



KARAKTERISTIK PASIEN EPILEPSI DI POLIKLINIK SARAF RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH PERIODE JANUARI-DESEMBER 2016

Izzati Shoba Maryam¹, Ida Ayu Sri Wijayanti², Kumara Tini²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, FK Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

²Departemen Neurologi, FK Universitas Udayana/RS Universitas Udayana, Bali, Indonesia

Diterima 29 Juni 2018

Disetujui 04 September 2018

Publikasi 21 September 2018

Korespondensi: izzati_maryam@yahoo.com

Cara merujuk artikel ini: Maryam (et al). 2018. Karakteristik klinis pasien epilepsi di poliklinik saraf rumah sakit umum pusat sanglah periode januari-desember 2016. Callosum Neurology Journal 1(3): 91-96. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v1i3.29>

ABSTRAK

Latar Belakang: Jumlah kasus epilepsi di Indonesia cukup tinggi dengan prevalensi 8,2 per 1.000 penduduk dan insiden 50 per 100.000 penduduk.

Tujuan: Mengetahui karakteristik klinis pasien epilepsi di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah periode bulan Januari hingga Desember 2016.

Metode Penelitian: Penelitian deskriptif observasional menggunakan data rekam medis pasien epilepsi yang berobat di Poliklinik Saraf RSUP Sanglah bulan Januari hingga Desember 2016.

Hasil: Sebanyak 70 pasien epilepsi memiliki rerata usia 35 tahun dengan laki-laki sebanyak 55,7%. Rerata usia awitan bangkitan 29 tahun.

Profil terapi sebanyak 77,1% pasien menggunakan monoterapi dan 72,9% berobat kurang dari dua tahun. Fenitoin merupakan obat antiepilepsi (OAE) utama dalam monoterapi maupun sebagai kombinasi dengan OAE lain.

Simpulan: Kasus epilepsi didominasi oleh pasien laki-laki dengan rerata usia 35 tahun dengan awitan bangkitan pada dekade kedua. Bangkitan umum merupakan gejala paling banyak ditemukan dengan fenitoin sebagai OAE utama.

Kata Kunci: Epilepsi, Karakteristik, Obat Antiepilepsi

ABSTRACT

Background: The number of epilepsy cases in Indonesia is high with prevalence of 8.2 per 1000.

Purpose: To determine the clinical characteristics of epilepsy patients in Neurology Clinic of Sanglah Hospital from January to December 2016.

Method: This was a descriptive observational study, using medical record of epilepsy patients in complaints give its challenge in making the right diagnosis.

Result: A total of 70 patients have a 35-year average age with male sex domination as many as 55.7%.

As many as 77.1% of patients use monotherapy and 72.9% recorded treatment less than two years. Phenytoin is the main Antiepileptic Drug (AED) in monotherapy and combination.

Conclusion: Cases of epilepsy are dominated by male patients with a mean age of 35 years. General seizure is the most common symptom found with phenytoin as the main AED.

Keywords: Epilepsy, Characteristic, Antiepileptic Drug

Latar Belakang

Definisi epilepsi menurut Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) adalah kelainan otak yang ditandai dengan

kecenderungan timbul bangkitan epileptik yang terus menerus, dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial. Definisi membutuhkan sedikitnya satu riwayat

bangkitan epilepsi sebelumnya.¹ Epilepsi dapat terjadi pada semua umur, gender, dan ras. Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan 50 juta kasus epilepsi di dunia. Prevalensi kasus epilepsi di Indonesia sebanyak 8,2 per 1.000 penduduk dengan angka insiden mencapai 50 per 100.000 penduduk. Diperkirakan ada 1,8 juta pasien epilepsi yang butuh pengobatan.²

Untuk dapat menangani dengan baik, diagnosis harus ditegakkan dengan tepat. Data demografi penyebaran penyakit di suatu wilayah dapat digunakan sebagai pertimbangan klinisi guna mendiagnosis dan menentukan penanganan lanjutan yang tepat. Namun, penelitian tentang demografi yang mencakup awitan penyakit, usia, jenis kelamin, etiologi, jenis bangkitan, pemberian obat anti epilepsi (OAE), dan lama pengobatan pasien epilepsi belum banyak dilakukan di Bali, sehingga penting untuk dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui karakteristik klinis pasien epilepsi.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional terhadap data sekunder rekam medis di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah sejak 1 Januari-Desember 2016. Populasi target penelitian ini adalah seluruh pasien epilepsi yang berobat di Poliklinik Saraf RSUP Sanglah. Kriteria inklusi yaitu pasien terdiagnosis epilepsi yang terbukti dari hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik, dan dieksklusi jika informasi di rekam medis pasien yang digunakan untuk penelitian tidak lengkap (awitan, usia, jenis kelamin, etiologi, jenis bangkitan, pemberian obat anti epilepsi (OAE), dan lama pengobatan). Teknik penentuan sampel menggunakan metode total sampling terhadap pasien epilepsi yang berobat di Poliklinik Saraf yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien terdiagnosis epilepsi berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik. Observasi dilakukan terhadap karakteristik pasien epilepsi di Rekam Medis pasien berupa awitan, usia, jenis kelamin, etiologi, jenis bangkitan, penggunaan OAE, dan lama pengobatan. Data yang telah terkumpul kemudian diolah dengan perangkat lunak *International Business Machine Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS) Statistics versi 20 dengan tahapan berikut yaitu *data coding*, *data editing*, *data entry*, *data cleaning*, dan analisis data. Pada tahap analisis

