

Kondisi Filariasis Pasca Pengobatan Massal di Kelurahan Pabean Kecamatan Pekalongan Utara Kota Pekalongan

Filariasis Condition After Mass Drug Administration in Pabean Village Pekalongan Utara Subdistrict Pekalongan City

Bondan Fajar Wahyudi, Nova Pramestuti
Balai Litbang P2B2 Banjarnegara
Jl. Selamanik No 16 A Banjarnegara, Jawa Tengah, Indonesia
*E_mail : bondanp2b2@yahoo.com

Received date: 24-02-2016, Revised date: 28-06-2016, Accepted date: 30-06-2016

ABSTRAK

Kota Pekalongan merupakan daerah endemis filariasis. Untuk menurunkan endemisitas filariasis di Kota Pekalongan dilakukan pengobatan massal filariasis yang dilaksanakan mulai tahun 2011, namun khusus Kelurahan Pabean telah dilaksanakan terlebih dahulu mulai tahun 2009. Tujuan penelitian untuk mengetahui kondisi filariasis pasca pengobatan massal. Penelitian deskriptif *cross sectional* ini dilakukan di Kelurahan Pabean, Kecamatan Pekalongan Utara, Kota Pekalongan dengan Survei Darah Jari terhadap 519 responden dan menanyakan status minum obat responden dalam pengobatan massal yang telah dilakukan di Kelurahan Pabean tahun 2011-2013. Hasil pemeriksaan 519 sediaan darah jari berhasil ditemukan 7 orang penderita mikrofilaria positif (*Mf rate* 1,35 %), tersebar hampir merata di seluruh wilayah Kelurahan Pabean. Kepadatan mikrofilaria terhitung sebesar 229,02 per ml sediaan darah dan hanya ditemukan satu spesies cacing filaria yaitu *Wuchereria bancrofti*. Hasil wawancara menunjukkan responden yang menerima obat tahun 2011, 2012, dan 2013 meningkat (80,02 %; 90,75 %; 92,68 %), namun responden yang minum obat menurun (63,01 %; 60,89 %; 55,88 %). Kelurahan Pabean masih merupakan daerah endemis filariasis (*Mf rate* > 1 %) meskipun pengobatan massal telah dilakukan selama 5 tahun.

Kata kunci: filariasis, mikrofilaria, pengobatan massal

ABSTRACT

*Pekalongan city is endemic for filariasis. Filariasis Mass Drug Administration (MDA) implemented to decrease filariasis endemicity in Pekalongan. It was started in 2011, but in the Pabean Village has started implementing in 2009. The study aimed to determine filariasis condition after MDA. A descriptive study with cross sectional design was conducted in Pabean village, North Pekalongan Sub-district, Pekalongan city. Finger Blood Filariasis slide and medication status of those who had filariasis MDA in 2011-2013 were examined. Finger Blood Filariasis slide of 519 respondents examined found 7 (*Mf rate* 1.35 %) microfilariae positive and spread almost evenly throughout the village. Microfilariae density accounted for 229.02 per ml of blood and only one species of filarial worms found as Wuchereria bancrofti. Respondents who received the drug in 2011, 2012, and 2013 increased (80.02 %, 90.75 %, 92.68 % respectively), but respondents who were taking medication decreased (63.01 %, 60.89 %, and 55.88 % respectively). Pabelan village still endemic filariasis (*Mf rate* > 1%) although MDA filariasis was done for 5 years.*

Keywords : *filariasis, microfilariae, mass drug administration*

PENDAHULUAN

Filariasis atau penyakit kaki gajah yang disebabkan cacing filaria masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Pada tahun 2009 dilaporkan sebanyak 31 propinsi dan 337 kabupaten/kota endemis filariasis dan 11.914 kasus kronis.¹ Filariasis di Indonesia disebabkan 4 jenis spesies cacing filaria yaitu; *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *B. timori*, dan *B. kalimantani*.²

