

## Asosiasi Kadar Hemoglobin dan Indeks Massa Tubuh terhadap Kualitas Hidup Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Hemodialisis

Association of Hemoglobin Level and Body Mass Index to the Quality of Life of Patients with Stage 5 Hemodialysis

Alwerino Sitompul,<sup>1</sup> Linda W. A. Rotty,<sup>2</sup> Cerelia Sugeng<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado

<sup>2</sup>Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

<sup>3</sup>Divisi Ginjal dan Hipertensi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: [alwerinositompul15@gmail.com](mailto:alwerinositompul15@gmail.com)

Received: December 22, 2022; Accepted: January 23, 2023; Published online: January 25, 2023

**Abstract:** The prevalence of chronic kidney disease (CKD) increases every year, and majority of patients suffer from its complications namely anemia. Chronic inflammation also affects nutritional status, therefore, the patients tend to have a low body mass index (BMI). Low hemoglobin and BMI will cause a decrease in quality of life. This study aimed to determine the association of hemoglobin and BMI to the quality of life of patients with CKD stage 5 hemodialysis (CKD 5 HD). This was a cross-sectional study with 42 subjects with CKD 5 HD more than three months. Retrieval of hemoglobin data obtained through medical records, assessment of nutritional status by BMI calculations, and assessment of quality of life by interviewing the Short Form 36 questionnaire (SF-36). The results found that the analysis of the association between hemoglobin and the SF-36 score, carried out with the Pearson test, obtained a r-value of 0.330 and a p-value of 0.033. Analysis of the association between BMI and the SF-36 score carried out using the Kruskal-Wallis test, obtained a p-value of 0.890. In conclusion, there is an association between hemoglobin and quality of life, albeit, there is no association between BMI and quality of life in CKD 5 HD patients.

**Keywords:** hemoglobin; body mass index; short form 36; chronic kidney disease; hemodialysis

**Abstrak:** Prevalensi penyakit ginjal kronik (PGK) meningkat setiap tahunnya dan mayoritas pasien mengalami komplikasi PGK yaitu anemia. Inflamasi kronik juga berpengaruh terhadap status nutrisi sehingga pasien tersebut cenderung memiliki indeks massa tubuh (IMT) rendah. Rendahnya hemoglobin dan IMT akan menyebabkan penurunan kualitas hidup. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui asosiasi hemoglobin dan IMT terhadap kualitas hidup pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 hemodialisis (PGK 5 HD). Penelitian ini merupakan studi potong lintang dengan subjek sebanyak 42 pasien PGK 5 HD lebih dari tiga bulan. Pengambilan data hemoglobin diperoleh melalui rekam medik, penilaian status nutrisi dengan perhitungan IMT, dan penilaian kualitas hidup diperoleh dengan wawancara kuesioner *Short Form 36* (SF-36). Analisis asosiasi antara hemoglobin dengan skor SF-36. Hasil analisis dengan uji Pearson mendapatkan nilai  $r=0,330$  dan  $p=0,033$ . Analisis asosiasi antara IMT dengan skor SF-36, yang dilakukan dengan uji Kruskal-Wallis mendapatkan nilai  $p=0,890$ . Simpulan penelitian ialah terdapat asosiasi antara hemoglobin dengan kualitas hidup namun tidak terdapat asosiasi antara IMT dengan kualitas hidup pada pasien PGK 5 HD.

**Kata kunci:** hemoglobin; indeks massa tubuh; *short form 36*; penyakit ginjal kronik; hemodialisis

## PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan keadaan di mana terjadinya kerusakan ginjal atau penurunan laju filtrasi glomerulus  $<60$  ml/menit/ $1,73$  m<sup>2</sup> selama  $\geq 3$  bulan.<sup>1</sup> Penyakit ini diakibatkan oleh berbagai proses patomekanisme dan etiologi yang menyebabkan abnormalitas secara fisiologis dan/atau struktural dari ginjal yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal secara progresif dan dapat berujung pada kondisi penyakit ginjal tahap akhir (PGTA). Kondisi PGTA merupakan suatu proses akhir perjalanan PGK yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara ireversibel dan/atau pada stadium tertentu memerlukan terapi pengganti ginjal berupa dialisis atau transplantasi ginjal.<sup>2,3</sup>

