (2010) mengungkapkan mayoritas pasien HD menjalani terapi ini dalam rentang dua sampai empat tahun (67,8%). Tingginya angka lama menjalani HD menunjukkan juga bahwa sebagian besar pasien HD mampu bertahan hidup yang cukup lama meskipun dalam kondisi ginjal yang tidak berfungsi dengan baik dan berbagai masalah kesehatan akibat kerusakan ginjal yang dialaminya.

Berdasarkan penelitian ini didapatkan penyebab awal pasien mengalami PGK stadium akhir yaitu hipertensi jumlahnya lebih banyak yaitu 47 pasien (46,1%) dibandingkan dengan penyebab lainnya. Penelitian lain yang dilakukan Melati, *et al* (2007), di RS Advent Bandung ditemukan bahwa dari 70 sampel pasien PGK yang diteliti, sebanyak 57 orang (81%) menderita hipertensi, dengan penyebabnya adalah 52,6% akibat DM. 81,5% akibat hipertensi, 5% akibat arthritis, 21% akibat penyebab kardiovaskular, 5% nephrolithiasis, 15% akibat GNC &

PNC, 3% akibat keganasan dan 2% akibat penyakit lainnya. Penelitian lain yang turut mendukung adalah Maulidawati (2008), pada penelitiannya yang dilakukan di RSUD Kota Semarang secara *cross sectional* bulan Januari sampai Desember 2008 terhadap seluruh pasien rawat inap di bangsal penyakit dalam dengan jumlah sampel 1276 orang, didapatkan hasil bahwa pasien hipertensi pada penelitian tersebut memiliki resiko 3,14 kali lebih besar terkena PGK dibandingkan tidak hipertensi.

Hipertensi menyebabkan peningkatan tekanan dan regangan yang berlangsung kronis pada arteriol kecil dan glomeruli akan menyebabkan pembuluh ini mengalami sklerosis. Lesi – lesi sklerotik pada arteri kecil, arteriol dan glomeruli menyebabkan terjadinya nefrosklerosis. Lesi ini bermula dari adanya kebocoran plasma melalui membran intima pembuluh-pembuluh ini, hal ini mengakibatkan terbentuknya deposit fibrinoid di lapisan media pembuluh, yang disertai dengan penebalan progresif pada dinding pembuluh yang nantinya akan membuat pembuluh darah menjadi vasokonstriksi dan akan menyumbat pembuluh darah tersebut. Penyumbatan arteri dan arteriol akan menyebabkan kerusakan glomerulus dan atrofi tubulus, sehingga seluruh nefron rusak, yang menyebabkan terjadinya gagal ginjal kronik.

Hasil penilaian fungsi kognitif dari skor MMSE dikategorikan menjadi empat jenis yaitu normal, penurunan kognitif ringan, penurunan kognitif sedang dan penurunan kognitif berat. Berdasarkan data yang didapatkan peneliti dengan metode wawancara menggunakan kuisisioner MMSE didapatkan 33 orang (32,4%) memiliki fungsi kognitif yang normal, 56 orang (54,9%) mengalami penurunan kognitif ringan, dan 13 orang (12,7%) mengalami gangguan kognitif sedang. Pemeriksaan

fungsi kognitif dengan kuisioner MMSE meliputi fungsi orientasi, registrasi, atensi dan kalkulasi, mengingat, dan bahasa.

Pada penelitian ini didapatkan 64,7% subjek penelitian mengalami gangguan pada fungsi memori dan 50% subjek penelitian mengalami gangguan pada fungsi atensi dan kalkulasi. Gangguan memori sering merupakan gejala yang timbul pada demensia dini. Pada tahap awal pasien akan mengalami gangguan memori baru, yakni cepat lupa apa yang baru saja dikerjakan. Namun lambat laun memori lama juga akan terganggu. Lebih dari separuh (50-80%) pasien yang mengalami gangguan kognitif ringan akan menderita demensia dalam waktu 5-7 tahun mendatang. Itulah sebabnya diperlukan deteksi dini untuk mencegah menurunnya fungsi kognitif lebih lanjut.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan  $p$  value = 0,002 yang berarti terdapat hubungan signifikan antara lama HD dengan fungsi kognitif pasien yang menjalani HD.

