



**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA  
CHLORHEXIDINE 0,2% DENGAN POVIDONE IODINE 1%  
SEBAGAI ORAL HYGIENE PADA PENDERITA DENGAN  
VENTILATOR MEKANIK DI ICU YANG DINILAI DENGAN  
JUMLAH LEUKOSIT**

*COMPARISON OF EFFECTIVENESS BETWEEN CHLORHEXIDINE 0,2%  
WITH POVIDONE IODINE 1% AS ORAL HYGIENE IN PATIENTS WITH  
MECHANICAL VENTILATOR IN ICU ARE CONSIDERED WITH  
LEUCOCYTES*

**ARTIKEL  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan  
guna mencapai derajat sarjana strata- 1 kedokteran umum**

**RENA NOER KUSUMA WARDANI  
G2A007146**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO TAHUN 2011**

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA CHLORHEXIDINE 0,2%  
DENGAN POVIDONE IODINE 1% SEBAGAI ORAL HYGIENE PADA  
PENDERITA DENGAN VENTILATOR MEKANIK DI ICU YANG  
DINILAI DENGAN JUMLAH LEUKOSIT**

Rena Noer Kusuma Wardani<sup>1</sup>, Moh. Sofyan Harahap<sup>2</sup>

**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Pemakaian ventilator mekanik pada pasien ICU sebagai alat bantu mekanik sering menimbulkan infeksi nosokomial. Infeksi nosokomial yang sering dijumpai adalah *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP). Pencegahan VAP pada penelitian ini menggunakan jalur farmakologis dengan menggunakan chlorhexidine 0,2% dan povidone iodine 1% dan dilakukan perbandingan efektivitas dari kedua larutan dalam mencegah timbulnya VAP. Beberapa penelitian yang telah dilakukan menyatakan bahwa *chlorhexidine* lebih efektif daripada *povidone iodine*. Hal ini didukung oleh McGee DC dan Gould MK yang menyatakan bahwa *chlorhexidine* lebih efektif mencegah pembentukan biofilm bila dibandingkan dengan *povidone iodine*.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain eksperimental (*pretest dan posttest group design*) yang pengambilan datanya dilakukan dengan cara *consecutive random sampling*. Sampel penelitian terdiri dari 32 pasien dengan ventilator mekanik di ICU yang dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok I menggunakan *chlorhexidine* 0,2 % sebagai oral hygiene dan kelompok II menggunakan *povidone iodine* 1% sebagai *oral hygiene*. Pemberian antiseptik oral *chlorhexidine* 0,2% dan *povidone iodine* 1% sebagai variabel bebas, sedangkan jumlah leukosit sebagai variabel terikatnya. Analisis data diolah dengan *SPSS for Windows* dengan uji taraf signifikansi  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Pada uji *mann-whitney* digunakan selisih antara pretest dan posttest penggunaan *povidone iodine* 1% dan pretest dan posttest penggunaan *chlorhexidine* 0,2% untuk melihat penurunan jumlah leukosit, yang ternyata belum menunjukkan penurunan jumlah leukosit secara bermakna  $p = 0,345$  ( $p > 0,05$ ).

**Simpulan:** Hasil penelitian menyimpulkan bahwa *chlorhexidine* 0,2% mempunyai efektivitas yang sama dengan *povidone iodine* 1%.

**Kata kunci:** *chlorhexidine* 0,2%, *povidone iodine* 1%, jumlah leukosit

<sup>1</sup> Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Staf Pengajar Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**EFFECTIVENESS RATIO BETWEEN CHLORHEXIDINE 0,2 % AND  
POVIDONE IODINE 1% AS ORAL HYGIENE ON PATIENS WITH  
MECHANICAL VENTILATOR IN ICU WHICH IS DETERMINED BY THE  
NUMBER OF LEUCOCYTES**

*Rena Noer Kusuma Wardani<sup>1</sup>, Moh. Sofyan Harahap<sup>2</sup>*

**ABSTRACT**

**Background:** *Application of mechanical ventilator on ICU patient as mechanical aids often causes nosocomial infection. Common nosocomial infection which is usually found is Ventilator Assosiated-Pneumonia (VAP). VAP prevention in this research used pharmacological pathway using chlorhexidine 0,2% and povidone iodine 1% and the effectiveness ratio from both solutions was measured in order to prevent VAP. Some research which have been conducted show that chlorhexidine is more effective than povidone iodine. This is supported by McGee DC and Gould MK which claim that chlorhexidine is more effective to prevent biofilm formation compared to povidone iodine.*