dijelaskan secara deskriptif gambaran distribusi sampel dan dicari persentase dari masing-masing variabel dan disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.

Tabel 1. Proporsi Jenis Kelamin Berdasarkan Etiologi pada Pasien Epilepsi di Poliklinik Penyakit Saraf RSUP Sanglah Periode Januari-Desember 2016 (N=70)

Jenis Kelamin	Etiologi	
	Idiopatik	Simtomatis
	N (%)	N (%)
Laki-laki	4 (10,3)	35 (89,7)
Perempuan	7 (22,6)	24 (77,4)

Tabel 2. Statistik Usia Berdasarkan Etiologi pada Pasien Epilepsi di Poliklinik Penyakit Saraf RSUP Sanglah Periode Januari-Desember 2016 (N=70)

Etiologi	Rerata Usia (tahun)
Idiopatik	27,09
Simtomatis	37,25

Mayoritas pasien dengan epilepsi menggunakan OAE fenitoin (44,8%), diikuti karbamazepin (32,2%) sebagai OAE utama.

Dominasi penderita epilepsi adalah pasien dengan jenis kelamin laki-laki dengan rerata usia pasien saat dilakukan penelitian adalah 35 tahun. Awitan bangkitan ditemukan pada usia rerata 29 tahun. Ditemukan paling banyak jenis bangkitan umum dan etiologi simtomatis. Mayoritas pasien melakukan pengobatan kurang dari dua tahun. Pasien laki-laki lebih banyak yang memiliki etiologi simtomatis daripada perempuan.

Pembahasan

Dominasi penderita epilepsi pada penelitian ini adalah pasien dengan jenis kelamin laki-laki. Hal ini sesuai dengan penelitian Li dkk yang tercantum pada laporan kelompok studi epilepsi PERDOSSI yang menyatakan bahwa prevalensi di negara Asia, jumlah penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan.¹

Tabel 3. Proporsi Karakteristik Klinis Pasien Epilepsi di Poliklinik Penyakit Saraf RSUP Sanglah Periode Januari-Desember 2016 (N=70)

Variabel	N (%)
----------	-------

Jenis Kelamin	
Laki-laki	39 (55,7)
Perempuan	31 (44,3)
Usia (tahun)	
Rerata	35
Awitan Bangkitan (tahun)	
Rerata	29
Jenis Bangkitan	
Umum	33 (47,1)
Parsial	20 (28,6)
Parsial menjadi umum	17 (24,3)
Etiologi	
Idiopatik	11 (15,7)
Simptomatik	59 (84,3)
Terapi	
Monoterapi	54 (77,1)
Politerapi	16 (27,1)
Lama Pengobatan	
<2 tahun	51 (72,9)
≥2 tahun	19 (27,1)

Rerata usia awitan bangkitan adalah 29 tahun. Hal ini berbeda dengan penelitian Gunawan dan Stephanie pada tahun 2013 di Rumah Sakit Siloam Tangerang yang menyatakan bahwa awitan bangkitan terbanyak terjadi pada masa anak-anak, kurang dari 18 tahun.

