



Case Report

Hiperkalemia yang Disebabkan oleh Siklosporin pada Pasien *Myelodysplastic Syndrome* (MDS)

Winda Dwi Puspitasari¹, Ratih Ayu Felista¹, Santosa²

¹Instalasi Farmasi RSUP Dr. Kariadi, Semarang

²Divisi Hematologi Onkologi Medik / Bagian Ilmu Penyakit Dalam, FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i1.706>

Diajukan: 25 Januari 2019

Diterima: 04 Maret 2019

Afiliasi Penulis:

Instalasi Farmasi
RSUP Dr. Kariadi,
Semarang

Korespondensi Penulis:

Winda Dwi Puspitasari
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

winda.dpuspita@gmail.com

Latar belakang : Siklosporin merupakan *calcineurin inhibitor* yang dapat digunakan sebagai immunosupresan pada *myelodysplastic syndrome* (MDS). Hiperkalemia adalah salah satu efek samping siklosporin. Kejadian hiperkalemia dari penggunaan siklosporin belum banyak dilaporkan. Meskipun jarang disertai dengan gejala, hiperkalemia sedang dan berat dapat menjadi fatal dan mengancam jiwa. Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan secara rinci mengenai hiperkalemia yang disebabkan oleh siklosporin pada pasien MDS serta penatalaksanaannya.

Kasus : Seorang laki-laki (74 tahun) datang dengan keluhan melenca, lemas, batuk berdahak. Pasien memiliki riwayat MDS, hipertensi, *Chronic Kidney Disease* (CKD), dan diabetes mellitus dan rutin minum obat siklosporin, irbesartan, dan spironolakton. Pasien mengalami hiperkalemia sejak awal masuk rumah sakit (kalium 7,8 mmol/L). Selama rawat inap, spironolakton dihentikan, irbesartan dan siklosporin dilanjutkan. Untuk terapi hiperkalemia, pasien menerima infus insulin-dekstrose dan kalsium polistirenasulfonat namun kadar kalium masih tinggi. Kalium turun ke nilai normal (4,4 mmol/L) setelah siklosporin dihentikan pada hari ke-8.

Diskusi : Beberapa faktor pemicu hiperkalemia (CKD, diabetes mellitus, penggunaan bersama obat siklosporin, spironolakton, dan irbesartan) menyebabkan penanganan hiperkalemia cukup sulit. Siklosporin menyebabkan hiperkalemia melalui beberapa mekanisme yang berbeda sehingga pengaruhnya cukup kuat. Strategi penatalaksanaan hiperkalemia pada pasien ini meliputi penghentian spironolakton, pemberian insulin-dekstrose dan kalsium polistirenasulfonat, diikuti penghentian obat siklosporin.

Simpulan : Siklosporin dapat menyebabkan hiperkalemia, sehingga penting untuk melakukan pemantauan kadar kalium secara rutin terutama bila siklosporin diberikan bersama dengan obat lain atau pada kondisi yang dapat meningkatkan kadar kalium.

Kata kunci : siklosporin, hiperkalemia, *myelodysplastic syndrome*

Cyclosporine-induced Hyperkalemia in a Myelodysplastic Syndrome Patient

Abstract

Background : Cyclosporine is a calcineurin inhibitor that can be used as an immunosuppressant in myelodysplastic syndrome (MDS). Hyperkalemia is one of cyclosporine side effects. The incidence of hyperkalemia from cyclosporine use has not been widely reported. Although rarely accompanied by symptoms, moderate and severe hyperkalemia can be fatal and life-threatening. The objectives of this study was to explain in detail about cyclosporine-induced hyperkalemia in an MDS patient and its management.

Case : A man (74 years old) came with a complaint of melena, weakness, coughing up phlegm. Patient had a history of MDS, hypertension, CKD, and diabetes mellitus and was currently on cyclosporine, irbesartan, and spironolactone therapy. The patient had hyperkalemia since the initial admission (potassium 7.8 mmol/L). During hospitalization, spironolactone was stopped, irbesartan and cyclosporine were continued. For treatment of hyperkalemia, patient receives insulin-dextrose and calcium polystyrene sulfonate but potassium levels are still high. Potassium decreases to normal value (4.4 mmol/L) after cyclosporine was discontinued on the 8th day.

