

EVALUASI FARMAKOVIGILANS OBAT ANTIDIABETES ORAL PADA PASIEN RAWAT JALAN DIABETES MELLITUS TIPE II DI RSUD BENDAN KOTA PEKALONGAN

Ekanita Desiani¹, Metha Anung Anindhita², M. Rusli Effendi³

¹⁻²PC IAI Kota Pekalongan-Fakultas Farmasi Universitas Pekalongan

³PC IAI Kota Pekalongan – RSUD Bendan Kota Pekalongan

Email: ekanitadesiani@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) tipe II adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh resistensi insulin dan merupakan diabetes melitus yang paling banyak di Indonesia. Penggunaan obat DM menyebabkan terjadinya *adverse drug reaction* (ADR) sehingga perlu dilakukan pemantauan penggunaan obat melalui evaluasi farmakovigilans. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui persentase karakteristik subyek penelitian dan persentase kejadian ADR pada pasien rawat jalan diabetes melitus tipe II di RSUD Bendan Kota Pekalongan. Penelitian ini dilakukan secara deskriptif observasional dengan pengambilan data secara prospektif. Subyek penelitian adalah pasien rawat jalan DM Tipe II di RSUD Bendan Kota Pekalongan yang mendapatkan obat antidiabetes oral tunggal maupun kombinasi. Pengumpulan data melalui formulir efek samping obat, algoritma naranjo, dan lembar resep pasien. Data yang telah diambil dianalisa secara deskriptif. Hasil penelitian diperoleh sebanyak 64 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, dan diketahui hanya 26 pasien yang mengalami ADR. Data yang dikumpulkan dinilai kausalitasnya dengan menggunakan algoritma naranjo dan dihitung skor probabilitas ADR yang terjadi. Penelitian ini berhasil mengevaluasi farmakovigilans dengan subyek yang paling banyak menderita DM tipe II yaitu pada usia 51-60 tahun sebesar 48,4% dan paling banyak berjenis kelamin perempuan sebesar 65,6%. Berdasarkan penilaian kausalitas dengan menggunakan algoritma naranjo persentase kejadian ADR pada pasien rawat jalan DM tipe II di RSUD Bendan Kota Pekalongan adalah 12,5% termasuk dalam kategori besar kemungkinan dan 28,1% mungkin.

Kata Kunci: Farmakovigilans, Obat Anti Diabetes Oral, Diabetes Mellitus, Algoritma Naranjo

ABSTRACT

Diabetes Mellitus type II is a disease caused by insulin resistance and the most common disease in Indonesia. Monitoring of the adverse drug reaction (ADR) is needed with pharmacovigilance studies. The objective of this study to determine the characteristics percentage of the subjects study and the percentage of ADR in diabetes mellitus type II patients in Region Public Hospital of Bendan Pekalongan. This study was conducted descriptively observational and prospective. The subjects of this study were outpatients who have received single or combination oral antidiabetic drugs. The data research obtained through ADR's form, Naranjo algorithms, and patient prescriptions. The result showed 64 patients met the inclusion criteria, and there are 26 patients affected ADR. The data of this study were analyzed used the Naranjo algorithm and the probability values of ADR were calculated with this analysis. The pharmacovigilance evaluation results were the subjects who suffered the most type II diabetes mellitus at the age of 51-60 years (48,4%) and the most were female patients (65,6%). The result of the causality analysis using the Naranjo algorithm show that percentage of ADR events is 12,5% in the most likely category and 28,1% the possible category.

Keywords: Pharmacovigilance, Oral Antidiabetic Drugs, Diabetes Mellitus, Naranjo Algorithm

LATAR BELAKANG

Diabetes mellitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang secara genetis dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Jika telah berkembang penuh secara klinis, maka DM ditandai dengan hiperglikemia, aterosklerosis, penyakit vaskular, neuropati dan lainnya (Dipiro, *et al.*, 2011; Fitriyani, 2012). Sebanyak 347 juta orang di dunia menderita diabetes dan Indonesia merupakan Negara yang masuk kedalam 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak sedunia (WHO, 2014).