**Methods:** *This research is a research with experimental design which data collecting is done with concecutive random sampling. Research sample consist of 32 patients with mechanical ventilator in ICU which was divided by two groups, group I used chlorhexidine 0,2% as oral hygiene and group II used povidone iodine 1% as oral hygiene. Chlorhexidine 0,2% oral antiseptic administration and povidone iodine 1% as free variable, whereas number of leucocytes as dependend variable. Data analysis was processed with SPSS for Windows with significance level test  $p < 0,05$ .*

**Result:** *In mann-whitney test, difference between administration of povidone iodine 1% pretest and posttest and administration of chlorhexidine 0,2% pretest and posttest was used to see the decrease in the number of leucocytes, which showed no significant decrease in it  $p = 0,345$  ( $p > 0,05$ ).*

**Conclusion:** *The result of the research showed that chlorhexidine 0,2% had the same effectivity with povidone iodine 1%.*

**Keywords:** *chlorhexidine 0,2%, povidone iodine 1%, the number of leucocytes*

<sup>1)</sup> *Student of Medical Faculty Diponegoro University*

<sup>2)</sup> *Lecturer of Department of anaesthesiology and intensive care, Medical Faculty Diponegoro University*

## PENDAHULUAN

Penyakit pada gigi dan rongga mulut merupakan salah satu jenis penyakit yang banyak diderita oleh sebagian besar masyarakat di dunia, terutama pada orang-orang yang memiliki kebersihan rongga mulut yang buruk. Penyakit gigi terbanyak adalah karies dan rusaknya jaringan *periodontal* gigi.<sup>1-3</sup>

Salah satu penyebab karies gigi adalah plak. Plak adalah lapisan lembut yang terbentuk dari campuran antara makrofag, leukosit, enzim, komponen anorganik, matriks ekstraseluler, epitel rongga mulut, sisa-sisa makanan serta bakteri yang melekat di permukaan gigi.<sup>6</sup> Bakteri yang berperan penting dalam pembentukan plak gigi adalah bakteri *Streptococcus mutans* yang ditemukan dalam jumlah besar pada penderita karies.<sup>6-7</sup>

Pengendalian plak adalah upaya mencegah penumpukan plak. Upaya tersebut dapat dilakukan secara mekanis maupun kimiawi. Pembuangan dan pencegahan secara mekanis dapat dengan cara menggosok gigi dan penggunaan benang gigi. Bahan kimia seperti pasta gigi dapat dipergunakan sebagai sarana pengendalian plak.<sup>8</sup>

Setiap hari kita tak bisa lepas dari kegiatan menggosok gigi dengan menggunakan sikat dan pasta gigi. Kegiatan gosok gigi sebaiknya dilakukan sebanyak 2-3 kali sehari, terutama dilakukan setelah makan. Bahan baku pasta gigi tersusun atas, bahan *polishing*, bahan *foaming*, bahan pengikat, pemanis, pemberi rasa, pengawet, dan *fluoride*.<sup>4-5</sup>

Dari penelitian sebelumnya, salah satu buah yang dapat menghambat pembentukan plak adalah buah apel yang mempunyai nama latin yaitu *Pyrus*

*malus*. *Pyrus malus* (apel) mencegah pembentukan plak melalui dua mekanisme, yaitu sebagai *self cleansing* dari seratnya yang membersihkan sisa plak gigi ketika kita menggigit dan mengunyahnya serta melalui reaksi biokimiawi yang diperankan oleh *katekin*, yaitu senyawa polifenol yang terkandung dalam buah dan daun apel. *Katekin* menghambat pembentukan plak gigi dengan cara menghambat reaksi glikosilasi, menghambat perlekatan bakteri *Streptococcus mutans* pada permukaan gigi dan mendenaturasi protein sel bakteri sehingga bakteri *Streptococcus mutans* mati (Heyne,1987).<sup>9-10</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk melihat skor plak yang terbentuk pada permukaan gigi setelah penggunaan pasta gigi dengan kandungan buah apel (*Pyrus malus*).

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi mengenai pengaruh pasta gigi dengan kandungan buah apel terhadap pembentukan plak gigi sehingga dapat memberikan pilihan alternatif pasta gigi yang efektif sebagai pencegahan akumulasi plak gigi kepada masyarakat dan juga bagi para praktisi di bidang kedokteran.