Discussion : The presence of several triggers for hyperkalemia (CKD, diabetes mellitus, concomitant use of cyclosporine, spironolactone, and irbesartan) causes the treatment of hyperkalemia to be quite difficult. Cyclosporine causes hyperkalemia through several different mechanisms so that the effect is quite strong. The treatment strategy for hyperkalemia in these patients includes discontinuation of spironolactone, administration of insulin-dextrose and calcium polystyrene sulfonate, followed by discontinuation of cyclosporine.

Conclusion : Cyclosporine can cause hyperkalemia, so it is important to monitor potassium levels regularly, especially if cyclosporine is given along with other drugs or in conditions that can increase potassium levels.

Keywords : cyclosporin, hyperkalemia, myelodysplastic syndrome

PENDAHULUAN

Siklosporin adalah agen imunosupresan golongan *calcineurin inhibitor* yang bekerja menghambat produksi dan pelepasan interleukin II yang kemudian menghambat aktivasi limfosit T. Siklosporin digunakan pada pasien *post* transplantasi organ, transplantasi sumsum tulang, *rheumatoid arthritis*, psoriasis, dan sindrom nefrotik. Obat ini juga digunakan secara *off-label* pada penyakit autoimun, seperti *myelodysplastic syndrome* (MDS). Salah satu efek samping yang ditimbulkan oleh siklosporin adalah hiperkalemia. Kejadian hiperkalemia dari penggunaan siklosporin belum banyak dilaporkan. Frekuensi terjadinya efek samping ini sebanyak kurang dari 10%.¹ Laporan efek samping hiperkalemia oleh siklosporin didapatkan dari data *post marketing* dan *case report*.² Hingga saat ini, belum terdapat laporan efek samping hiperkalemia yang ditimbulkan akibat penggunaan siklosporin di Indonesia, khususnya di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi.

Kalium merupakan kation intrasel terbesar dan sangat penting untuk banyak fungsi fisiologis. Gangguan dalam distribusi dan ekskresi kalium sedikit saja dapat menyebabkan perubahan kadar kalium yang signifikan. Kondisi hiperkalemia jarang disertai dengan gejala. Hiperkalemia sedang (6,5–7,5 mmol/L) dan berat (>7,5 mmol/L) dapat memicu gangguan irama jantung, yang dapat menjadi fatal dan mengancam jiwa.³ Diperlukan kewaspadaan dan pemantauan yang ketat terhadap pasien yang menerima pengobatan yang dapat meningkatkan kadar kalium.

Laporan kasus ini bertujuan untuk menjelaskan secara rinci mengenai hiperkalemia yang disebabkan oleh penggunaan obat siklosporin pada pasien MDS serta

penatalaksanaannya. Dengan dibuatnya laporan kasus ini diharapkan dapat memberikan gambaran terjadinya efek samping hiperkalemia oleh obat siklosporin, mengetahui faktor-faktor lain yang dapat meningkatkan risikonya, dan selanjutnya dapat dibuat strategi pencegahan dan penanganan yang lebih baik.

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki (suku Jawa) usia 74 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUP Dr. Kariadi dengan keluhan utama buang air besar berwarna hitam sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit, feses hitam lengket seperti petis. Pasien juga mengeluh lemas dirasakan 1 hari terakhir dan batuk berdahak sudah berlangsung 3 hari. Pasien memiliki riwayat hipertensi, gagal ginjal, dan diabetes mellitus selama ± 20 tahun. Pasien rutin minum obat irbesartan 300 mg/24 jam dan spironolakton 50 mg/24 jam. Pada Februari 2016, pasien didiagnosis MDS dan diberikan terapi siklosporin 50 mg/12 jam. Berdasarkan informasi dari keluarga, pasien juga sering minum jamu pegel linu yang dibeli di warung. Pasien sering menjalani rawat inap di RSUP Dr. Kariadi karena melena disertai hiperkalemia.

Hasil pemeriksaan fisik pasien didapatkan kondisi *composmentis*, tampak lemah, dengan tekanan darah 140/80 mmHg, nadi 84 kali/menit, pernapasan 20 kali/menit, dan suhu 37°C. Hasil pemeriksaan laboratorium awal menunjukkan pasien mengalami anemia, peningkatan leukosit, hiperglikemia, peningkatan kreatinin, hiperkalemia, pemanjangan APTT, dan peningkatan retikulosit (Tabel 1). Pasien kemudian didiagnosis CKD stage IV dengan hiperkalemia, anemia normositik normokromik, CAP