Prevalensi dan insidensi PGK terus meningkat secara global setiap tahunnya. Secara nasional, berdasarkan riset kesehatan dasar (Riskesdas) pada tahun 2018, prevalensi PGK terdapat sebesar 0,38% dengan prevalensi hemodialisis sebesar 19,33%. Di Sulawesi Utara, angka prevalensi kejadian PGK masih lebih tinggi dibanding prevalensi nasional yaitu sebesar 0,53% dengan prevalensi hemodialisis sebesar 13,68%. Hal ini menempatkan Sulawesi Utara berada pada peringkat ketiga secara nasional.<sup>4</sup> Laporan *Indonesian Renal Registry* pada tahun 2018 menyatakan terjadi peningkatan insiden pasien PGK hemodialisis sebesar 66.433 pasien.<sup>5</sup>

Salah satu komplikasi yang menjadi penyulit pada PGK ialah anemia.<sup>6</sup> Anemia renal merupakan keadaan di mana kadar hemoglobin (Hb)  $<14$  g/dl (pria) atau  $<12$  g/dl (wanita).<sup>1,6,7</sup> Sebanyak 80-90% pasien PGK mengalami anemia yang terutama disebabkan oleh defisiensi hormon eritropoitin.<sup>1,3</sup> Pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 dengan terapi hemodialisis memiliki risiko lebih tinggi terhadap kejadian anemia akibat inflamasi kronik dan terapi hemodialisis itu sendiri.<sup>8-10</sup> Rendahnya tingkat hemoglobin dapat menurunkan pasokan oksigen pada tubuh dan menimbulkan keluhan seperti kelemahan, pusing, kelelahan, nafas pendek, dan lain-lain, yang akan memengaruhi kualitas hidup pasien.<sup>7,11</sup>

Status nutrisi merupakan keadaan seimbang antara asupan zat gizi dengan kebutuhan zat gizi yang diperlukan oleh tubuh.<sup>12</sup> Status nutrisi yang buruk pada pasien PGK dengan terapi hemodialisis berhubungan dengan penurunan kualitas hidup pasien, dimana pasien dapat mengalami gejala seperti lelah dan malaise, sakit kepala, kehilangan berat badan, penurunan massa otot, sarkopenia, infeksi berulang, penyembuhan luka yang lambat, serta gangguan tulang, yang dapat menurunkan kualitas hidup pada pasien hemodialisis.<sup>13</sup> Pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 hemodialisis (PGK 5 HD) tidak hanya mengalami gangguan pada aspek fisik melainkan juga pada konsep diri, aspek psikososial, keuangan dan mengalami perubahan peran dalam keluarga.<sup>11</sup>

Kualitas hidup dinyatakan sebagai pemahaman terhadap posisi individu dalam konteks budaya dan persepsi mengenai nilai-nilai kehidupan relatif yang berhubungan dengan tujuan, harapan, standar, dan perhatian individu.<sup>14</sup> Dampak perubahan kualitas hidup tersebut dapat dirasakan baik dalam bidang sosial, ekonomi maupun psikologis pada pasien PGK.<sup>15</sup> Salah satu instrumen yang dapat digunakan untuk menilai kualitas hidup pasien PGK, ialah kuesioner *Short Form 36* (SF-36). Kuesioner ini spesifik untuk menilai luaran (*outcomes*) pada pasien di lingkup medis.<sup>16</sup>

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan desain potong lintang. Subjek penelitian ini sebanyak 42 pasien PGK 5 HD yang menjalani HD  $>3$  bulan secara rutin. Sampel diambil dengan menggunakan teknik *consecutive sampling*. Pengambilan data hemoglobin dilakukan dengan melihat rekam medik pasien. Penilaian status nutrisi dilakukan dengan perhitungan indeks massa tubuh (IMT) dan penilaian kualitas hidup dilakukan dengan wawancara kuesioner *Short Form 36* (SF-36). Penelitian ini menggunakan uji statistik korelasi Pearson untuk mengetahui asosiasi antara hemoglobin dengan kualitas hidup dan uji statistik Kruskal-Wallis untuk mengetahui asosiasi antara IMT dengan kualitas hidup.

## HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan sejak bulan Oktober hingga Desember 2022. Subjek dalam penelitian ini berjumlah 42 sampel yang terdiri dari 19 laki-laki (45,2%) dan 23 perempuan (54,8%). Tabel 1 memperlihatkan karakteristik sampel dan Tabel 2 memperlihatkan kategori IMT subjek penelitian.

