



Hubungan Lama Menderita Diabetes Melitus dengan Kadar Prothrombin Time (PT) dan Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)

Nikma

Jurusan Teknologi Laboratorium Medik, Poltekkes Kemenkes Ternate, Indonesia

nikma_21@yahoo.com / 085298238XXX

Info Artikel

Sejarah Artikel:

Diterima 21 Januari 2022
Disetujui 11 Feb2022
Di Publikasi 01 Mei 2022

Keywords:

Diabetes Melitus Tipe 2, PT, APTT, Lama DM

DOI

<https://doi.org/10.32763/juke.v15i1.473>

Abstrak

Latar Belakang : Hiperglikemia, hiperinsulinemia dan resistensi insulin telah terbukti dalam berbagai penelitian dapat menimbulkan perubahan terhadap berbagai komponen yang berperan terhadap faal hemostasis. **Tujuan :** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan lama DM Tipe 2 dengan kondisi hemostatis PT dan APTT. **Metode :** Penelitian ini merupakan studi observasional dengan pendekatan cross sectional menggunakan sampel darah plasma yang telah terisi antikoagulan Na citrate 3.2% yang diambil dari pasien yang telah memenuhi kriteria sampel penelitian. Jumlah sampel sebanyak 30 yang seluruhnya merupakan pasien DM Tipe 2. **Hasil :** Berdasarkan dari uji korelasi Pearson merupakan uji korelasi antara lama DM dengan PT dan APTT, antara lama DM dengan PT didapatkan nilai $p = 0.506$ yaitu nilai $p > 0.05$. Sedangkan antara lama DM dengan APTT dari hasil uji didapatkan nilai $p = 0.014$ yaitu nilai $p < 0.05$. **Kesimpulan :** Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh kesimpulan uji korelasi antara lama DM dengan PT dan APTT. Antara lama DM dengan PT didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0.05$), hal ini menggambarkan tidak ada pengaruh yang signifikan pada jalur ekstrinsik pembekuan darah dengan lama DM. Sedangkan antara lama DM dengan APTT dari hasil uji didapatkan hasil hubungan yang signifikan ($p < 0.05$), hal ini menggambarkan bahwa ada pengaruh yang signifikan pada jalur intrinsik dengan dengan lama DM.

The Relationship between Duration of Suffering from Diabetes Mellitus and Levels of Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)

Abstract

Background: Hyperglycemia, hyperinsulinemia, and insulin resistance have been observed in various studies as the causes of changes in various components that play an important role in hemostasis. **Purpose:** This study aims to analyze the relationship between the duration of Type 2 DM and the hemostatic conditions of PT and APTT. **Methods:** This study belongs to an observational study with a cross sectional approach using plasma blood samples that have been filled with the anticoagulant Na citrate 3.2% taken from patients who have met the research sample criteria. The number of samples was 30, all of whom were patients with type 2 diabetes mellitus. **Results:** Based on the result of the Pearson correlation test of the relationship between the duration of DM with PT and APTT levels. The relationship between duration of DM and PT obtained p value = 0.506, i.e., p value > 0.05 . Meanwhile, between the duration of DM and APTT, the test results obtained p value = 0.014, i.e., the p value < 0.05 . **Conclusion :** Based on the results of research that has been carried out, it can be concluded that between the duration of DM and PT, the results are not significant ($p > 0.05$), this illustrates that there is no significant effect on the extrinsic pathway of blood clotting with the duration of DM. Meanwhile, between the duration of DM and APTT, the test results obtained a significant relationship ($p < 0.05$), this illustrates that there is a significant effect on the intrinsic pathway with the duration of DM.