TABEL 1
Hasil pemeriksaan laboratorium awal

Pemeriksaan	Hasil	Nilai Normal
Hemoglobin	5,4 g/dL	13–16 g/dL
Hematokrit	17,4 %	40–54 %
Leukosit	19500/ μ L	3.800–10.600/ μ L
Trombosit	385.000/ μ L	150.000–400.000/ μ L
Glukosa sewaktu	169 mg/dL	80–160 mg/dL
Albumin	3,4 g/dL	3,4–5,0 g/dL
Ureum	189 mg/dL	15–39 mg/dL
Kreatinin	3,4 mg/dL	0,60–1,30 mg/dL
Natrium	138 mmol/L	136–145 mmol/L
Kalium	7,8 mmol/L	3,5–5,1 mmol/L
Chlorida	119 mmol/L	98–107 mmol/L
Waktu Prothrombin	10,9 detik	9,4–11,3 detik
Waktu Tromboplastin	40,8 detik	27,7–40,2 detik
Retikulosit	7,3 %	0,5–1,5 %
TIBC	291 μ g/dL	250–450 μ g/dL
HbA1c	6,9 %	6,0–8,0 %
Serum Iron/Fe	17 μ g/dL	50–175 μ g/dL
Phosphat anorganik	5,3 mg/dL	2,4–5,1 mg/dL

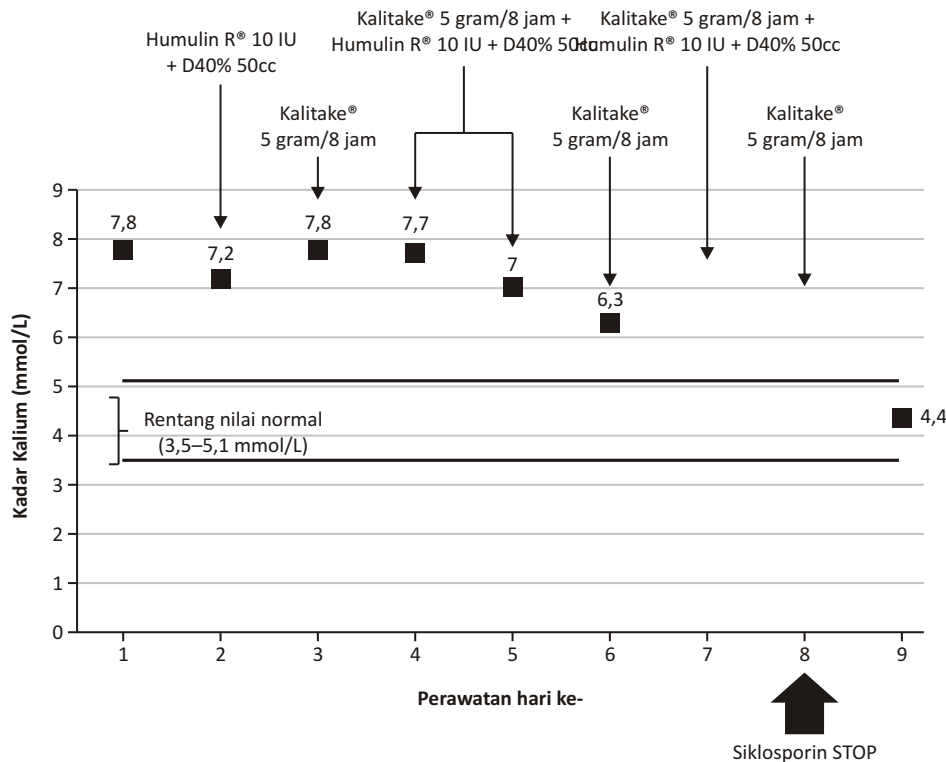
(*Community-acquired Pneumonia*) CURB 65 2, HF (*Heart Failure*) stage B, hipertensi stage II, dan Diabetes Mellitus tipe 2.

Selama perawatan di rumah sakit, penggunaan irbesartan dan siklosporin dilanjutkan, sedangkan spironolakton dihentikan. Pasien juga diberikan terapi injeksi omeprazol 40 mg/12 jam, injeksi ampicilin sulbaktam 1500 mg/8 jam, natrium bikarbonat 500 mg/8 jam, asam folat 1 mg/24 jam, amlodipin 10 mg/24 jam, serta transfusi PRC (*packed red cell*) sebanyak 500 cc. Untuk koreksi hiperkalemia, pasien menerima infus Dekstrose 40% 50 cc dan Regular Human Insulin kerja pendek (Humulin R®) sebanyak 10 unit dengan kecepatan 12,5 cc/jam pada hari ke-2 dan kadar kalium masih tetap tinggi (7,8 mmol/L). Pada hari ke-3, ditambahkan terapi kalsium polistirenasulfonate (Kalitake®) 5 gram/8 jam, kadar kalium turun 0,1 mmol/L. Sampai hari ke-6, kadar kalium masih di atas normal yaitu 6,3 mmol/L. Pada hari ke-7, pasien kembali diberikan infus Dekstrose 40% 50 cc dan Humulin R® 10 unit dengan kecepatan 12,5 cc/jam, Kalitake® tetap dilanjutkan. Kemudian pada hari ke-8 dokter menghentikan penggunaan siklosporin, dan hasil pemeriksaan laboratorium pada hari ke-9 menunjukkan