Lamanya HD berkaitan erat dengan efisiensi dan adekuasi HD, sehingga lama HD juga dipengaruhi oleh tingkat uremia akibat progresivitas perburukan fungsi ginjalnya dan faktor-faktor komorbiditasnya, serta kecepatan aliran darah dan kecepatan aliran dialisat. Namun demikian, semakin lama proses hemodialisis, maka semakin lama darah berada diluar tubuh, sehingga makin banyak antikoagulan yang dibutuhkan dan juga terjadinya hipotensi intradialisis. Patogenesis dari hipotensi intradialisis multifaktor disebabkan sebagai hasil dari gangguan tiga faktor utama yang memainkan peran dalam stabilitas hemodinamik selama HD: pertama, refilling volume darah; kedua, konstiksi dari *resistance vessels* seperti arteri yang kecil dan arteriol, dan ketiga, mempertahankan output jantung, melalui peningkatan kontraktilitas miokardium, *heart rate*, dan konstiksi

dari *capacitance vessels* seperti venula dan vena.

Pasien yang menerima HD, berulangnya episode hipotensi selama pengobatan dapat menyebabkan kerusakan lebih lanjut ke iskemia sirkuit sensitif frontal-subkortikal karena arteriosklerosis pembuluh kecil, kalsifikasi, dan kekurangan nitrat oksida yang mungkin cenderung mengganggu mekanisme normal autoregulasi dan aliran darah ke struktur anterior otak. Sehingga hal ini dapat menimbulkan stres fisik, pasien akan merasakan kelelahan, sakit kepala, dan berkeringat dingin akibat tekanan darah yang turun. Pasien akan mengalami gangguan berpikir dan konsentrasi.

## PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara lama HD dengan fungsi kognitif pada pasien yang menjalani hemodialisis di RS Anna Medika Bekasi. Semakin lama menjalani HD maka semakin menurun fungsi kognitifnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bare & Smeltzer. (2002). Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner & Suddart Edisi 8 vol.3. Jakarta: EGC.
- Budiyanto, (2009). Gizi dan Kesehatan. Malang: Bayu Media dan UMM Press.
- Ganong WF. (2003). Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Ganong Edisi 22. Jakarta: EGC.
- Guyton AC. and JE Hall. (2007). Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 9. Jakarta: EGC.
- Kochhann, Renata, Varela J, Lisboa CMS, Chaves M. (2010). Aging, Neuropsychology and Cognition. 11/2010; 18(2):180-94.
- LeMone P. & Burke. (2008). Medical surgical nursing: Critical thinking in

- client care. 4th ed. Pearson Prentice Hall: New Jersey.
- Mesulam MM. (2002). Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. 2nd ed, Oxford: Oxford University.
- O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, *et al.* (2008). Detecting dementia with the mini mental state examination in highly educated individuals. *Arch Neurol* 65(7):963-7.
- Odagiri G, Sugawara N, Kikuchi A, Takahashi I, Umeda T, Saitoh H, *et al.*, (2011). Cognitive function among hemodialysis patients in Japan. *Ann Gen Psychiatry*. 10(20):1-5.
- Palmer BF, Henrich WL. (2008). Recent advances in the prevention and management of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol*, 19: 8-11.
- Prodjosudjadi W, Suhardjono, Suwitra K, *et al.* (2009). Detection and prevention of chronic kidney disease in Indonesia: initial community screening. *Nephrology*. 14(7):669-674.
- Saberi A, Monfared A, Sobhani A, Atrakar R, *et al.* (2016). Cognitive Impairment and Its Associated Factors in Patients Undergoing Hemodialysis: A Cross Sectional Study. *Caspian Journal of Neurological Sciences*. 3(10): 118-127.
- Sahabat ginjal, (2010). Delapan faktor resiko mendeteksi penyakit ginjal kronik. <http://sahabatginjal.com/display.articles.aspx?artid> (Diakses 25 September 2018)
- Supriyadi, Wagiyo, Widowati SR. (2011). Tingkat Kualitas Hidup Pasien Gagal Ginjal Kronik Terapi Hemodialisa. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 6(2):107-12.
- Suwitra K. (2014). Penyakit Ginjal Kronik. In: Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi, L., Simadribata, M.K., & Setiati, S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing. hlm 1035-40