Kota Pekalongan dan Kabupaten Pekalongan Provinsi Jawa Tengah termasuk daerah endemis filariasis. Endemisitas filariasis suatu daerah biasanya diukur dengan angka mikrofilaria atau *Mikrofilaria rate (Mf rate)* yaitu persentase penduduk yang terkena filariasis. Data Dinas Kesehatan Kota Pekalongan pada tahun 2007 menunjukkan adanya 12 kasus filaria kronis yang tersebar di 11 kelurahan dalam 3 kecamatan. Pada Kecamatan Pekalongan Barat tepatnya

Kelurahan Pasirsari ditemukan *Mf rate* 2,34 %, Kelurahan Kramatsari *Mf rate* 0,39, Kelurahan Tirto *Mf rate* 0,40 %, Kelurahan Tegalrejo *Mf rate* 2,40 %, dan Kelurahan Bumirejo *Mf rate* 5,48 %. *Mf rate* di Kelurahan Bandengan, Kecamatan Pekalongan Utara sebesar 2,38 %. Hal tersebut yang menyebabkan Kota Pekalongan sebagai daerah endemis filariasis.²

Penelitian dari Loka Litbang Pengendalian Penyakit Bersumber Binatang Banjarnegara tahun 2007 menunjukkan *Mf rate* di Kelurahan Pabean sebesar 3,4 % dengan spesies filaria *Wuchereria bancrofti* dan *infection rate* sebesar 38,4 %.³

Eliminasi Filariasis Limfatik Global tahun 2020 yang dideklarasikan WHO mulai dilakukan pada tahun 2002 dengan dua strategi utama yaitu memutuskan transmisi dengan pengobatan massal di daerah endemis, mencegah dan membatasi kecacatan melalui penatalaksanaan kasus klinis filariasis.¹ Program tersebut meliputi pemetaan endemisitas filariasis, pengobatan massal di daerah endemis dan tatalaksana penderita filariasis di semua daerah. Pengobatan massal dilaksanakan di daerah endemis dengan angka *Mf rate* ≥ 1 % dengan cakupan seluruh wilayah kabupaten/kota. Tujuan pengobatan massal adalah untuk memutus transmisi filariasis dengan menurunkan *Mf rate* menjadi < 1 % dan menurunkan kepadatan rata-rata mikrofilaria.⁴

Sejalan dengan Deklarasi WHO, Indonesia melakukan program eliminasi filariasis sejak tahun 2002 dengan menerapkan program pengobatan massal. Pengobatan massal filariasis menggunakan kombinasi obat: *Diethylcarbamazine Citrate (DEC)* 6 mg/kg berat badan, *Albendazol* 400 mg dan *Paracetamol* 500 mg yang diberikan sekali setahun selama minimal 5 tahun berturut-turut. Obat ini mempunyai pengaruh cepat terhadap mikrofilaria. *DEC* melumpuhkan otot mikrofilaria, dapat mematikan cacing dewasa, dan menghambat pertumbuhan cacing yang masih hidup. *Albendazole* merupakan obat cacing dan mempunyai efek meningkatkan *DEC* dalam mematikan cacing filaria dewasa dan mikrofilaria. Pemberian *DEC* merupakan salah satu metode pemberantasan filariasis yang paling baik.⁴

Pengobatan massal filariasis di Kota Pekalongan dilaksanakan mulai tahun 2011 termasuk didalamnya Kelurahan Pabean

Kecamatan Pekalongan Utara, bahkan telah dilakukan pengobatan massal lebih dulu dari tahun 2009. Dampak dari pengobatan massal selama 5 tahun ini (2009-2013) perlu dilihat dalam rangka menuju eliminasi filariasis di Kota Pekalongan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kondisi filariasis pasca pengobatan massal.

METODE

Penelitian deskriptif *cross sectional* ini dilakukan di Kelurahan Pabean, Kecamatan Pekalongan Utara, Kota Pekalongan, Provinsi Jawa Tengah selama 7 bulan mulai Bulan Mei-November 2013.