kalium berada pada rentang nilai normal yaitu 4,4 mmol/L (Gambar 1). Selama terjadi peningkatan kadar kalium ini, pasien tidak menunjukkan gejala-gejala hiperkalemia seperti palpitasi, mual, muntah, nyeri otot, atau paresthesia. Tidak dilakukan pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) pada pasien ini. Pasien pulang rawat inap setelah 13 hari perawatan, dan dokter memulai kembali pemberian siklosporin dengan dosis lebih rendah yaitu 25 mg/24 jam. Belum dilakukan pemeriksaan kalium setelah dilakukan penurunan dosis siklosporin.

DISKUSI

Laporan efek samping hiperkalemia yang disebabkan oleh siklosporin masih terbatas. Terdapat 12 kasus telah dilaporkan sebelumnya. Empat kasus pada pasien leukemia *post* transplantasi sel punca, 2 kasus pada pasien leukemia *post* transplantasi sumsum tulang, 2 kasus pada pasien kanker ginjal *post* transplantasi sel punca, dan 4 kasus pada pasien *post* transplantasi ginjal.^{4–7} Saat ini belum ditemukan laporan kasus serupa pada pasien MDS.



Gambar 1. Tren kadar kalium selama rawat inap

Kalium adalah ion intraseluler utama dalam tubuh dengan distribusi 98% di intrasel dan 2% ekstrasel. Perubahan yang sedikit saja dalam distribusi ini dapat menyebabkan hipokalemia atau hiperkalemia.⁸ Hiperkalemia terjadi karena peningkatan kalium total dalam tubuh yang dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan antara asupan dan ekskresi. Pasien pada kasus ini mengalami gangguan fungsi ginjal, asupan kalium dalam jumlah sedikit saja dapat memicu hiperkalemia karena terjadi penurunan ekskresi kalium oleh tubulus distal. Berbeda dengan pada fungsi ginjal normal, dibutuhkan asupan kalium dalam jumlah besar untuk mencapai kondisi hiperkalemia. Obat-obat tertentu dapat mempengaruhi ekskresi kalium dan memicu hiperkalemia. Pasien ini memiliki riwayat rutin mengkonsumsi diuretik hemat kalium (spironolakton), siklosporin, dan obat golongan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) yaitu irbesartan. Ketiga obat tersebut relevan secara klinis dapat menyebabkan hiperkalemia melalui penghambatan terhadap kerja aldosteron dan penurunan GFR (*Glomerular Filtration Rate*). Penggunaan bersama obat-obatan tersebut, terutama pada penderita gangguan ginjal berisiko tinggi terjadi hiperkalemia.^{3,4}

Peningkatan kalium juga dapat disebabkan karena gangguan distribusi antara ruang intraseluler dan ekstraseluler. Hal ini dapat dipengaruhi oleh kondisi penyakit maupun obat-obatan. Pasien pada kasus ini menderita diabetes mellitus. Adanya penurunan kadar insulin dalam tubuh menyebabkan terjadinya akumulasi

kalium di ruang ekstraseluler. Kondisi hiperglikemia juga menyebabkan peningkatan osmolalitas plasma yang dapat memicu keluarnya kalium dari dalam sel. Obat yang berpengaruh terhadap distribusi kalium pada kasus ini adalah siklosporin. Selain melalui penurunan ekskresi kalium, siklosporin juga menyebabkan hiperkalemia melalui peningkatan efluks kalium dari dalam sel.³