**Tabel 1.** Karakteristik variabel penelitian

Variabel	N	Mean	Maks	Min	SD
Usia (tahun)	42	48,26	60	21	9,67
Kadar Hb (g/dL)	42	8,93	12,3	6,1	1,58
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	42	21,67	27,55	16,02	2,86
Sf-36	42	60,02	91,81	26,75	15,29

N = Jumlah sampel; Maks = Maksimum; Min = Minimum; SD = *Standard Deviation*

**Tabel 2.** Kategori IMT subjek penelitian

Kategori IMT	Jumlah
Berat badan kurang (IMT <18,5 Kg/m <sup>2</sup> )	7
Berat badan normal (IMT 18,5-22,9 Kg/m <sup>2</sup> )	23
Berat badan lebih (IMT 23-24,9 Kg/m <sup>2</sup> )	7
Obesitas (IMT >25 Kg/m <sup>2</sup> )	5

Berdasarkan uji Kolmogorov-Smirnov didapatkan sebaran data yang normal, sehingga untuk menilai asosiasi antara kadar Hb dengan skor SF-36 digunakan uji korelasi Pearson. Berdasarkan hasil uji korelasi tersebut didapatkan asosiasi positif sedang dan bermakna antara kadar Hb dengan skor SF-36 ( $r=0,330$ ;  $p=0,017$ ). Hal ini menyatakan semakin rendah kadar Hb maka semakin rendah skor SF-36.

Analisis asosiasi antara IMT dengan skor SF-36 yang dilakukan dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis menunjukkan nilai  $p>0,005$ , yang menyatakan bahwa tidak terdapat asosiasi antara IMT terhadap skor SF-36 ( $p=0,890$ ).

## BAHASAN

Penyakit ginjal kronik diakibatkan oleh berbagai proses multifaktorial yang menyebabkan abnormalitas secara fisiologis dan/atau struktural dari ginjal yang dalam indikasi tertentu memerlukan terapi pengganti ginjal berupa dialisis atau transplantasi ginjal.<sup>2,3</sup> Pengurangan massa nefron yang terjadi pada PGK akan menyebabkan ginjal melakukan suatu mekanisme kompensasi berupa hipertrofi dan hiperfiltrasi. Proses kompensasi yang berlanjut dapat menyebabkan perubahan pada struktur ginjal seperti penipisan membran basal, pelebaran mesangium, peningkatan matriks ekstrasel, dan fibrosis, yang dapat menghantarkan pada suatu kondisi maladaptif dan menyebabkan penurunan fungsi nefron ginjal.<sup>3,17</sup> Salah satu peran ginjal ialah menghasilkan hormon eritropoitin yang berperan dalam proses eritropoeisis. Penurunan kemampuan ginjal dalam menghasilkan hormon tersebut akan menyebabkan terjadinya anemia akibat berkurangnya kemampuan tubuh dalam menghasilkan eritrosit. Sebanyak 80-90% pasien PGK mengalami anemia.<sup>3</sup> Faktor-faktor risiko lainnya yang dapat menyebabkan anemia ini antara lain defisiensi besi, defisiensi asam folat, serta infeksi dan inflamasi yang dapat meningkatkan sintesis hepsidin, hipotiroid, hipertiroid berat, toksisitas aluminium, dan hemoglobinopati. Selain itu, pasien yang menjalani terapi hemodialisis juga memiliki risiko lebih tinggi terhadap anemia akibat proses hemodialisis yang dapat menyebabkan tertinggalnya sejumlah darah pada

mesin hemodialisis.<sup>1,3,8-10</sup> Pada PGK terjadi peningkatan hormon hepsidin yang dihasilkan oleh hati. Peningkatan hormon ini akan menyebabkan terperangkapnya zat besi dalam sistem retikuloendotelial dan menurunkan absorpsi zat besi itu sendiri yang merupakan komponen pembentuk hemoglobin pada eritrosit.<sup>7-9,11</sup>