## **METODE**

Jenis penelitian ini adalah penelitian uji klinis dengan rancangan *the post test only control group design* untuk mengetahui pengaruh pasta gigi dengan kandungan buah apel (*Pyrus malus*) terhadap pembentukan plak gigi. Sampel penelitian adalah santri Pondok Pesantren Qosim Al-Hadi, Mijen, Semarang, yang berumur diatas 12 tahun atau yang telah memiliki susunan gigi permanen

serta memiliki susunan gigi teratur sampai berjejal ringan. Sampel yang memenuhi kriteria dipilih sebanyak 30 orang dengan *simple random sampling* dengan menggunakan koin mata uang dua sisi. Setelah itu dibagi menjadi dua kelompok, yaitu 15 santri sebagai kelompok kontrol ( menggosok gigi dengan pasta gigi dasar ) dan 15 santri sebagai kelompok perlakuan ( menggosok gigi dengan pasta gigi kandungan buah apel ).

Variabel bebas dari penelitian ini adalah pemberian pasta gigi dengan buah apel, sedangkan variabel tergantungnya adalah skor plak gigi. Bahan yang digunakan yaitu pasta gigi dengan kandungan buah apel, pasta gigi tanpa kandungan buah apel, *disclosing solution*, air, alkohol 70% dan biskuit. Sedangkan alat-alat yang digunakan yaitu sikat gigi merk pepsodent, kaca mulut, sonde, penlight, lembar *informed consent*, dan formulir penelitian.

Penelitian ini menggunakan skala rasio. Dilakukan segera 3 jam setelah diintervensi yaitu setelah makan dan menyikat gigi. Semua kelompok dilakukan pengukuran skor plak menurut *Sillness & Loe* dengan pemberian *disclosing solution* dan dicocokkan dengan tabel skoring plak gigi seperti tercantum di bawah ini :<sup>32</sup>

0 : tidak ada plak

1 : selapis tipis plak yang hanya dapat dilihat dengan bantuan sonde atau *disclosing solution*.

2 : lapisan plak dengan akumulasi sedang, yang dapat dilihat dengan mata telanjang.

3 : plak dengan akumulasi banyak dari bahan lunak yang mengisi celah antara tepi gingiva dan permukaan gigi.

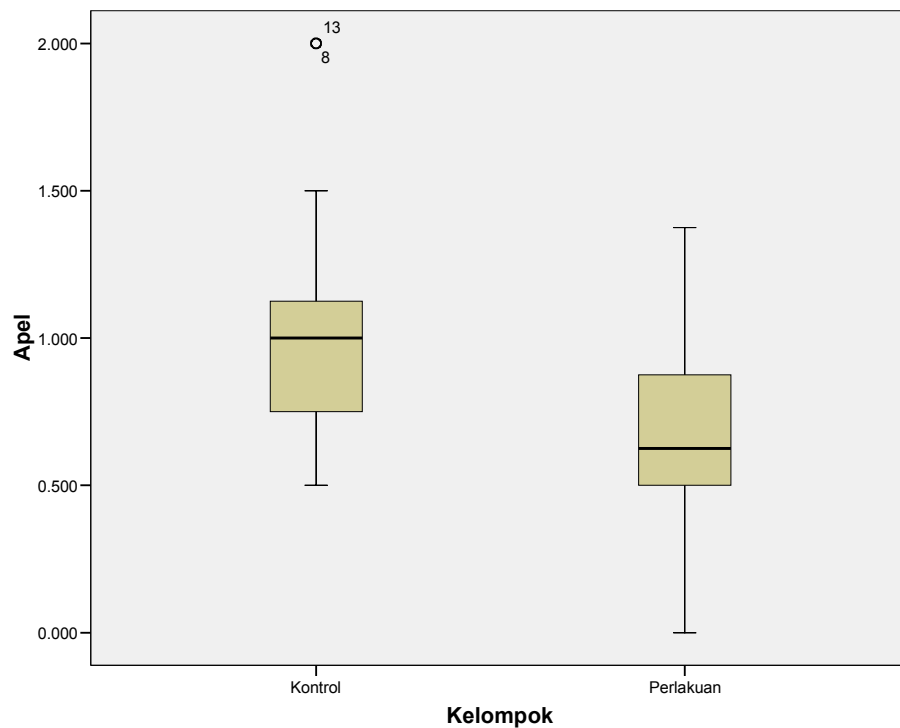
Sebelum diukur skor plak awal, pada seluruh kelompok sampel dilakukan standarisasi plak dengan cara menyikat gigi sampai bersih sehingga tidak ada lagi sisa-sisa makanan yang menempel pada permukaan gigi. Pengukuran plak dilakukan dengan cara meneteskan beberapa tetes *disclosing solution* pada ujung lidah dan meratakannya ke seluruh permukaan gigi. Kemudian plak diukur sesuai dengan kriteria pada indeks plak. Setelah diukur skor plak awal kelompok perlakuan menggosok gigi dengan pasta gigi dengan kandungan buah apel, sedangkan kelompok kontrol menggosok gigi dengan pasta gigi dasar. Setelah itu, sampel diberi intervensi makan makanan yang disediakan oleh peneliti. Kemudian, selama tiga jam sampel diperbolehkan melakukan aktivitas seperti biasa, tetapi tidak boleh menggosok gigi. Setelah tiga jam, semua kelompok diukur kembali skor plaknya.