Penyakit DM perlu dilakukan penanganan yang tepat untuk kesembuhan penderita serta menghindari komplikasi jangka pendek maupun panjang. Oleh karena itu, penanganan terapi harus memperhatikan keamanan pengobatan, potensi *adverse drug reaction* (ADR) untuk mencapai tujuan. Kemungkinan terjadinya ADR yang melibatkan terapi baik bersifat aktual atau potensial dapat mengganggu hasil akhir suatu terapi, salah satunya adalah ADR obat yang tidak diinginkan (Depkes RI, 2009). Intervensi farmakologis (penggunaan obat) DM dapat menyebabkan terjadinya ADR. ADR dapat memperburuk keadaan pasien, untuk itu harus dilakukan pemantauan atau monitoring ADR obat.

Salah satu usaha mengurangi kejadian yang tidak diinginkan adalah dengan studi farmakovigilans. Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) sejak tahun 2012, telah menerapkan farmakovigilans yang merupakan kegiatan pendeteksian, penilaian, pemahaman, dan pencegahan ADR atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat. Tujuan farmakovigilans adalah meningkatkan keamanan dan keselamatan pasien terkait pengobatan yang didapatnya, dari kemungkinan kejadian ADR yang bersifat individual. ADR adalah respon terhadap obat yang berbahaya dan tidak sengaja dan terjadi pada dosis yang digunakan manusia untuk profilaksis, diagnosis atau terapi, dan termasuk kegagalan terapeutik.

Penelitian yang dilakukan oleh Susilo, dkk. (2018) menunjukkan bahwa dari 100 resep pada pasien diabetes mellitus di Rawat Jalan RSUD Gunung Jati Cirebon, 84 resep dianalisa mengalami interaksi obat potensial. Dari 84 resep tersebut menunjukkan 425 kejadian interaksi obat. Obat antidiabetes melitus yang paling banyak menimbulkan potensi interaksi obat yaitu metformin sebesar 115 kejadian. Penelitian lain dilakukan oleh Isnaini dan Mulyani (2018) diketahui bahwa angka kejadian ADR dengan total skor 1-4 kategori cukup mungkin memiliki nilai persentase yang paling besar yaitu 31,57 % dan penggunaan obat kombinasi yang paling banyak menghasilkan ADR yaitu sebesar 22,1% untuk kategori cukup.

Berdasarkan uraian tersebut, maka dilakukan pengkajian lebih lanjut terkait ADR sehingga didapatkan informasi mengenai farmakovigilans obat antidiabetes oral pada pasien Rawat Jalan DM Tipe II di RSUD Bendan Kota Pekalongan. Penelitian ini belum pernah dilakukan di Kota Pekalongan khususnya di RSUD Bendan sendiri dan diketahui pula penderita DM tipe II di RSUD Bendan Kota Pekalongan pada tahun 2018 berjumlah 16.658. Penilaian studi farmakovigilans pada penelitian ini menggunakan algoritma naranjo yang dirancang oleh Naranjo untuk menentukan apakah efek yang merugikan disebabkan oleh obat atau faktor lain. Dalam algoritma naranjo ada 10 pertanyaan yang digunakan untuk menilai apakah efek merugikan tersebut disebabkan penggunaan obat, digunakan untuk menyimpulkan kejadian efek samping (Naranjo, 1981; Doherty, 2009).