Besar sampel minimal 500 responden mengacu pada pedoman Survei Darah Jari (SDJ) dalam buku Pedoman dan Evaluasi Daerah Endemis Filariasis. Pengambilan sampel dilakukan di sekitar rumah penderita filariasis yang pernah ditemukan. Bila responden yang didapat kurang dari 500 orang, maka sampel ditambah dengan penduduk desa lain yang berdekatan.⁴

Data primer diperoleh dengan cara SDJ untuk menghitung *Mf rate*, kepadatan mikrofilaria dan mengetahui spesies cacing filaria dengan pemeriksaan sediaan darah jari di laboratorium. Kepatuhan minum obat setelah *Mass Drug Administration (MDA)* diperoleh dengan penggalan data dengan kuesioner kepada responden yang mengikuti SDJ. Penggalan informasi ini untuk mengetahui gambaran kesiapan menuju eliminasi filariasis. Data responden yang dikumpulkan meliputi umur dan jenis kelamin.

Microfilaria rate (Mf rate) dihitung menggunakan rumus:⁴

$$\frac{\text{Jumlah penduduk disurvei yang positif mikrofilaria}}{\text{Jumlah penduduk yang disurvei}} \times 100 \%$$

Kepadatan mikrofilaria dihitung menggunakan rumus:⁴

$$\frac{\text{Jumlah total mikrofilaria yang ditemukan}}{\text{Jumlah slide positif mikrofilaria}} \times \text{faktor pengali}$$

Faktor pengali dalam penelitian ini adalah 16,7/ml karena digunakan pengambilan sampel darah 60 μl .⁴ Data kasus positif filariasis tersebut

kemudian dikaitkan dengan data umur dan jenis kelamin kemudian dideskripsikan. Tulisan ini merupakan ekstraksi dari penelitian “Evaluasi Filariasis Pasca Pengobatan Massal di Kelurahan Pabean, Kota Pekalongan”. Etik penelitian

diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Badan Litbangkes, Kemenkes RI (No. LB.02.01/5.2/KE.053/2013 Tanggal 28 Februari 2013).

HASIL

a. Angka Mikrofilaria

Dari 519 sediaan darah yang diperiksa, 7 slide diantaranya positif mikrofilaria (*Mf rate* 1,3%). Berdasarkan kelompok umur, pada usia 10-19 tahun penderita mikrofilaremia lebih banyak ditemukan yaitu

sebesar 2,8 % dan lebih dari 60 tahun sebesar 2,6 % (Tabel 1). Penderita mikrofilaremia pasca pengobatan massal lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin laki-laki yaitu sebesar 2 % (Tabel 2).

Tabel 1. Distribusi Penderita Positif Mikrofilaria Menurut Umur Hasil Survei Darah Jari Pasca Pengobatan Massal di Kelurahan Pabean, Kecamatan Pekalongan Utara

No	Kelompok Umur (tahun)	Jumlah Sediaan Darah Diperiksa	Jumlah Sediaan Darah Positif Mikrofilaria
1	0 – 9	13	0 (0 %)
2	10 – 19	107	3 (2,8 %)
3	20 – 29	69	0 (0 %)
4	30 – 39	114	2 (1,8 %)
5	40 – 49	110	0 (0 %)
6	50 – 59	67	1 (1,5 %)
7	≥ 60	39	1 (2,6 %)
Jumlah		519	7 (1,3 %)

Tabel 2. Distribusi Penderita Positif Mikrofilaria Menurut Jenis Kelamin Hasil Survei Darah Jari Pasca Pengobatan Massal di Kelurahan Pabean, Kecamatan Pekalongan Utara

No	Jenis Kelamin	Jumlah Sediaan Darah Diperiksa	Jumlah Sediaan Darah Positif Mikrofilaria
1	Laki-laki	200	4 (2 %)
2	Perempuan	319	3 (0,9 %)
Jumlah		519	7 (1,35 %)

b. Kepadatan Rata-Rata dan Spesies Mikrofilaria

Kepadatan rata-rata mikrofilaria dalam 1 ml darah di Kelurahan Pabean pasca pengobatan massal tahun 2013 sebesar 229,02. Parasit penyebab filariasis yang ditemukan berdasarkan pemeriksaan terhadap slide positif

serta morfologi mikrofilaria yaitu *Wuchereria bancrofti*.

c. Tingkat Kepatuhan Minum Obat

Tingkat kepatuhan minum obat filariasis dalam pengobatan massal 3 tahun terakhir (2011-2013) masih dibawah cakupan yang ditentukan (90%).