Data hasil penelitian adalah nilai skoring plak gigi yang akan dimasukkan kedalam file komputer dan disajikan dalam bentuk tabel. Data dari kelompok perlakuan tersebut dianalisis normalitasnya dengan *Saphiro wilk*. Bila distribusi datanya normal, dilakukan analisis statistik parametrik *Uji T*, sedangkan bila distribusi datanya tidak normal, dilakukan analisis statistik nonparametrik *Mann-whitney*. Nilai kemaknaan atau signifikansi uji ini apabila nilai  $p < 0,05$  (tingkat kepercayaan 95%). Semua analisis statistik tersebut dilakukan dengan menggunakan program komputer.

## HASIL

**Tabel 1.** Hasil penilaian skor plak gigi setelah perlakuan pada kelompok control dan kelompok perlakuan

Skor Plak	Mean	Std.deviation
Kontrol	1,05	0,45
Perlakuan	0,67	0.34



Sebelum dilakukan pengujian inferensial, dilakukan uji distribusi kenormalan data untuk mengetahui kondisi distribusi data hasil penelitian. Jika data berdistribusi normal, maka pada analisis inferensial digunakan uji T. sedangkan jika data distribusi tidak normal, maka digunakan uji *Mann – Whitney*.



**Tabel 2.** Hasil perhitungan uji kenormalan data

Skor Plak	P
Kontrol	0,020
Perlakuan	0,457*

\*) data berdistribusi normal,  $p > 0,05$

Berdasarkan hasil uji kenormalan data dengan menggunakan uji *Saphiro wilk* diperoleh nilai signifikasi sebesar 0,020 pada kelompok kontrol dan 0,457 pada kelompok perlakuan. Nilai  $p > 0,05$  pada kelompok perlakuan dapat disimpulkan bahwa data berdistribusi normal, sedangkan data pada kelompok kontrol adalah  $p < 0,05$ , artinya data berdistribusi tidak normal. Oleh karena itu, dilakukan transformasi data.

**Tabel 3.** Hasil perhitungan uji kenormalan data setelah dilakukan transformasi

Transf. Skor Plak	P
Kontrol	0,423*
Perlakuan	0,356*

\*) data berdistribusi normal,  $p > 0,05$

Berdasarkan hasil uji kenormalan data dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, setelah dilakukan transformasi diperoleh nilai signifikasi sebesar 0,423 pada kelompok kontrol dan 0,356 pada kelompok perlakuan. Melihat nilai  $p > 0,05$  pada kedua kelompok dapat disimpulkan bahwa data berdistribusi normal.

Selanjutnya, dilakukan analisis menggunakan uji t. hasil perhitungannya adalah sebagai berikut :

**Tabel 4.** Hasil perhitungan dengan *T-Test* pada seluruh kelompok perlakuan

Seluruh kelompok perlakuan	T 2,589	p 0,015*
----------------------------	------------	-------------

\*) terdapat perbedaan yang signifikan,  $p < 0,05$

Pada uji T nilai signifikansi sebesar 0,015 ( $p < 0,05$ ). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara skor plak kelompok kontrol dengan skor plak pada kelompok perlakuan, yaitu skor plak pada kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan skor plak pada kelompok kontrol.