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Penelitian ini termasuk jenis penelitian deskriptif observasional dan pengumpulan data dilakukan secara prospektif. Pengumpulan data dilakukan pada bulan November 2019. Sampel penelitian adalah semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien rawat jalan DM tipe II baik komplikasi maupun tanpa komplikasi, pasien yang mendapatkan terapi tunggal maupun kombinasi obat antidiabetes oral, pasien bersedia menjadi responden dan dapat berkomunikasi dengan baik. Instrumen penelitian yang digunakan dalam pengumpulan data pada penelitian ini adalah formulir efek samping obat, algoritma naranjo, dan lembar resep pasien. Sementara itu instrumen yang digunakan untuk menentukan ADR menggunakan literatur *Drug Information Handbook*, *A to Z Drug Facts*, dan *AHFS Drug Information*. Teknik pengumpulan data pada penelitian ini dijabarkan sebagai berikut :

1. Wawancara

Wawancara adalah suatu metode yang dipergunakan untuk mengumpulkan data, dimana peneliti mendapatkan keterangan untuk mengumpulkan data, dimana secara lisan dari seseorang penelitian (responden) atau bercakap – cakap berhadapan muka dengan orang tersebut (*faceto face*) (Sudibyo dan Surahman, 2014). Dalam penelitian ini, peneliti melakukan wawancara semi terstruktur dengan teknik wawancara *in-depth interview*. *In-depth interview* adalah proses memperoleh keterangan untuk tujuan penelitian dengan cara tanya jawab sambil bertatap muka antara pewawancara dengan informan atau orang yang diwawancarai (Boyce and Neale, 2006) dalam jurnal (Mega dkk, 2016).

2. Observasi

Observasi merupakan salah satu teknik pengumpulan data untuk memperoleh gambaran suatu peristiwa (Sudibyo dan Surahman, 2014). Dalam penelitian ini penulis menggunakan teknik *observasi partisipasi* dimana penulis melakukan pengamatan dengan ikut terlibat langsung.

3. Dokumen

Sejumlah besar fakta dan data tersimpan dalam bahan yang berbentuk dokumentasi sehingga memberi peluang kepada peneliti untuk mengetahui beberapa data yang menyangkut klien (pasien) (Sukandarrumidi, 2012). Dokumen yang digunakan pada penelitian ini yaitu lembar resep pasien, formulir efek samping obat dan algoritma naranjo.

Pada penelitian ini, data yang telah diambil dianalisa secara deskriptif. Analisis dilakukan untuk mengetahui karakteristik pasien dan karakteristik klinik yang diambil berdasarkan keluhan pasien. Data yang dikumpulkan akan dinilai kausalitasnya dengan menggunakan skala Algoritma Naranjo (Dapat dilihat pada Tabel 1) dan dihitung skor probabilitas ADR yang mungkin terjadi.

Tabel 1. Algoritma Naranjo

Pertanyaan	Ya	Tidak	Tidak Tahu
1. Apakah ada laporan penelitian sebelumnya tentang reaksi ini?	+1	0	0
2. Apakah reaksi muncul setelah obat yang dicurigai diberikan?	+2	-1	0
3. Apakah reaksi ini berkurang saat obat dihentikan atau antagonis obat yang spesifik diberikan?	+1	0	0
4. Apakah reaksi muncul kembali saat obat digunakan kembali?	+2	-1	0
5. Apakah ada penyebab alternatif (selain obat) yang dapat menyebabkan reaksi ini?	-1	+1	0
6. Apakah reaksi muncul kembali saat diberikan placebo?	-1	+2	0
7. Apakah obat terdeteksi dalam darah (atau cairan lain) dalam konsentrasi yang diketahui toksik?	+1	0	0
8. Apakah reaksi lebih berat saat dosis dinaikkan, atau berkurang saat dosis diturunkan?	+1	0	0
9. Apakah pasien mempunyai reaksi yang mirip pada obat yang sama atau mirip pada pemaparan sebelumnya?	+1	0	0
10. Apakah reaksi dikonfirmasi dengan suatu bukti obyektif?	+1	0	0
Total Skor			

(Naranjo, 1981)

Adapun skor tersebut sebagai berikut :

≥9 : *Definite* ADR (Pasti)

5-8: *Probable* ADR (Besar Kemungkinan)

1-4: *Possible* ADR (Mungkin)

0 : *Doubtful* ADR (Meragukan)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan dengan pengambilan sampel sebanyak 64 sampel pasien DM tipe II, dimana semua sampel telah memenuhi kriteria inklusi. Tabel 2 menunjukkan karakteristik pasien pada penelitian ini.