Tabel 3. Tingkat Penerimaan dan Kepatuhan Minum Obat Responden (N=519) dalam Pengobatan Massal

Tahun	Jumlah Orang yang Menerima Obat	Jumlah Orang yang Minum Obat
2011	462 (89 %)	327 (70,8 %)
2012	471 (90,8 %)	316 (67,1 %)
2013	481 (92,7 %)	290 (60,3 %)

PEMBAHASAN

Penderita positif mikrofilaria di Kelurahan Pabean lebih banyak terjadi pada kelompok usia produktif dan usia lanjut. Hasil penelitian Santoso di wilayah Puskesmas Muara Sabak Barat Kabupaten Tanjung Jabung Timur⁵ dan Kabupaten Muaro Jambi⁶ menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara umur dan risiko tertular filariasis. Semakin tinggi umur, semakin besar risiko tertular filariasis. Risiko penduduk usia produktif lebih besar untuk digigit nyamuk karena sebagian besar penduduk sering melakukan aktivitas pada malam hari di luar rumah seperti ronda malam dan pengajian.⁶

Tingginya risiko terkena filariasis pada penduduk usia > 60 tahun karena penduduk usia ini telah lama tinggal di daerah endemis. Semakin lama seseorang tinggal di daerah endemis semakin tinggi risiko tertular karena sering mendapat gigitan nyamuk vektor filariasis.⁶ Hal ini dikarenakan penularan filariasis tidak mudah. Seseorang akan tertular filariasis setelah mendapat gigitan nyamuk infeksi hingga ribuan kali.⁷

Laki-laki lebih banyak yang positif mikrofilaria. Hasil ini tidak berbeda jauh dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Santoso di Muaro Jambi,⁶ dimana laki-laki lebih banyak positif mikrofilaria dibandingkan wanita. Hal ini berkaitan dengan pekerjaannya, misalnya kebiasaan bertani/berkebun, kebiasaan bekerja pada malam hari atau kebiasaan keluar pada malam hari. Kebiasaan tersebut berkaitan dengan kontak dengan vektor. Pada umumnya laki-laki lebih terpapar (kontak dengan vektor) sehingga laki-laki menunjukkan angka infeksi lebih tinggi dari perempuan.⁷

Kegiatan pengobatan massal filariasis yang telah dilakukan selama 5 tahun dapat menurunkan angka mikrofilaria di Kelurahan Pabean dibandingkan dengan sebelum dilakukan pengobatan massal yaitu dari 3,4 %³ menjadi 1,3 %. Dari berbagai daerah dilaporkan bahwa pengobatan massal yang dilakukan selama 5-8 tahun secara terus menerus terbukti dapat menurunkan tingkat endemisitas filariasis. Penelitian yang dilakukan oleh Njenga *et al*⁸ di Kenya menunjukkan adanya penurunan prevalensi mikrofilaremia setelah 8 tahun pengobatan massal dari 20,9 % menjadi 0,9 %. Hasil yang sama juga

dilaporkan di Zanzibar, Tanzania bahwa prevalensi mikrofilaremia menurun dari 17,8 % menjadi 7,2 % setelah 5 tahun pengobatan massal.⁹

Penurunan angka mikrofilaria ini menunjukkan bahwa kegiatan pengobatan massal yang dilakukan terbukti efektif untuk menurunkan angka mikrofilaria. Namun demikian, sesuai dengan tujuan pengobatan massal untuk menekan angka mikrofilaria menjadi dibawah 1 % atau bahkan mengeliminasi filariasis belum tercapai. Jika *Mf rate* \geq 1 % di salah satu atau lebih lokasi survei maka kabupaten/kota tersebut masih dikategorikan sebagai daerah endemis yang harus dilaksanakan pengobatan massal.⁴ Hal ini menunjukkan bahwa Kelurahan Pabean masih merupakan daerah endemis filariasis (*Mf rate* > 1 %). Meskipun pengobatan massal selama 5 tahun telah dilakukan dan dapat menurunkan angka *Mf rate* di Kelurahan Pabean, pengobatan massal masih perlu dilanjutkan di wilayah tersebut mengingat *Mf rate* > 1 %.