## PEMBAHASAN

Pembentukan plak diawali dengan adanya pelikel yang terutama terdiri dari glikoprotein saliva yang melekat pada permukaan gigi.<sup>11-13</sup> Pelikel ini dapat ditempli oleh bakteri yang banyak terdapat dalam rongga mulut, terutama bakteri yang mampu membentuk polisakarida ekstraselular (PSE) yaitu bakteri *Streptococcus mutans* yang ikatannya dengan pelikel dapat bertambah erat dengan produksi dekstran dari bakteri.<sup>12-13</sup>

Dari hasil penelitian ini yang dilakukan terhadap 30 santri di Pondok Pesantren Qosim Al-Hadi, Mijen, Semarang, menunjukkan bahwa kelompok perlakuan yang menggosok gigi dengan kandungan buah apel terjadi penurunan skor plak yang bermakna dibanding dengan kelompok kontrol. Penurunan skor plak yang terjadi pada kelompok perlakuan ini menunjukkan adanya

penghambatan pembentukan plak. Hal ini dapat terjadi karena apel mengandung *katekin* yang mempunyai fungsi dalam menghambat proses pembentukan plak.

Mekanisme kerja *katekin* dalam mencegah pembentukan plak melalui dua macam cara, yaitu sebagai *bakterisidal* dan menghambat proses *glikosilasi*. Kemampuan *katekin* sebagai *bakterisidal* adalah dengan cara mendenaturasi protein sel bakteri. Sedangkan kemampuan *katekin* dalam menghambat proses *glikosilasi* adalah dengan cara *katekin* akan bekerja secara kompetitif dengan *glikosiltransferase* (GTFs) dalam mereduksi sakarida yang merupakan bahan dasar proses *glikosilasi*, sehingga pembentukan polisakarida ekstraselular terhambat oleh bakteri.<sup>14</sup>

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Paramitha Khairan yang menunjukkan bahwa jus apel bersifat bakteristatik pada konsentrasi 50% sudah dapat digunakan sebagai dasar aplikasi dalam mencegah karies gigi. Hal ini didasarkan oleh adanya hubungan antara prevalensi karies gigi dengan jumlah *S. mutans* pada saliva dan plak gigi<sup>34</sup>. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Nurfaridah yang menyebutkan bahwa dari hasil penelitian yang dilakukan terhadap 60 santri di Pondok Pesantren Al-Amin, Mranggen menunjukkan bahwa kelompok yang meminum jus apel terjadi penurunan indeks plak yang bermakna dibanding dengan kelompok kontrol yang justru mengalami peningkatan indeks plak.<sup>33</sup>

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan pasta gigi dengan kandungan buah apel dapat menurunkan skor plak pada permukaan gigi.

Selain itu juga terdapat perbedaan yang bermakna antara skor plak gigi pada kelompok kontrol dengan skor plak gigi pada kelompok perlakuan.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut agar pasta gigi dapat diproduksi secara komersial. Serta perlu dipertimbangkan pula tentang penambahan rasa, warna, dan tekstur agar produk yang dihasilkan lebih menarik ( uji organoleptik ).

### **UCAPAN TERIMAKASIH**

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada :

1. Drg. Gunawan Wibisono, Msi.Med selaku Dosen Pembimbing yang telah memberikan kesempatan, meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing penulis hingga dapat menyelesaikan penulisan karya tulis ini, dan senantiasa memberikan semangat serta ide-ide demi kesempurnaan penulisan karya tulis ini.
2. Ibu Endang Diyah I.,MSi.,Apt, selaku dosen STIFAR yang telah memberikan waktu, tenaga dan pikiran untuk membantu penulis dalam pembuatan pasta gigi sebagai bahan penelitian.
3. Pimpinan serta santri di Pondok Pesantren Qosim Al-Hadi, Mijen, Semarang, terimakasih atas izin dan kesediaan dalam meluangkan waktu sehingga penelitian dapat berjalan dengan lancar.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Universitas Sumatera Utara. Karies Gigi: Pengukuran Resiko dan Evaluasi [serial online]. 2007 [cited 2010 Sept 18]. Available from: [http://usupress.usu.ac.id/files/Menuju\\_Gigi\\_dan\\_Mulut\\_Sehat\\_Pencegahan\\_dan\\_Pemeliharaan\\_Normal\\_bab1.pdf](http://usupress.usu.ac.id/files/Menuju_Gigi_dan_Mulut_Sehat_Pencegahan_dan_Pemeliharaan_Normal_bab1.pdf)
2. Anonymous. Gigi sehat bebas plak. [serial online]. 2004 [cited 2010 Sept 18]. Available from:  
[http://www.indonesiamediacom/2004/10/early/kesehatan/kesehatan-1004\\_makanan.htm](http://www.indonesiamediacom/2004/10/early/kesehatan/kesehatan-1004_makanan.htm)
3. Dentistrymolar. Proses Gigi Berlubang ( Karies ) [homepage on the Internet]. c2010 [updated 2010 Apr 16; cited 2010 Sept 18 ]. Available from:  
<http://dentistrymolar.wordpress.com/2010/04/16/proses-gigi-berlubang-karies/>
4. Malik iwan. Ini Pasta Gigimu [homepage on the Internet]. c2008 [updated 2008 May 27; cited 2010 Sept 18]. Available from:  
<http://iwanmalik.wordpress.com/2008/05/27/ini-pasta-gigimu/>
5. Anonymous. Dasar Pembuatan Pasta Gigi [homepage on the Internet]. c2006 [updated 2006 Oct 17; cited 2010 Sept 18]. Available from:  
<http://rachdie.blogspot.com/2006/10/17/dasar-pembuatan-pasta-gigi/>
6. Media Medika Muda. Pengaruh Pemberian Teh Hijau (*Camellia Sinensis*) Terhadap Pembentukan Plak Gigi [serial online]. 2006 [cited 2010 Oct 01]. Available from:  
[http://www.m3undip.org/ed2/artikel\\_01\\_fulltext\\_01.htm](http://www.m3undip.org/ed2/artikel_01_fulltext_01.htm)
7. Perpustakaan Universitas Sumatera Utara. Plak Gigi [serial online]. 2008 [cited 2010 Oct 01]. Available from:  
[http://library.usu.ac.id/index.php?option=com\\_journal\\_review](http://library.usu.ac.id/index.php?option=com_journal_review).

8. Sasmita Inne Suherna, Arlette Suzy PP, Muttawin Halim. Gambaran Pasta Gigi yang Mengandung Herbal terhadap Penurunan Indeks Plak [serial online]. 2009 [cited 2010 Oct 01]. Available from:  
  
[http://pustaka.unpad.ac.id/wpcontent/uploads/2009/05/herbal\\_pinikgasby.pdf](http://pustaka.unpad.ac.id/wpcontent/uploads/2009/05/herbal_pinikgasby.pdf)
9. Dea hasyim. Sirih Sebagai Anti Bakteri [homepage on the Internet]. c2004 [updated 2004 Sept 29; cited 2010 Nov 02]. Available from:  
  
<http://www.kompas.com./kompas-cetak/0309/24/iptek/578008.htm>
10. Beck JD, Arbes Jr. Epidemiology of Gingival and periodontal diseases. In: Takei HH, Carranza FA, editors. Clinical Periodontology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2002; p. 74-92.
11. Kerr DA, Major M. An introduction to general and oral pathology for hygienist. Philadelphia: WB Saunders, 1998; p. 309-50.
12. Controlling dental plaque[homepage on the Internet]. c2003[updated 2003 Jan 17; cited 2010 Dec 18]. Available from:  
  
<http://www.totaldentistry.co.uk/dentalplaque.html>
13. Pyrus malus. [serial online]. 2007 [cited 2010 Dec 18]. Available from:  
  
[http://www.iptek.apijii.or.id/artikel/ttg\\_tanaman\\_obat/depkes/buku1/1-130.pdf](http://www.iptek.apijii.or.id/artikel/ttg_tanaman_obat/depkes/buku1/1-130.pdf)
14. Anonymous. More on Flavonoid [homepage on the Internet]. c2004 [updated 2004 Jun 27; cited 2011 Feb 14]. Available from:  
  
<http://www.premium-nutrients.com/index.html>
15. Flavonoid Info Details. [serial online]. 2007 [cited 2011 Feb 14]. Available from:  
  
<http://www.premium-nutrients.com/index.html>
16. Nurfaridah. Pengaruh Pemberian Jus Apel ( Pyrus malus ) terhadap Pembentukan Plak Gigi. Artikel karya tulis ilmiah FK UNDIP. Semarang; 2001.
17. Paramitha Khairan. Perbandingan Efek Antibakteri Jus Apel ( Pyrus malus ) pada Berbagai konsentrasi terhadap S.mutans. Artikel karya tulis ilmiah fakultas kedokteran universitas diponegoro. Semarang; 2003.