Hasil analisis antara asosiasi kadar Hb dengan skor SF-36 menunjukkan asosiasi positif sedang dan bermakna ( $r=0,330$ ;  $p=0,017$ ). Hal ini menunjukkan penurunan kadar Hb akan menyebabkan penurunan pada kualitas hidup pasien. Penelitian Senduk et al<sup>18</sup> di Instalasi Tindakan Khusus Hemodialisis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou pada tahun 2016 menunjukkan terdapat asosiasi yang bermakna antara kadar Hb dengan kualitas hidup ( $p=0,000$ ). Penurunan kualitas hidup ini dikarenakan pasien PGK dengan anemia mengalami penurunan kapasitas latihan akibat kurangnya oksigen yang dibawa ke jaringan tubuh, gangguan imunitas, kemampuan kognitif yang menurun, serta mudah merasa kelelahan dalam melakukan setiap aktivitas. Penelitian Kefale et al<sup>19</sup> di *Nephrology Clinic of Tikur Anbessa Specialized Hospital (TASH)* pada tahun 2019 menunjukkan terdapat penurunan kualitas hidup subjek pada setiap stadium PGK. Penurunan fungsi fisik ( $p=0,03$ ), nyeri tubuh ( $p=0,004$ ), vitalitas ( $p=0,019$ ), dan fungsi sosial ( $p=0,002$ ) terjadi secara progresif di seluruh stadium PGK. Kadar hemoglobin  $>11$  g/dL dapat meningkatkan skor SF-36 pada setiap domain tersebut. Penelitian yang dilakukan oleh Tannor et al<sup>20</sup> di *Renal Out-Patient Clinic of the Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH)* pada tahun 2019 menunjukkan penurunan kadar hemoglobin menurunkan rerata nilai setiap domain penilaian kualitas hidup ( $p=0,003$ ). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Kim et al<sup>21</sup> dari *Korean Centers for Disease Control and Prevention through the KNHANES* pada tahun 2019, yang menilai asosiasi anemia dengan kualitas hidup menggunakan kuesioner *the EuroQol five-dimensional (EQ-5D)*, menunjukkan skor EQ-5D lebih rendah pada subjek dengan anemia dibandingkan subjek tanpa anemia. Penurunan kadar Hb ini akan menyebabkan penurunan pasokan oksigen ke berbagai jaringan dan organ di tubuh yang akan memengaruhi kualitas hidup individu yaitu terjadi keterbatasan dalam performa fisik. Signifikansi hubungan kadar hemoglobin dengan kualitas hidup pasien juga dipengaruhi oleh berbagai faktor lainnya seperti tingkat edukasi, tingkat pendapatan atau ekonomi, dan ada tidaknya komplikasi pada pasien.<sup>19-21</sup> Kadar hemoglobin yang rendah pada pasien PGK 5 HD akan menimbulkan kelemahan, pusing, kelelahan, napas pendek, dan keluhan lainnya, yang menyebabkan keterbatasan aktivitas dan penurunan kinerja dalam bekerja yang selanjutnya akan memengaruhi produktivitas pasien PGK.<sup>7,11</sup>

Hasil analisis asosiasi antara IMT dengan skor SF-36 menunjukkan asosiasi yang tidak bermakna ( $p=0,890$ ). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat asosiasi kadar IMT dengan kualitas hidup pasien. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian yang dilakukan oleh Asghar et al<sup>22</sup> pada tahun 2021, yang menilai asosiasi antara IMT dengan kualitas hidup pasien hemodialisis dengan menggunakan *Quality of Life Index-dialysis version-III (QLI)*, menunjukkan terdapat asosiasi bermakna antara IMT dengan kualitas hidup pasien PGK yang melakukan terapi dialisis dua kali per minggu ( $p<0,001$ ). Penelitian oleh Günalay et al<sup>23</sup> di *İzmir Tepecik Training and Research Hospital* pada tahun 2016, yang menilai hubungan antara malnutrisi dan kualitas hidup pasien hemodialisis menggunakan EQ-5D, menunjukkan bahwa skor kualitas hidup lebih rendah ditemukan pada pasien dengan malnutrisi dibandingkan dengan yang tidak malnutrisi ( $p=0,001$ ). Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain tingkat edukasi, tingkat pendapatan atau ekonomi, komorbiditas, dan komplikasi pada pasien.<sup>19-21</sup> Malnutrisi dihubungkan dengan peningkatan angka mortalitas dan morbiditas yang berdampak negatif terhadap kualitas hidup pasien. Pencegahan malnutrisi meningkatkan kualitas dan usia harapan hidup pasien PGK. Adanya komorbiditas pada pasien PGK dapat memperburuk kualitas hidup yang dimiliki oleh pasien.<sup>23</sup> Individu dengan malnutrisi mengalami penurunan daya tahan tubuh.<sup>12</sup> Pasien juga dapat mengalami peningkatan hasil metabolisme yang dapat menimbulkan kelemahan, pusing, kelelahan, napas pendek, dan letargi.<sup>11</sup> Selain itu pasien juga dapat mengalami penurunan massa otot, sarkopenia, infeksi berulang, penyembuhan luka yang lambat, serta

gangguan tulang, yang dapat menurunkan kualitas hidup pada pasien hemodialisis.<sup>13</sup> Selain itu, Pommer<sup>24</sup> menyatakan IMT yang tinggi pada PGK lanjut dialisis merupakan suatu keadaan yang dapat meningkatkan angka harapan hidup. Namun sebaliknya kehilangan massa otot dengan peningkatan massa lemak menyebabkan sarkopenia obesitas yang terkait dengan hasil yang tidak menguntungkan pada terapi pengganti ginjal. Studi lebih lanjut perlu dilakukan untuk meningkatkan pemahaman tentang *obesity paradox* ini yang dapat berguna dalam manajemen terapi khususnya pada pasien dengan obesitas.