Alamat korespondensi:

Poltekkes Kemenkes Ternate, Ternate - West Maluku Utara , Indonesia
Email: upmpoltekkesternate@gmail.co.id

ISSN 2597-7520

© 2022 Poltekkes Kemenkes Ternate

Pendahuluan

Diabetes Melitus adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia yang terjadi karena pankreas tidak mampu mensekresi insulin, gangguan kerja insulin, ataupun keduanya (ADA, 2021). Gangguan metabolisme pada pasien diabetes mellitus menyebabkan gangguan keseimbangan fisiologis koagulasi dan fibrinolisis, menyebabkan keadaan protrombotik yang ditandai dengan hipersensitivitas trombosit, gangguan koagulasi dan hipofibrinolisis. (Li X et al, 2021)

Diabetes melitus sering menyebabkan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular terutama didasari oleh karena adanya resistensi insulin, sedangkan komplikasi mikrovaskular lebih disebabkan oleh hiperglikemia kronik. Kerusakan vaskular ini diawali dengan terjadinya disfungsi endotel akibat proses glikosilasi dan stres oksidatif pada sel endotel (Decroli E, 2019) (Kurniawan A, 2020) (Darwin E et al, 2018).

Sel endotel memiliki peranan penting dalam mempertahankan homeostasis pembuluh darah. Untuk memfasilitasi hambatan fisik antara dinding pembuluh darah dengan lumen, endotel menekresikan sejumlah mediator yang mengatur agregasi trombosit, koagulasi, fibrinolisis, dan tonus vaskular. Istilah disfungsi endotel mengacu pada kondisi dimana endotel kehilangan fungsi fisiologisnya seperti kecenderungan untuk meningkatkan vasodilatasi, fibrinolisis, dan antiagregasi (Decroli E, 2019) (Sun H-J et al, 2020)

Hiperglikemia, hiperinsulinemia dan resistensi insulin telah terbukti dalam berbagai penelitian dapat menimbulkan perubahan terhadap berbagai komponen yang berperan pada faal hemostasis (Li X et al, 2021). Pada penderita diabetes memiliki peningkatan risiko kejadian trombotik. Terbukti terjadi peningkatan aktivasi prokoagulan. Aktivasi prokoagulan ini disebabkan oleh kelainan beberapa protein plasma dalam pembekuan darah. Kelainan hemostatik dan disfungsi endotel menyebabkan kondisi hiperkoagulasi pada Penderita DM Tipe 2. Tes koagulasi seperti *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (APTT) adalah tes global yang digunakan untuk menilai sistem koagulasi dalam pengaturan klinis. Kelainan koagulasi dengan penurunan kadar antitrombin III, protein C dan protein S telah dilaporkan pada DM dengan peningkatan faktor pembekuan VII. Selain itu, juga terjadi peningkatan plasminogen aktivator inhibitor - 1 (PAI-1) yang menurunkan fibrinolisis. Bersama-sama mereka berkontribusi pada kondisi hiperkoagulasi pada DM (Thukral, et al, 2018).

PT adalah salah satu dari beberapa tes darah yang rutin digunakan dalam praktik klinis untuk mengevaluasi status koagulasi pasien. Lebih khusus lagi, PT digunakan untuk mengevaluasi jalur koagulasi ekstrinsik, yaitu mendeteksi faktor

II, V, VII, X, dan konsentrasi fibrinogen (Yang R, Moosavi L, 2021) (Barmore W et al, 2021).

APTT digunakan untuk menguji faktor koagulasi jalur intrinsik, APTT dapat mendeteksi semua faktor koagulasi intrinsik dan *coagulation component* kecuali faktor VII (*tissue factor*) dan XIII (*fibrin stabilizing factor*). Penelitian terbaru juga menunjukkan APTT memendek juga dapat mencerminkan ketidakseimbangan prokoagulan dibuktikan dengan peningkatan kadar dari faktor-faktor koagulasi. Karena itu, APTT bisa digunakan untuk menilai risiko komplikasi tromboemboli pada penderita diabetes mellitus (Barmore W, et al, 2021) (Ardina R dkk 2020) (Rountree KM, 2020)