Penatalaksanaan hiperkalemia dapat menggunakan beberapa agen antara lain pemberian kombinasi insulin dan dekstrose, resin penukar ion (kalsium polistirena sulfonat), agonis beta adrenergik (salbutamol), natrium bikarbonat intravena, dan furosemid. Pada kasus ini, hiperkalemia diatasi dengan insulin-dekstrose dan kalsium polistirena sulfonat. Insulin mengatasi hiperkalemia dengan menstimulasi pompa Na⁺/K⁺-ATPase yang kemudian memicu masuknya kalium ke dalam kompartemen intraseluler.³ Dekstrose diberikan untuk mencegah efek samping hipoglikemia akibat pemberian insulin. Kalsium polistirena sulfonat merupakan suatu resin penukar ion yang bekerja mengikat ion kalium di usus besar yang kemudian ditukar dengan ion kalsium. Selanjutnya kalium akan dikeluarkan dari tubuh melalui feses.⁹ Obat ini tidak diabsorpsi dan hanya bekerja di saluran gastrointestinal.

Insulin yang diberikan pada kasus ini adalah *regular human* insulin kerja pendek, dengan dosis 10 unit, dicampur dengan dekstrose 40% 50 cc, diberikan

secara intravena dengan kecepatan 12,5 jam. Pemilihan jenis, dosis, dan rute pemberian insulin pada kasus ini sesuai dengan rekomendasi Harel dan Kamel dalam sebuah studi *systematic review*. Di dalam artikel tersebut juga disampaikan bahwa insulin-dekstrore dapat diberikan secara bolus atau *continuous infusion*. Kedua cara pemberian ini tidak berbeda signifikan dalam menurunkan kadar kalium.¹⁰

Pemilihan insulin untuk mengatasi hiperkalemia sudah tepat, hal ini sudah sesuai menurut *systematic review* yang dilakukan oleh Batterink dkk. (2015) bahwa insulin-dekstrore merupakan agen yang paling efektif dalam menurunkan kadar kalium darah.¹¹ Insulin lebih cepat mengatasi hiperkalemia dibandingkan kalsium polistirena sulfonat.³ Saat ini belum ada studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) yang menguji efektivitas dan keamanan kalsium polistirena sulfonat pada kasus hiperkalemia.^{11,12}

Siklosporin bukan satu-satunya penyebab hiperkalemia pada pasien ini. Pasien juga memiliki beberapa faktor lain yang memicu hiperkalemia yaitu adanya penyakit CKD dan diabetes mellitus, serta penggunaan obat spironolakton dan irbesartan. Banyaknya faktor risiko ini menyebabkan penanganan hiperkalemia pada pasien ini cukup sulit. Sejak hari pertama perawatan, spironolakton sudah dihentikan penggunaannya namun kadar kalium masih tinggi. Pasien juga telah diberikan kombinasi insulin-dekstrore dan kalsium polistirena sulfonat namun kadar kalium pasien tidak juga turun ke rentang normal. Setelah siklosporin dihentikan pada hari ke-8 perawatan, terjadi penurunan kadar kalium yang cukup signifikan meskipun pasien masih dalam pengobatan dengan irbesartan. Selain itu, pada hari ke-8 pasien juga mengalami perbaikan fungsi ginjal ditandai dengan menurunnya nilai kreatinin dari 3,4 mmol/L menjadi 2,6 mmol/L. Perbaikan fungsi ginjal ini ikut berperan dalam menurunkan kadar kalium.

Pada kasus ini, pengaruh siklosporin cukup besar terhadap terjadinya hiperkalemia dibandingkan spironolakton dan irbesartan. Hal ini mungkin dikarenakan siklosporin menyebabkan hiperkalemia melalui beberapa mekanisme yang berbeda, yaitu menghambat produksi aldosteron, memicu vasokonstriksi arteriola aferen dan eferen di glomerulus sehingga menurunkan GFR, menghambat aktivitas pompa Na⁺/K⁺ATP-ase di nefron, menghambat kanal sekresi kalium dari duktus pengumpul kortikal, menginduksi kanal klorida, dan memicu pengeluaran (efluks) kalium dari dalam sel.^{3,4} Irbesartan memicu hiperkalemia melalui penghambatan aldosteron dan penurunan GFR, sedangkan spironolakton hanya melalui penghambatan aldosteron.

Pada beberapa kasus yang telah dilaporkan, penatalaksanaan hiperkalemia yang disebabkan oleh obat siklosporin tidak jauh berbeda dengan kasus ini.