Sama halnya dengan penelitian Meyer pada tahun 2010, laki-laki lebih besar kemungkinan terkena epilepsi, namun belum diketahui mengapa hal ini terjadi.³ Begitu juga dengan hasil penelitian oleh Goldenberg pada tahun 2010 di Amerika, laki-laki lebih banyak ditemukan daripada perempuan walaupun biasanya perbedannya tidak signifikan.⁴

Berbeda pula dengan hasil penelitian epidemiologi yang telah dilakukan di negara-negara berkembang. Terdapat distribusi umur yang spesifik berupa komposisi yang tinggi pada awal kehidupan, penurunan pada usia remaja, dan peningkatan progresif pada usia di atas 55 tahun. Peningkatan tertinggi terjadi pada usia diatas 75 tahun.^{4,6,8,9} Bangkitan pada orang dewasa biasanya disebabkan oleh cedera kepala, infeksi sistem saraf pusat, kelainan kongenital, lesi desak ruang, gangguan peredaran darah otak, toksin (alkohol dan obat), gangguan metabolismik, dan kelainan neurodegeneratif.^{10,11}

Tabel 4. Proporsi Penggunaan Obat Anti Epilepsi pada Monoterapi dan Politerapi Pasien Epilepsi di Poliklinik Penyakit Saraf RSUP Sanglah periode Januari-Desember 2016

Obat anti epilepsi	N (%)
Fenitoin	39 (45,3)
Fenobarbital	3 (3,5)
Karbamazepin	28 (32,6)
Klobazam	11 (12,8)
Okskarbamazepin	2 (2,3)
Levetirasetam	1 (1,2)
Asam Valproat	1 (1,2)
Klonazepam	1 (1,2)

Berdasarkan jenis bangkitan yang dikelompokkan menjadi bangkitan umum, parsial, dan parsial menjadi umum, ditemukan paling banyak jenis bangkitan umum yaitu terdapat 33 orang (47,1%). Hasil ini serupa dengan penelitian Gunawan dan Stephanie (2013), Tjandraningrum dkk (2012), dan Goldenberg (2010), tipe bangkitan umum lebih banyak terjadi pada pasien epilepsi.^{4,7,12}

Tabel 5. Proporsi Penggunaan Kombinasi Obat Anti Epilepsi pada Pasien Epilepsi di Poliklinik Penyakit Saraf RSUP Sanglah periode Januari - Desember 2016 (N=16)

Kombinasi Obat Anti Epilepsi	N (%)
Fenitoin-Klobazam	8 (50,0)
Fenitoin-Karbamazepin	2 (12,5)
Fenitoin-Fenobarbital	1 (6,3)
Karbamazepin-Klobazam	3 (18,8)
Karbamazepin-Fenobarbital	1 (6,3)
Okskarbazepin-Levetirasetam	1 (6,3)

Dapat dilihat pada tabel 2, pasien laki-laki lebih banyak yang memiliki etiologi simptomatik daripada perempuan. Hal ini disebabkan oleh banyak faktor, namun biasanya karena laki-laki lebih rentan terhadap paparan yang menyebabkan epilepsi simptomatik seperti lesi trauma kepala, stroke, dan infeksi pada sistem saraf pusat.^{4,6} Rerata usia pasien dengan etiologi epilepsi idiopatik adalah 27 tahun dan 37 tahun untuk etiologi epilepsi simptomatik.

Epilepsi yang disebabkan oleh trauma kepala, infeksi Sistem Saraf Pusat, atau tumor dapat terjadi pada semua usia. Namun pada usia dewasa, trauma kepala lebih rentan terjadi karena aktivitas sehari-hari cenderung memiliki risiko untuk terjadinya hal-hal yang menyebabkan trauma kepala seperti kecelakaan lalu lintas atau kecelakaan kerja.¹³ Penelitian di Eropa yang melibatkan 205 pasien epilepsi berusia lebih dari dua puluh tahun menunjukkan 46,4% memiliki etiologi vaskular di otak.¹¹ Sedangkan penelitian di RSUP Haji Adam Malik Medan, sebanyak 31,7% pasien memiliki riwayat trauma kepala.¹⁴ Mayoritas pasien melakukan pengobatan kurang dari dua tahun. Hasil ini dipengaruhi oleh banyaknya yang tidak kembali berobat ke RSUP Sanglah atau pasien rujukan yang kembali lagi ke rumah sakit asal atau pasien putus obat. Penghentian OAE dapat secara bertahap dilakukan setelah 3-5 tahun bebas bangkitan. Putus obat dapat menyebabkan kekambuhan maupun resistensi OAE.¹ Faktor-faktor yang dapat menyebabkan pasien putus obat pada pasien epilepsi usia dewasa dan lanjut yaitu faktor sosioekonomi, kurangnya dukungan sosial, edukasi kesehatan yang kurang, stigma, dan tidak nyaman dengan efek samping obat.¹⁵⁻¹⁷ Pada tabel 4, mayoritas pengobatan pasien dengan epilepsi menggunakan fenitoin (44,8%), diikuti dengan karbamazepin (32,2%) sebagai OAE utama ataupun kombinasi. Hasil ini serupa dengan yang ditemukan pada penelitian yang dilakukan di Hong Kong dan India dimana fenitoin dan karbamazepin banyak digunakan.⁹ Berbeda dengan beberapa negara Asia lain seperti Pakistan, Oman, Bangladesh, Taiwan, Sri Lanka, Thailand menggunakan karbamazepin dan asam valproate.^{9,18-21} Pemilihan penggunaan OAE didasarkan atas jenis bangkitan yang terjadi pada pasien epilepsi, dosis, efek samping, profil farmakologis dan interaksi antar OAE. Menurut Pedoman Tatalaksana Epilepsi PERDOSSI, fenitoin dan karbamazepin merupakan obat yang efektif digunakan sebagai monoterapi pada jenis bangkitan fokal, umum sekunder, dan tonik klonik, hal ini dapat menjelaskan mengapa fenitoin ditemukan terbanyak digunakan pada subjek karena 77,1% (N=54) pasien menggunakan monoterapi.¹ Terapi pasien dengan epilepsi dapat dilakukan menggunakan monoterapi maupun politerapi.