Tabel 2. Karakteristik Pasien

Karakteristik Pasien	Jumlah (n=64)	Persentase (%)
Usia		
41-50 tahun	8	12,5
51-60 tahun	31	48,4
61-70 tahun	20	31,3
>70 tahun	5	7,8
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	22	34,4
Perempuan	42	65,6

Usia terbanyak pada kelompok usia 51 – 60 tahun yaitu sebanyak 31 orang dengan persentase 48,1%. Semakin meningkatnya usia mempengaruhi terjadinya penyakit DM tipe II. Hal ini sesuai dengan teori bahwa usia sangat erat kaitannya dengan terjadinya kenaikan kadar glukosa darah. Semakin meningkat usia maka akan terjadi perubahan komposisi tubuh, penurunan aktivitas fisik yang dapat mengakibatkan terjadinya penurunan jumlah reseptor insulin sehingga menyebabkan kecepatan *glucose transporter-4* (GLUT-4) juga akan menurun. Hal ini mengakibatkan terjadinya penurunan ambilan glukosa karena menurunnya sensitivitas insulin (Rochman, 2006). Penelitian serupa yang dilakukan oleh Putra dkk. (2017) juga menunjukkan hasil usia 52 – 60 tahun paling banyak menderita DM sebesar 49,28%.

Hasil penelitian dilihat berdasarkan karakteristik jenis kelamin diperoleh data bahwa perempuan lebih banyak menderita DM tipe II yaitu sebanyak 42 orang dengan persentase 65,6% sedangkan pada laki-laki hanya 22 orang dengan persentase 34,4%. Hal ini sesuai dengan teori bahwa perempuan lebih banyak menderita DM dibandingkan laki-laki karena terdapat perbedaan aktivitas dan gaya hidup sehari-hari yang mempengaruhi kejadian penyakit, dan hal tersebut merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit DM. Jumlah lemak pada laki-laki dewasa rata-rata antara 15 - 20% dari berat badan total, dan pada perempuan sekitar 20 - 25%. Jadi, peningkatan kadar lemak pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki, sehingga faktor risiko terjadinya DM pada perempuan 3 – 7 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki yaitu 2 – 3 kali lipat (Soegondo, 2007).

Dari 64 pasien yang diperoleh pada penelitian ini, diketahui 33 pasien tidak mengalami efek samping, 5 pasien tidak tahu dan tidak mengamati terjadinya efek samping dan 26 pasien mengalami ADR. Kejadian ADR dari penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa pasien mengalami keluhan yang berbeda-beda. Gambaran terjadinya ADR dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Gambaran Terjadinya ADR

Nama Obat	No Pasien	Keluhan	Skor Algoritma	Kategori ADR
Metformin	1	Mual, Muntah	7	Besar kemungkinan
	14	Mual	3	Mungkin
	26	Mual, muntah	5	Mungkin
	3	Perut Kembung, pusing	3	Mungkin
	12	Perut Kembung	1	Mungkin
	48	Perut Kembung	4	Mungkin
	20	Pusing	3	Mungkin
	21	Pusing	1	Mungkin
	32	Lemas	3	Mungkin
	57	Lemas	4	Mungkin
	61	Gatal	3	Mungkin
	57	Nyeri Otot (Myalgia)	4	Mungkin
Glimepirid	4	Pusing	5	Besar Kemungkinan
	23	Pusing	2	Mungkin
	31	Pusing	5	Besar Kemungkinan
	59	Pusing, mengantuk	4	Mungkin
	44	Gatal-gatal di tangan kiri	3	Mungkin
Acarbose	8	Flatulence (kentut)	6	Besar Kemungkinan
	11	Flatulence (kentut)	5	Besar Kemungkinan
	27	Flatulence (kentut)	5	Besar Kemungkinan
	43	Flatulence (kentut)	2	mungkin
Pioglitazone	4	Pusing, edema kaki, gatal	6	Besar Kemungkinan
	9	Nyeri otot (myalgia)	3	Mungkin
	55	Nyeri otot (myalgia)	4	Mungkin
Metformin + Glimepirid	10	Hipoglikemi	5	Besar Kemungkinan
	51	Hipoglikemia, mual	3	Mungkin