Langkah pertama yaitu mengidentifikasi adanya faktor lain baik kondisi klinis maupun obat-obatan yang dapat memicu hiperkalemia. Bila memungkinkan secara klinis, suplemen kalium (baik oral maupun parenteral) dan obat-obatan yang dapat memicu atau memperberat hiperkalemia dapat dihentikan. Kemudian, dapat dilakukan modifikasi diet rendah kalium. Strategi terapi disesuaikan dengan derajat keparahan hiperkalemia. Pada kasus hiperkalemia ringan cukup diatasi dengan penurunan dosis siklosporin. Pada kasus hiperkalemia sedang hingga berat, untuk mencapai penurunan kalium yang agresif dapat diberikan tambahan terapi seperti kombinasi insulin-dekstrore, resin penukar ion, salbutamol, furosemid, dan natrium bikarbonat intravena.^{3,5-7}

Salah satu laporan kasus merekomendasikan pemberian fludrokortison sebagai alternatif untuk pencegahan dan terapi hiperkalemia pada kasus pasien post transplantasi ginjal yang menerima siklosporin. Keberhasilan terapi fludokortison ini menguatkan hipotesis pseudo hipoaldosteronisme sebagai efek nefrotoksik dari siklosporin. Belum ditemukan kasus penggunaan fludokortison untuk mengatasi hiperkalemia yang disebabkan oleh siklosporin pada pasien MDS.⁴

SIMPULAN

Penggunaan Siklosporin dapat menyebabkan hiperkalemia, sehingga penting untuk melakukan pemantauan kadar kalium secara rutin terutama bila siklosporin diberikan bersama dengan obat lain atau pada kondisi yang dapat meningkatkan kadar kalium.

Perlu dilakukan monitor kadar kalium secara berkala pada pasien yang menggunakan siklosporin jangka panjang, serta perlu diwaspadai penggunaannya bersamaan dengan obat lain atau pada kondisi yang dapat berpotensi meningkatkan kadar kalium.

DAFTAR PUSTAKA

1. Medscape.com. Cyclosporine [Internet]. Medscape.com. 2019 [dikutip 1 Maret 2019]. Tersedia pada: <https://reference.medscape.com/drug/neoral-sandimmune-cyclosporine-343196#4>
2. American Pharmacists Association. Drug Information Handbook, A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals. 25th ed. United States: Wolters Kluwer Clinical Drug Information; 2016. halaman 2035.
3. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hyperkalemia. *Pediatric Nephrology*. 22 Desember 2010;26(3):377-84.
4. Pavleska-Kuzmanovska S, Popov Z, Ivanovski O, Ristovska V, Masin-Spasovska J, Rambabova-Busljetic I, dkk.. Cyclosporine Nephrotoxicity and Early Posttransplant Hyperkalemia in Living-Donor Renal Recipients: Report of 4 Cases. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2014;5:479-83.
5. Takami A, Asakura H, Takamatsu H, Yamazaki H, Arahata M,

- Hayashi T,dkk.. Isolated Hyperkalemia Associated with Cyclosporine Administration in Allogeneic Stem Cell Transplantation for Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Hematology*. 1 Februari 2005;81(2):159-61.
6. Caliskan Y, Kalayoglu-Besisik S, Sargin D, Ecder T. Cyclosporine-Associated Hyperkalemia: Report of Four Allogeneic Blood Stem-Cell Transplant Cases. *Transplantation*. 2003;75(7):1069-72.
 7. Fleming DR, Ouseph R, Herrington J. Hyperkalemia Associated with Cyclosporine (CSA) Use in Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1997;19:289-91.
 8. Sandala GA, Mongan AE, Memah MF. Gambaran Kadar Kalium Serum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialisis di Manado. *eBm*. 2016;4(1):1-6.
 9. Yu M-Y, Yeo JH, Park J-S, Lee CH, Kim G-H. Long-Term Efficacy of Oral Calcium Polystyrene Sulfonate for Hyperkalemia in CKD Patients. Shimosawa T, editor. *PLOS ONE*. 22 Maret 2017;12(3):e0173542.
 10. Harel Z, Kamel KS. Optimal Dose and Method of Administration of Intravenous Insulin in the Management of Emergency Hyperkalemia: A Systematic Review. Barretti P, editor. *PLOS ONE*. 5 Mei 2016;11(5):e0154963.
 11. Batterink J, Cessford TA, Taylor RA. Pharmacological Interventions for the Acute Management of Hyperkalaemia in Adults. Cochrane Kidney and Transplant Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 27 Oktober 2015 [dikutip 1 Maret 2019]; Tersedia pada: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010344.pub2>
 12. Kovesdy CP. Updates in Hyperkalemia: Outcomes and Therapeutic Strategies. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Maret 2017;18(1):41-7.