Penelitian ini menunjukkan sebanyak 54 orang (77,1%) menjalani monoterapi. Menurut Kelompok Studi Epilepsi PERDOSSI, terapi awal pasien epilepsi sebaiknya menggunakan monoterapi dosis kecil yang dinaikkan bertahap hingga dosis efektif tercapai. Bila bangkitan masih tidak terkontrol, OAE pertama diganti dengan OAE kedua yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda dari OAE sebelumnya. Penambahan OAE ketiga dilakukan jika respon pasien belum optimal meskipun dengan dosis OAE maksimal.¹ Penelitian ini menunjukkan sebanyak 22,9% pasien membutuhkan politerapi setelah tidak tertangani dengan monoterapi dosis maksimal. Kombinasi OAE yang paling sering digunakan adalah fenitoin dan klobazam (50%). Beberapa survei mengatakan pengobatan inisial dengan monoterapi hanya efektif pada 60-70% pasien saja, sisanya refrakter dan menjadi kandidat penggunaan politerapi.²²⁻²⁴ Pemilihan kombinasi OAE ditentukan melalui mekanisme kerja suatu obat. Pengobatan akan lebih efektif dan dikatakan rasional jika OAE memiliki mekanisme yang berbeda satu dengan yang lainnya.^{1,23} Fenitoin merupakan OAE yang bekerja pada blokade kanal natrium dan klobazam adalah turunan benzodiazepin yang bekerja sebagai agonis reseptor GABA. Beberapa bukti klinis menyatakan bahwa kombinasi OAE dengan mekanisme blokade kanal natrium dan GABAergic menghasilkan efek yang sinergis dan efektif dalam pengobatan.²⁴⁻²⁶ Studi yang dilakukan oleh Joshi dan Gupta di India tahun 2014 terhadap 417 pasien epilepsi didapatkan kombinasi klobazam dengan fenitoin sebanyak 26,9%, dan tercatat 36,2% pasien mengalami bebas bangkitan setelah penggunaan klobazam selama 12 bulan. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa klobazam efektif pada kedua jenis bangkitan yang umum dan parsial.²⁷ Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi data karakteristik klinis pasien epilepsi di Bali dan dapat digunakan dalam pertimbangan klinisi dalam mendiagnosa serta menentukan penanganan lanjutan yang tepat. Namun, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu, pendataan hanya dilakukan di Poliklinik Saraf RSUP Sanglah sehingga tidak mencakup usia kurang dari lima belas tahun, selain itu

penelitian ini menggunakan data sekunder yaitu rekam medis dan banyak data yang hilang sehingga subyek penelitian sedikit. Perlu dilakukan penelitian dengan metode dan sumber data yang berbeda sehingga mencapai jumlah subyek yang optimal. Pada penelitian tidak dilakukan pendataan mengenai etiologi epilepsi simptomatis sehingga tidak dapat merinci hal-hal yang dapat menyebabkan epilepsi.

Simpulan

Rerata usia pasien dengan epilepsi yang berobat ke Poliklinik Saraf RSUP Sanglah berusia 35 tahun dengan didominasi pasien berjenis kelamin laki-laki sebanyak 55,7%. Rerata usia awitan bangkitan-bangkitan yaitu 29 tahun. Jenis bangkitan paling banyak adalah