Metode

Penelitian ini merupakan *studi observasional* dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi penelitian adalah pasien penderita DM tipe 2 yang menjalani rawat jalan di RS Bhayangkara Makassar. *Ethical clearance* diperoleh dari komisi etik riset kesehatan Universitas Hasanuddin. Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 30 sampel. Metode pemeriksaan yang digunakan adalah Sysmex CA 50, menggunakan sampel darah plasma yang telah terisi antikoagulan Na citrate 3.2% yang diambil dari pasien yang telah memenuhi kriteria sampel penelitian. Kriteria inklusi yaitu pasien DM tipe 2 yang berusia > 40 tahun, laki-laki atau perempuan yang menjalani perawatan di RS Bhayangkara Makassar, bersedia dilakukan pemeriksaan PT dan APTT, setuju diikuti dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi yaitu penderita DM tipe 2 dengan komplikasi gagal gangguan fungsi hati, menggunakan antikoagulan, dan sampel darah yang hemolis. Prosedur analisis uji statistik data menggunakan SPSS dan disajikan dalam bentuk tabel dengan uji korelasi Pearson yaitu merupakan uji korelasi antara lama DM dengan PT dan APTT.

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik subjek penelitian. Penelitian ini melibatkan 30 penderita DM tipe 2. Karakteristik lama DM terbagi atas 4 kategori yaitu kelompok lama DM <6 tahun sebanyak 16 pasien (53,3%), 6 – 10 tahun sebanyak 5 pasien (16,7%), 11 – 15 tahun sebanyak 4 pasien (13,3%), dan >15 tahun sebanyak 5 pasien (16,7%). Karakteristik berdasarkan kelompok umur terbagi atas empat kategori umur yaitu umur kurang dari 50 (<50) tahun sebanyak 5 pasien (16,7%), antara 50 sampai 59 (50 – 59) tahun sebanyak 9 pasien (30%), antara 60 sampai 69 (60 – 69) tahun sebanyak 11 pasien (36,7%), dan diatas 69 (>69) tahun sebanyak 5 pasien (16,7%). Karakteristik jumlah glukosa darah sewaktu (GDS) dibagi atas 4 kategori yaitu jumlah GDS <261 mg/dl sebanyak

16 pasien (53,3%), jumlah GDS 261-320 mg/dl sebanyak 10 pasien (33,3%), jumlah GDS 321-380 mg/dl sebanyak 3 pasien (10%), dan jumlah GDS >380 mg/dl sebanyak 1 pasien (3,3%). Berdasarkan jenis kelamin terbagi atas jenis kelamin laki-laki dan perempuan, jumlah jenis kelamin laki-laki sebanyak 9 pasien (30%) dan jenis kelamin perempuan sebanyak 21 pasien (70%). Berdasarkan tekanan darah (TD) terbagi atas TD normal (TD 135/80 mmHg) dan TD tidak normal atau hipertensi (TD>135/80 mmHg), jumlah TD normal sebanyak 5 pasien (16,7%) dan jumlah TD tidak normal sebanyak 25 pasien (83,3%).

Tabel 2 memperlihatkan Frekuensi rata-rata PT dan APTT pada penderita diabetes melitus berdasarkan lama DM nilai rata-rata APTT yang tertinggi adalah pada kelompok lama DM >15 tahun dan yang terendah adalah <6 tahun, dan untuk PT nilai rata-rata yang tertinggi adalah pada kelompok lama DM 6-10 tahun dan yang terendah adalah pada kelompok lama DM <6 tahun.