Berdasarkan analisis algoritma naranjo diperoleh skor 5-8 “besar kemungkinan” yang artinya efek mual muntah, perut kembung, dan pusing yang dirasakan pasien pada penggunaan obat metformin. Menurut Lacy, *et al.* (2014), penggunaan metformin baik monoterapi maupun kombinasi dengan obat lain pada

pasien DM dapat menyebabkan mual/muntah sebesar 7-26%, dan perut kembung sebesar 12%. Penelitian yang dilakukan oleh Fitriyani dan Supadmi (2012) di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta juga menemukan pasien yang menggunakan metformin 2 dari 3 pasien mengalami mual. Metformin memiliki aksi farmakologi aktivasi reseptor selektif serotonin tipe 3 (5-HT₃) yang menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah (Lacy, *et al.*, 2014; Achmad, 2017).

Skor 5-8 “besar kemungkinan” terjadinya ADR terjadi pada pemberian obat acarbose yang diketahui menyebabkan flatulence (kentut) pada pasien dengan frekuensi/intensitas terjadinya ADR ini sebesar 74% (Lacy, *et al.*, 2014). Hal ini disebabkan mekanisme kerja acarbose yang menghambat enzim alfa glukosidase yang memecah oligosakarida menjadi monosakaridasehingga karbohidrat lebih cepat mencapai usus besar dan mengakibatkan produksi gas (Sheehan, 2008). Data ADR lain ditemukan pada pemberian obat pioglitazone dimana pasien mengalami pusing, edema kaki, dan gatal. Pada pemberian pioglitazone perlu diperhatikan bahwa efek edema dapat muncul pada bulan pertama pemberian pioglitazone sehingga perlu dilakukan monitoring terhadap berat badan dan efek edema (McEvay, 2008). Rekapitulasi evaluasi kejadian ADR yang diperoleh dari hasil analisis algoritma naranjo dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Rekapitulasi Evaluasi Kejadian ADR

Range	Kategori ADR	Monoterapi		Kombinasi		Jumlah	Persentase (%)
		N	%	N	%		
≥9	Pasti	0	0	0	0	0	0
5-8	Besar kemungkinan	7	10,9	1	1,6	8	12,5
1-4	Mungkin	17	26,6	1	1,6	18	28,1
0	Meragukan	0	0	0	0	0	0