Beberapa daerah lain dengan kasus sama diantaranya dijelaskan oleh Yahya dan Santoso bahwa di Puskesmas Jembatan Mas dan Puskesmas Selat yang ada wilayah Kecamatan Pelayung masih merupakan daerah endemis filariasis karena *Mf rate* masih > 1 % meskipun kegiatan pengobatan massal filariasis telah memasuki tahun ketiga.¹⁰ Penelitian lain di wilayah Kampung Sawah, Kecamatan Ciputat, Tangerang Selatan menunjukkan *Mf rate* sebesar 1,6 % setelah pengobatan massal empat tahun.¹¹

Spesies mikrofilaria yang ditemukan yaitu *Wuchereria bancrofti*. *Wuchereria bancrofti* biasanya endemik pada daerah tipe perkotaan (urban) yang kumuh, padat penduduknya dan banyak genangan air yang kotor sebagai habitat vektor penularnya, yaitu nyamuk *Culex quinquefasciatus*.⁸ *Culex quinquefasciatus* telah terkonfirmasi sebagai vektor filariasis di Kelurahan Pabean Kecamatan Pekalongan Utara Kota Pekalongan.³

Tingkat kepatuhan minum obat dalam pengobatan massal sangat penting dalam kegiatan eliminasi filariasis. Tingkat kepatuhan minum obat penduduk dalam pengobatan massal tahun 2011-2013 cenderung menurun dan masih di bawah 65 %. Menurut petunjuk Depkes, pelaksanaan kegiatan pengobatan massal

dilakukan dengan mengundang masyarakat untuk datang ke pos pengobatan yang ditentukan dan masyarakat meminum obat di depan petugas.¹² Namun pada pelaksanaannya, kader membagikan obat tersebut ke rumah-rumah dan tidak semua penduduk minum obat di depan petugas. Penelitian lain di Kabupaten Batanghari, Jambi menunjukkan hanya 76% yang minum obat. Alasan responden yang diberikan obat tetapi tidak meminumnya juga sama yaitu takut akan efek samping obat.¹³ Penyebab penting ketidakpatuhan minum obat filariasis di Kabupaten Burdwan, West Bengal, India¹⁴ dan Kabupaten Chhatarpur, Madhya Pradesh, India¹⁵ yaitu pemberian obat tidak diawasi dan takut akan efek samping.

Pengobatan massal dinilai baik apabila penduduk di daerah endemis yang meminum obat anti filaria minimal cakupannya 90 %.⁸ Kepatuhan minum obat yang semakin menurun di Pangani dan Muheza, Tanzania menyebabkan eliminasi filariasis tahun 2020 di wilayah tersebut masih jauh dari harapan.⁹ Target cakupan pemberian obat massal pencegahan filariasis tergantung pada perilaku praktek minum obat secara langsung. Namun demikian, perilaku kepatuhan minum obat juga terkait erat dengan dukungan Sumber Daya Manusia (SDM) baik petugas kesehatan, kader, lintas sektor dan promosi kesehatan.¹⁶

Pengobatan massal bukan merupakan satu-satunya upaya untuk pemberantasan filariasis mengingat filariasis merupakan penyakit zoonosis yang ditularkan melalui gigitan nyamuk. Selain pengobatan massal perlu juga dilakukan usaha-usaha lainnya yang dapat memutuskan mata rantai penularan filariasis, salah satunya dengan menghindari/mengurangi kontak dengan nyamuk sebagai vektor filariasis. Upaya yang dapat dilakukan dengan memperbaiki perilaku berisiko menjadi tidak berisiko, seperti memakai kelambu dan memakai obat anti nyamuk.

KESIMPULAN

Kelurahan Pabean masih merupakan daerah endemis filariasis (*Mf rate* > 1%) meskipun pengobatan massal telah dilakukan selama 5 tahun, sehingga pengobatan massal di wilayah tersebut masih perlu dilanjutkan.