Tabel 3 memperlihatkan hasil uji korelasi Pearson hubungan antara lama DM dengan kadar PT dan APTT. Hubungan antara lama DM dengan kadar APTT dengan nilai signifikan $0.014 < 0.05$, sehingga terdapat hubungan antara lama DM dengan kadar APTT. Hubungan lama DM dengan kadar PT tidak signifikan dengan nilai $0.506 > 0.05$, yaitu tidak terdapat hubungan antara lama DM dengan kadar PT.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	N	%
Lama DM		
<6 tahun	16	53,3
6 – 10 tahun	5	16,7
11 – 15 tahun	4	13,3
>15 tahun	5	16,7
Kelompok umur		
<50 tahun	5	16,7
50 – 59 tahun	9	30
60 – 69 tahun	11	36,7
>69 tahun	5	16,7
GDS		
<261 mg/dl	16	53,3
261 – 320 mg/dl	10	33,3
321 – 380 mg/dl	3	10
>380 mg/dl	1	3,3
Jenis Kelamin		
Laki-laki	9	30
Perempuan	21	70
Tekanan darah (TD)		
Normal	5	16,7
Tidaknormal (TD>135/80 mmHg)	25	83,3
Total	30	100

Tabel 2 Frekuensi rata-rata APTT, dan PT pada penderita diabetes melitus berdasarkan lama DM

Lama DM (tahun)	Variabel penelitian	
	APTT	PT
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
<6	24,76 $\pm$ 2,45	10,98 $\pm$ 2,65
6 – 10	25,83 $\pm$ 4,46	12,85 $\pm$ 3,16
11 – 15	25,17 $\pm$ 2,26	11,20 $\pm$ 0,83
>15	31,14 $\pm$ 9,56	11,54 $\pm$ 2,26

Tabel 3. Hubungan Lama DM PT dan APTT

Variabel	Lama DM	
	r	p
PT	0.126	0.506
APTT	0.445	0.014

Sumber : Data primer

Berdasarkan tabel 1 merupakan tabel karakteristik subjek penelitian yaitu kelompok lama DM, umur, GDS (glukosa darah sewaktu) dan tekanan darah pasien yang berkunjung ke Rumah Sakit Bhayangkara. Berdasarkan kelompok lama DM, kelompok lama DM paling banyak adalah < 6 tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian Ramadhan dan Marisa (2015) menyatakan sebagian besar penderita DM menderita sakit < 5 tahun. Sejalan dengan Nur Signa Aini Gumilas dkk (2018) sebagian besar penderita DM < 5 tahun. Mildawati dkk (2019) pada penelitiannya juga menemukan bahwa penderita DM terbanyak berada pada usia 1-5 tahun. Pengaruh usia sangat berdampak terhadap kenaikan kadar glukosa darah, semakin meningkat usia semakin tinggi gangguan toleransi glukosa. Faktor degenerative usia menyebabkan terjadinya perubahan anatomis, fisiologis dan biokimia seperti perubahan hemostasis (Mildawati dkk, 2019) (Yuhelma dkk, 2015). Berdasarkan karakteristik kelompok umur yaitu kelompok umur paling banyak menderita DM adalah 60-69 tahun. Data dari Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 kelompok usia yang menderita diabetes paling banyak adalah kelompok umur 55-64 tahun. Kelompok usia ini yang telah lanjut usianya tentu mengalami berbagai perubahan kondisi fisiologis pada lansia meliputi perubahan pada musku-loskeletal, pendengaran, penglihatan, sel, kardiovaskuler, respirasi, persyarafan, gastrointestinal, genitourinaria, vesika urinaria, vagina, endokrin, dan kulit (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI, 2018) (Sugiyono & Caesaria R 2015). Berdasarkan karakteristik kelompok GDS tertinggi adalah kelompok GDS < 261 mg/dl. Kadar glukosa darah sangat erat hubungannya dengan penyakit DM. Peningkatan kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL yang disertai dengan gejala poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM (Amir SMJ dkk, 2015). Berdasarkan karakteristik kelompok jenis kelamin,

kelompok jenis kelamin terbanyak adalah perempuan. Sejalan dengan penelitian Linda Widiastuti (2020) penderita DM terbanyak pada jenis kelamin Perempuan. Menurut Riskesdas 2013 dan 2018, prevalensi diabetes mellitus lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki (Infodatin, 2020). Berdasarkan tekanan darah terbanyak adalah tekanan darah tidak normal ($TD > 135/80$ mmHg). Kadar gula darah diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol dapat memicu berbagai macam komplikasi pada penderita diabetes tipe 2, salah satunya terjadi makroangiopati yaitu komplikasi pada pembuluh darah besar sehingga mempengaruhi perubahan tekanan darah (Winta AE dkk 2018).