Berdasarkan hasil tabel 4 diketahui bahwa angka kejadian ADR dengan skor 1-4 kategori “mungkin” memiliki nilai persentase paling besar yaitu 28,1%. Perbedaan efek obat yang dialami pasien dapat disebabkan oleh beberapa faktor, obat, adanya penyakit penyerta, dan genetik atau kondisi metabolisme tubuh sudah menurun. Faktor obat yaitu sifat dan potensi obat untuk menimbulkan efek samping seperti pemilihan obat, jangka waktu penggunaan obat, dan adanya interaksi antar obat. Masing-masing obat memiliki mekanisme dan tempat kerja yang berbeda-beda sehingga dapat menimbulkan efek samping yang berbeda (Arifin, 2012). Adanya penyakit lain yang menyertai dapat mempengaruhi respons obat dan munculnya ADR secara bermakna melalui perubahan proses farmakokinetika atau kepekaan jaringan yang pada akhirnya menimbulkan perubahan respon obat dan munculnya ADR. Faktor usia mempengaruhi terjadinya ADR karena adanya perubahan farmakokinetika seperti absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat, yang faktor –faktor tersebut sangat bergantung pada kondisi organ-organ tubuh penderita. Perbedaan secara genetik tampak dalam laju metabolisme pada banyak obat sehingga meskipun obat diberikan dengan dosis yang sama dalam mg/kg akan menghasilkan variasi kadar sangat besar didalam plasma pada pasien yang berbeda (Prest, dkk., 2003).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa karakteristik subyek penelitian yang paling banyak menderita DM tipe II yaitu pada usia 51-60 tahun sebesar 48,4% dan paling banyak berjenis kelamin perempuan sebesar 65,6%. Berdasarkan penilaian kausalitas dengan menggunakan algoritma naranjo persentase kejadian ADR pada pasien rawat jalan DM tipe II di RSUD Benda Kota Pekalongan adalah 12,5% termasuk dalam kategori besar kemungkinan dan 28,1% mungkin.

Saran

Penelitian dilakukan dalam jangka waktu yang lebih lama sehingga jumlah sampel yang diperoleh dapat mewakili sebagian besar populasi. Selain itu, evaluasi farmakovigilans tidak hanya pada obat antidiabetes oral saja, namun semua terapi terkait pengobatan diabetes mellitus tipe II juga perlu dilakukan evaluasi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada seluruh pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, J.A., Lacy,C.F, Amstrong, L.L, Goldman, M.P, and Lance, L.L. (2009)*Drug Information Handbook, 17th edition*, Lexi-Comp for the American Pharmacists Association.
- Achmad A.(2017) Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo.*Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 2(2):4550.
- Arifin Al. (2012) Panduan terapi diabetes mellitus tipe 2 terkini.*Abstrak*.
- Depkes RI.(2009). Keperawatan Jiwa Teori dan Tindakan Keperawatan Jakarta, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M.(2011).*Pharmacotherapy A Pathophysiology Approach, 8 Edition*. Medical Publishing Division, New York, Mc Graw-Hill.
- Doherty, M. J. (2009). Algorithms for assessing the probability of an Adverse drug reaction. *Journal Home page*.
- Fitriyani F, Supadmi W. (2012). Evaluasi Adverse Drug Reaction Antidiabetes berdasarkan Algoritma Naranjo di Bangsal Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Desember 2011-Januari 2012.*Pharmaciana*. 2(2)
- Isnaini, N., Mulyani.(2018). Studi Farmakovigilans Obat Antidiabetes Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Melitus Tipe II di RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 3(2), 285-293.
- Lacy CF, Armstrong L, Goldman MP, Lance LL.(2014).*Drug Information Handbook*.Page 954-6.

- McEvay, G.K., *et al.* (2008). *AHFS Drug Information*. American Society of Health-System Pharmacists.
- Naranjo.C.A., Busto, U., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I., Robert, E.A. (1981). A Method For Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions. *Pharmacol. Ther.* 30:2, 239–45
- Putra, R.J.S., Achmad,A., dan Racma, H.(2017). Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Antidiabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo, *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, Vol 2, No. (2) : 45-50.
- Prest MS, Kristianto FC, Chik KT.(2003).*Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki*.
- Rochmah W. Diabetes melitus pada usia lanjut. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. (2006).*Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi.4:1915-8.
- Saravanan K, Manna PK, Mohanta GP, Manavalan R. A.(2011). Study of adverse drug reaction on drugs used in the management of type 2 diabetic mellitus. *Journal of Pharmacy Research* Vol. 2011Oct;4(10):3394-5.
- Sheehan MT. (2003). Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. *Clinical Medicine & Research*. Jul 1;1(3):189-200.