SARAN

Pengawasan minum obat harus lebih diperketat sehingga dapat meningkatkan capaian cakupan minum obat dalam pengobatan massal dan target *Mf rate* < 1 % dapat tercapai.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Kepala Balai Litbang P2B2 Banjarnegara, Tim Pembina Risbin Badan Litbang Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, Kepala Dinas Kesehatan Kota Pekalongan beserta staf, Kepala Puskesmas Dukuh beserta staf, Kepala Kelurahan Pabean beserta seluruh staf dan perangkat, masyarakat warga Kelurahan Pabean.

DAFTAR PUSTAKA

1. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Rencana nasional program akselerasi eliminasi filariasis di Indonesia. Jakarta: Direktorat P2B2, Kementerian Kesehatan RI; 2010.
2. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Epidemiologi penyakit kaki gajah (filariasis) di Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2005.
3. Wijayanti T, Yunianto B. Studi epidemiologi filariasis limfatik di Kelurahan Pabean Kecamatan Pekalongan Utara Kota Pekalongan tahun 2007. In: Prosiding Seminar Nasional 25 Tahun Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro. Semarang: Universitas Diponegoro Press; 2010.
4. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman penentuan dan evaluasi daerah endemis filariasis. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2006.
5. Santoso, Yenni A, Oktarina R, Wurisastuti T. Efektivitas pengobatan massal filariasis tahap II menggunakan kombinasi DEC dengan Albendazole terhadap prevalensi *Brugia malayi*. *Bul Penelit Kesehat*. 2015;18(2):161–8.
6. Santoso, Taviv Y. Situasi filariasis setelah pengobatan massal di Kabupaten Muaro Jambi, Jambi. *Bul Penelit Kesehat*. 2014;42(3):153–60.
7. Elytha F. *Transmission assessment survey* sebagai salah satu langkah penentuan eliminasi filariasis. *J Kesehat Masy Andalas*. 2014;8(2):84–91.

8. Njenga SM, Mwandawiro CS, Wamae CN, et al. Sustained reduction in prevalence of lymphatic filariasis infection in spite of missed rounds of mass drug administration in an area under mosquito nets for malaria control. *Parasit Vectors*. 2011;4(1):90.
9. Parker M, Allen T. Will mass drug administration eliminate lymphatic filariasis? Evidence from Northern Coastal Tanzania. *J Biosoc Sci*. 2013;45:517–45. doi:10.1017/S0021932012000466.
10. Yahya, Santoso. Studi endemisitas filariasis di wilayah Kecamatan Pelayung, Kabupaten Batanghari pasca pengobatan massal tahap III. *Bul Penelit Kesehat*. 2013;41(1):18–25.
11. Nasution SF, Ekawati E. Prevalensi mikrofilaria setelah pengobatan massal 4 tahun di wilayah Kampung Sawah, Kecamatan Ciputat, Tangerang Selatan. *Al Kaunyah J Biol*. 2013;6(2):113–9.
12. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman program eliminasi filariasis di Indonesia. Jakarta: Direktorat Jenderal PP & PL, Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008.
13. Ambarita LP, Taviv Y, Sitorus H, Pahlepi RI, Kasnodihardjo. Perilaku masyarakat terkait penyakit kaki gajah dan program pengobatan massal di Kecamatan Pelayung Kabupaten Batanghari, Jambi. *Media Litbangkes*. 2014;24(4):191–8.
14. Roy RN, Sarkar AP, Misra R, Chakroborty A, Mondal TK, Bag K. Coverage and awareness of and compliance with mass drug administration for elimination of lymphatic filariasis in Burdwan District, West Bengal, India. *J Heal Popul Nutr*. 2013;31(2):171–7.
15. Marathe N, Chalisgaonkar C. Mass drug administration coverage evaluation for elimination of lymphatic filariasis in Chhatarpur district of Madhya Pradesh. *Int J Med Sci Public Heal*. 2015;4(7):927–32.
16. Astuti EP, Ipa M, Wahono T, Ruliansyah A. Analisis perilaku masyarakat terhadap kepatuhan minum obat filariasis di tiga desa Kecamatan Majalaya Kabupaten Bandung tahun 2013. *Media Litbangkes*. 2014;24(4):199–208.