Tabel 2 memperlihatkan Frekuensi rata-rata APTT, dan PT pada penderita diabetes melitus berdasarkan lama DM nilai rata-rata baik PT dan APTT yang tertinggi adalah pada kelompok lama DM > 15 tahun dan yang terendah adalah < 6 tahun. Lamanya seseorang terkena diabetes berhubungan dengan lamanya hiperglikemia dan hiperinsulinemia yang mempengaruhi status koagulasi (Thukral, et al, 2018). Selain itu juga dipengaruhi terhadap status pengobatan pasien penderita diabetes.

Pada table 3 hubungan antara lama DM dengan PT didapatkan nilai $p = 0.506$ yaitu nilai $p > 0.05$, hal ini menggambarkan tidak ada pengaruh yang signifikan pada jalur ekstrinsik pembekuan darah dengan lama DM. Sedangkan antara lama DM dengan APTT dari hasil uji didapatkan nilai $p = 0.014$ yaitu nilai $p < 0.05$ hubungan yang signifikan ($p < 0.05$), hal ini menggambarkan bahwa ada pengaruh yang signifikan pada jalur intrinsik dengan lama DM. Penelitian yang dilakukan oleh Mukhyarjon dkk (2020) menemukan bahwa terdapat hubungan hiperfibrinogenemia dengan Lama DM. Pada penelitian didapatkan hasil tidak ditemukan PT yang rendah (memendek). Sementara itu hanya ditemukan 2% subjek dengan APTT yang rendah (memendek). Komplikasi vaskuler pada diabetes muncul dari hiperglikemia persisten yang kronis. Komplikasi ini umumnya dikategorikan menjadi komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler. Hiperglikemia tampaknya menjadi penyebab utama komplikasi mikrovaskuler (Ighodaro OM & Adeosun AM, 2017)

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh kesimpulan, antara lama DM dengan PT didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0.05$), hal ini menggambarkan tidak ada pengaruh yang signifikan pada jalur ekstrinsik pembekuan darah dengan lama DM. Sedangkan antara lama DM dengan APTT dari hasil uji didapatkan hasil hubungan yang signifikan ($p < 0.05$), hal ini menggambarkan bahwa ada pengaruh yang signifikan pada jalur intrinsik dengan lama DM.