Daftar Rujukan

1. PERDOSSI. Pedoman Tatalaksana Epilepsi: Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). 5th ed. Kusumastuti K, Gunadharma S, Kustiwati E, editors. Airlangga University Press. 2014. 1-96 p.
2. World Health Organization. Epilepsy Fact Sheet [Internet]. 2015 [cited 2015 Jun 27]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/#>
3. Meyer A-C, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. Bull World Health Organ [Internet]. 2010 Apr 1;88(4):260–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC255595/>
4. Goldenberg MM. Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures: Etiology, Diagnosis, and Treatment. 2010;35(7):392–415.
5. World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. [Internet]. WHO; 2006. 40-110 p. Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/2007>
6. Mchugh JC, Delanty N. Epidemiology And Classification Of Epilepsy : Gender Comparisons. Int Rev Neurobiol. 2008;83(08):11–26.
7. Gunawan PY, Stephanie ED. Karakteristik Pasien Epilepsi di Rumah Sakit Siloam Lippo Village, Tangerang, Tahun 2013. Medicinus. 2014;4:2–5.
8. Kaplan PW. Epidemiology and etiology: an overview. Adv Stud Med. 2005;5(January):57–62.
9. Mac TL, Tran D, Quet F, Odermatt P, Preux P, Tan CT. Epidemiology , aetiology , and clinical management of epilepsy in Asia : a systematic review. Lancet. 2007;6:533–43.
10. Rugg-Gunn FJ. Adult onset epilepsies. ILAE Br Chapter. 2015;
11. Bryniarska D, Zakrzewska E. Etiological Spectrum of Symptomatic Epilepsy in Adults. Eur PMC. 2001;58(9):839–42.
12. Tjandrajani A, Widjaja JA, Dewanti A, Burhani A a. Karakteristik Kasus Epilepsi di Rumah Sakit Anak dan Bunda Harapan Kita pada Tahun 2008- 2010. Sari Pediatr. 2012;14(4):143–6.
13. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. Lancet. 2006;367:1087–100.
14. Sitrait E, Lubis R, Hiswani. Karakteristik Penderita Epilepsi Rawat Inap di RSUP Haji Adam Malik Medan Tahun 2011-2013. J USU. 2016;1–30.
15. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM, Solutions RTIH, Carolina N. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. Epilepsia. 2008;49(3):446–54.
16. Zeber JE, Copeland LA, Pugh MJ V. Variation in Antiepileptic Drug Adherence Among Older Patients with New-Onset Epilepsy. Ann Pharmacother. 2010;44:1896–904.
17. Getnet A, Woldeyohannes SM, Bekana L, Mekonen T, Fekadu W, Menberu M, dkk.

bangkitan umum dan mayoritas disebabkan etiologi yang simptomatis. Sebanyak 77,1% pasien menggunakan monoterapi dan tercatat 72,9% melakukan pengobatan kurang dari dua tahun. Fenitoin merupakan OAE utama dalam monoterapi maupun sebagai kombinasi .

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

Pengakuan

Peneliti berterimakasih pada semua pasien yang terlibat dalam penelitian, Komite etik Universitas Udayana yang memberikan surat kelaikan etik, dan RSUP Sanglah tempat dimana penelitian ini dilakukan.

- Antiepileptic Drug Nonadherence and Its Predictors among People with Epilepsy. *Behav Neurol.* 2016;2016.
18. Hanssens Y, Deleu D, Al Balushi K, Al Hashar a., Al-Zakwani I. Drug utilization pattern of anti-epileptic drugs: A pharmacoepidemiologic study in Oman. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27(5):357–64.
19. Johannessen Landmark C, Fossmark H, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res [Internet].* 2011 Jan 1;95(1):51–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.02.012>
20. Habib M, Khan SU, Hoque MA, Mondal MB, Hasan AH, Chowdhury RN, dkk. Antiepileptic drug utilization in Bangladesh: experience from Dhaka Medical College Hospital. *BMC Res Notes.* 2013;6:473.
21. Mazhar F, Shamim S, Malhi SM. Drug utilization evaluation of antiepileptics in three selected multidisciplinary teaching hospitals of Pakistan. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014;6(5):59–66.
22. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(3):246–55.
23. St Louis EK. Truly “rational” polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects. *Curr Neuropharmacol [Internet].* 2009;7(2):96–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730011/>
24. Lee JW, Dworetzky B. Rational polytherapy with antiepileptic drugs. *Pharmaceuticals.* 2010;3(8):2362–79.
25. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs - Rational polytherapy? *Seizure.* 2011;20(5):369–75.
26. Sankar R. GABA-A receptor physiology and its relationship to the mechanism of action of the 1,5- Benzodiazepine clobazam. *CNS Drugs.* 2012;26(3):229–44.
27. Joshi R, Tripathi M, Gupta P, Gupta YK. Effect of clobazam as add-on antiepileptic drug in patients with epilepsy. *Indian J Med Res [Internet].* 2014 Aug 8;140(2):209–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4216493/>