## SIMPULAN

Terdapat asosiasi antara kadar hemoglobin dengan kualitas hidup namun tidak terdapat asosiasi antara indeks massa tubuh (IMT) dengan kualitas hidup pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 hemodialisis (PGK 5 HD).

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Nefrologi Indonesia. Konsensus Manajemen Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik. Jakarta: PERNEFRI; 2011.
2. Gaitonde DY, Cook DL, Rivera IM. Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation. *Chronic Kidney Dis.* 2017;96(12):776-83.
3. Suwitra K. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam (6th ed). Jakarta: InternaPublishing; 2014. p. 2156–65.
4. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2019.
5. Perhimpunan Nefrologi Indonesia. 11<sup>th</sup> Report of Indonesian Renal Registry. Jakarta: PERNEFRI; 2018. p. 46.
6. Kandarini Y. Penatalaksanaan Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik. Denpasar: Universitas Udayana; 2017.
7. Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin. *Adv Ther.* 2021;38(1):52–75.
8. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(3):456–68.
9. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):44–50.
10. Nakanishi T, Kimura T, Kuragano T. The hepcidin-anemia axis: pathogenesis of anemia in chronic kidney disease. In: Nakanishi T, Kuragano T, editors. *Contributions to Nephrology* [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 29]. p. 124–34. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/496636>
11. Harmer M, Wootton S, Gilbert R, Anderson C. Association of nutritional status and health-related quality of life in children with chronic kidney disease. *Qual Life Res.* 2019;28(6):1565–73.
12. Par'i H, Wiyono S, Harjatmo T. *Penilaian Status Gizi*. Vol. 1. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia: Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan; 2017.
13. Hoshino J. Renal rehabilitation: exercise intervention and nutritional support in dialysis patients. *Nutrients.* 2021;13(5):1444.
14. Tannor EK, Archer E, Kapembwa K, van Schalkwyk SC, Davids MR. Quality of life in patients on chronic dialysis in South Africa: a comparative mixed methods study. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1):4.
15. Manavalan M, Majumdar A, Harichandra Kumar K, Priyamvada P. Assessment of health-related quality of life and its determinants in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol.* 2017; 27(1):37.
16. Research and Development Corporation. Scoring Instructions for the 36-Item Short Form Survey (SF-36). RAND; 2009. Available from: 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) | RAND
17. Charles C, Ferris AH. Chronic kidney disease. *Prim Care Clin Off Pract.* 2020;47(4):585–95.
18. Senduk CR, Palar S, Rotty LWA. Hubungan anemia dengan kualitas hidup pasien penyakit ginjal kronik yang sedang menjalani hemodialisis reguler. *e-CliniC.* 2016;4(1) [cited 2022 Oct 29]. Available

from: <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/eclinic/article/view/10941>

19. Kefale B, Alebachew M, Tadesse Y, Engidawork E. Quality of life and its predictors among patients with chronic kidney disease: A hospital-based cross sectional study. *PLOS ONE*. 2019;14(2):e0212184.
20. Tannor EK, Norman BR, Adusei KK, Sarfo FS, Davids MR, Bedu-Addo G. Quality of life among patients with moderate to advanced chronic kidney disease in Ghana - a single centre study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):122.
21. Kim YJ, Han KD, Cho KH, Kim YH, Park YG. Anemia and health-related quality of life in South Korea: data from the Korean national health and nutrition examination survey 2008–2016. *BMC Public Health*. 2019;19(1):735.
22. Asghar MS, Ahsan MN, Mal P, Tahir MJ, Yasmin F, Abbasher Hussien Mohamed Ahmed K. Assessment of quality of life determinants in hemodialysis patients of a developing country: A cross-sectional study during ongoing COVID-19 pandemic. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(31):e29305.
23. Günalay S, Öztürk YK, Akar H, Mergen H. The relationship between malnutrition and quality of life in haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Rev Assoc Médica Bras*. 2018;64(9):845–52.
24. Pommer W. Preventive nephrology: the role of obesity in different stages of chronic kidney disease. *Kidney Dis*. 2018;4(4):199–204.