Daftar Pustaka

- ADA (American Diabetes Association). (2019). Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 42 (1), hal 13-28. Diunduh pada tanggal 13 Agustus 2021 dari https://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81
- Amir SMJ, Wungouw H, Pangemanan D. (2015) Kadar Glukosa Darah Sewaktu Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Bahu Kota Manado, Jurnal e-Biomedik, Volume 3 Nomor 1
- Ardina R, Sartika F, Nainggolan LP. (2020). APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) dan PT (*Prothrombin Time*) Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rsud Dr. Doris Sylvanus Palangkaraya, Borneo Journal of Medical Laboratory Technology, Volume 2 No. 2 ISSN : 2622-611.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. Kementerian Kesehatan RI, 2018. 1–582
- Barmore W, Bajwa T, Burns B. (2021) Biochemistry, Clotting Factors, StatPearls Publishing. Diunduh pada tanggal 14 Agustus 2021 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507850/>
- Darwin E, Elvi EF, Elvira D. (2018). Endotel Fungsi dan Disfungsi, Andalas University Press. ISBN : 978-602-8821-44-5.
- Decroli E. (2019). *Diabetes Melitus Tipe 2*, Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. ISBN No.978-602-1332-25-2
- Gumilas NSA, Harini IM, Samodra P, Ernawati DA. (2018). Karakteristik Penderita Diabetes Melitus (DM) Tipe 2 Di Purwokerto. Prosiding Seminar Nasional dan Call for Papers "Pengembangan Sumber Daya Perdesaan dan Kearifan Lokal Berkelanjutan VIII. ISBN: 978-602-1643-617
- Ighodaro OM & Adeosun AM. (2017). Vascular Complications in Diabetes Mellitus, Global Journal of Endocrinological Metabolism, Crimson Publiesher.
- Infodatin, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. (2020). ISSN : 2442-7659.
- Kurniawan A, Yanni M. (2020). Pemeriksaan Fungsi Endotel dan Fungsi Kardiovaskuler, Jurnal Human Care, e-ISSN:2528-6651; Volume 5; No.3: 638-649. Diunduh pada tanggal 14 Agustus 2021 dari <https://ojs.fdk.ac.id/index.php/humancare/article/download/817/pdf>
- Li X, Weber NC, Cohn DM, Hollmann MW, DeVries JH, Hermanides J, Preckel B, et al. (2021). Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and

- Hemostasis. J.Clin. Med. 10, 2419. Diunduh pada tanggal 13 Agustus 2021 dari <https://doi.org/10.3390/jcm10112419>
- Mildawati, Diani N, Wahid A. (2019). Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Lama Menderita Diabetes dengan Kejadian Neuropati Perifer Diabetik. Caring Nursing Journal. Vol 3 No.2, ISSN : 2580-0078
- Mukhyarjon, Wahid I, Manaf A. (2020). Profil dan Beberapa Faktor yang Berhubungan dengan Hemostasis Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Tak Terkontrol. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan, Vol. 16, No. 2. ISSN : 0216 – 3942. e-ISSN : 2549 – 6883
- Ramadhan N, Marissa N. (2015). Karakteristik Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Berdasarkan Kadar HBA1C di Puskesmas Jayabaru Kota Banda Aceh. 2(2): 49-56.
- Rountree KM, Yaker Z, Lopez PP. (2020). Partial Thromboplastin Time, StatPearls Publishing, Diunduh pada tanggal 14 Agustus 2021.
- Sugiyo, D., & Caesaria, R. (2015). Umur dan Perubahan Kondisi Fisiologis Terhadap Kemandirian Lansia. Muhammadiyah Journal of Nursing. 21–27
- Sun H-J, Wu Z-Y, Nie X-W and Bian J-S (2020) Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. Diunduh pada tanggal 14 Agustus 2021.
- Thukral, et al. (2018). Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) in Type 2 diabetes mellitus Mellitus. International Journal of Contemporary Medical Research, ISSN (Online): 2393-915X; (Print): 2454-7379 | ICV: 77.83 | Volume 5 | Issue 8
- Widiastuti L. (2020). Acupressure Dan Senam Kaki Terhadap Tingkat Peripheral Arterial Disease Pada Klien DM Tipe 2, Silampari Nursing Journal. Volume 3, Nomor 2, e-ISSN: 2581-1975 p-ISSN: 2597-7482 DOI: <https://doi.org/10.31539/jks.v3i2.1200>
- Winta AE, Setiyorini E, Wulandari NA. (2018). Hubungan Kadar Gula Darah Dengan Tekanan Darah Pada Lansia Penderita Diabetes Tipe 2. Journal of Nurses and Midwifery. Volume 5, Nomor 2 DOI: 10.26699/jnk.v5i2.ART.p163–171
- Yang R, Moosavi . (2021). *Prothrombin Time*, StatPearls Publishing; . Diunduh pada tanggal 14 Agustus, 2021 ,from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544269/>