# Hubungan antara penggunaan alat kontrasepsi dalam rahim faktor risikonya dengan kadar hemoglobin di RS Islam Cempaka Putih Jakarta Pusat

Amelia<sup>1</sup>, Andriana Kumala Dewi<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia
 <sup>2</sup> Bagian Ilmu Kandungan dan Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia
 \*korespondensi email: adrianad@fk.untar.ac.id

## **ABSTRAK**

Alat Kontrasepsi Dalam Rahim (AKDR) merupakan salah satu dari berbagai pilihan alat kontrasepsi. Pemakaian jangka panjang merupakan salah satu kelebihan dari AKDR, tetapi AKDR juga memiliki beberapa efek samping, termasuk menorrhagia yang merupakan keluhan yang paling sering terjadi. Menorrhagia merupakan gangguan menstruasi yang ditandai dengan menstruasi lebih dari 7 hari dan jumlah darah yang keluar lebih dari 80 mL. Menorrhagia dapat disebabkan oleh kelainan pembekuan darah, ketidakseimbangan hormon, infeksi panggul, pemasangan AKDR, dan fibroid termasuk mioma uteri. Studi potong lintang ini bertujuan untuk mengetahui hubungan penggunaan AKDR terhadap abnormalitas kadar hemoglobin, dan juga mengetahui hubungan faktor-faktor risiko terkait penggunaan AKDR seperti usia, indeks masa tubuh (IMT), lama penggunaan AKDR dan paritas dengan kadar hemoglobin. Pengumpulan data termasuk hasil laboratorium untuk kadar hemoglobin dilakukan di RS Islam Cempaka Putih Jakarta Pusat antara Mei-Aqustus 2017. Dari total 80 responden, kadar hemoglobin rendah didapatkan pada 13 (32,5%) responden diantara 40 pengguna AKDR dan 14 (35,0%) responden diantara 40 pengguna non-AKDR. Penelitian ini tidak mendapatkan hubungan yang bermakna antara penggunaan AKDR dengan terjadinya kadar hemoglobin yang rendah (p=0,81). Walaupun tidak didapatkan hubungan yang bermakna, terdapat indikasi adanya hubungan yang potensial antara faktor-faktor risiko seperti usia, IMT dan lama penggunaan AKDR dengan kejadian kadar hemoglobin rendah.

Kata kunci: menorrhagia, hemoglobin, alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR)

#### **PENDAHULUAN**

Menurut Badan Pusat Statistik pada Sensus Penduduk 2010, kepadatan penduduk DKI Jakarta mencapai 14.469 jiwa/km2, sedangkan laju pertumbuhan penduduk sebesar 1.41 % pertahun. Untuk menekan laju pertumbuhan pemerintah menetapkan penduduk, program Keluarga Berencana (KB).<sup>1</sup> Program KB memiliki makna yang sangat strategis, komprehensif, dan fundamental dalam mewujudkan manusia Indonesia yang sehat dan sejahtera. UU Nomor 52 tentang tahun 2009 perkembangan kependudukan dan pembangunan keluarga menyebutkan bahwa keluarga berencana adalah upaya untuk mengatur kelahiran anak, jarak, dan usia ideal melahirkan, serta mengatur kehamila melalui promosi, perlindungan, bantuan sesuai hak reproduksi untuk mewujudkan keluarga yang berkualitas.<sup>2</sup> Jenis-jenis kontrasepsi yang dipakai

bermacam-macam, seperti kontrasepsi pil, kontrasepsi suntik, kontrasepsi implant, alat kontrasepsi dalam Rahim mantap.<sup>3</sup> kontrasepsi (AKDR), dan AKDR memiliki beberapa efek samping seperti masalah perdarahan saat haid, perforasi dinding uterus, dan ekspulsi. pemakaian Pada **AKDR** perlu dipertimbangkan antara kelebihan dan kekurangannya, termasuk efek sampingnya. Salah satu efek samping AKDR adalah terjadinya menorrhagia, yaitu adanya abnormalitas perdarahan saat haid/menstuasi. Banyaknya eritrosit yang keluar saat perdarahan dapat menyebabkan anemia, maupun memperburuk keadaan pasien yang telah terdiagnosa anemia.<sup>4</sup> Anemia merupakan keadaan penurunan kadar hemoglobin darah dibawah nilai normal yang dapat ditentukan secara laboratorik, dan keadaan dimana massa eritrosit atau massa hemoglobin yang beredar tidak dapat memenuhi fungsinya untuk menyediakan oksigen bagi jaringan tubuh. Wanita dikatakan anemia jika kadar hemoglobin (Hb) <12 atau 13 mg/dL.<sup>5,6</sup> Studi yang dilakukan oleh Kharan Nisa, di Nagari Padang Lua Kabupaten Agam mendapatkan sebanyak 89,8% akseptor yang menggunakan AKDR memiliki kadar Hb normal sedangkan 10,2% akseptor mengalami anemia ringan (Hb 11,0 - 11,9 mg/dL).<sup>7</sup>

Pada studi ini, penulis ingin mengetahui bagaimana hubungan penggunaan alat kontrasepsi dalam rahim AKDR dengan kadar hemoglobin. Selain itu juga ingin mengetahui bagaimana hubungan beberapa faktor risiko terkait penggunaan AKDR terhadap kadar hemoglobin.

## **METODE PENELITIAN**

Studi ini dilakukan di RS Islam Jakarta Pusat dengan menggunakan desain penelitian potong lintang. Variabel bebas adalah proporsi pengguna AKDR (vs non-AKDR), dan variabel tergantung adalah persentase responden dengan kadar hemoglobin normal (vs rendah). Hb responden normal jika Hb 12-13 mg/dL, sedangkan rendah jika Hb <12 mg/dL. Responden pada studi ini adalah peserta program KB baik pengguna kontrasepsi **AKDR** jenis maupun non-AKDR. Pengumpulan data dilakukan pada bulan Mei - Agustus 2017. Data primer didapatkan melalui pengisian kuisioner dan pengambilan sampel darah vena untuk selanjutnya dianalisa di laboratorium RS Islam Jakarta Pusat. Analisa dilakukan data dengan menggunakan uji statistik Pearson Chi-Square atau Fisher-exact test bila uji Pearson Chi-Square tidak memenuhi syarat validitas. Hasil dinyatakan bermakna secara statistik bila didapatkan nilai p<0.05.

### HASIL PENELITIAN

Didapatkan responden penelitian sebanyak 80 orang, yang terdiri atas 2 kelompok yaitu 40 orang pengguna AKDR dan 40 orang lainnya bukan AKDR. Usia pengguna mayoritas responden ≥35 tahun, yaitu sebanyak 47 (58,8%) responden. Responden yang mempunyai kadar Hb rendah (Hb<12 mg/dL) sebanyak 27 (33,8%) responden, sisanya memiliki kadar Hb normal. Lama penggunaan alat kontrasepsi mayoritas  $\geq 1$  tahun yaitu sebanyak 69 (86,2%) responden. Rata-rata responden memiliki anak lebih dari 1, 73 (91,2%) responden. (Tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik responden

| Karakteristik           | Jumlah | Persentase |  |  |
|-------------------------|--------|------------|--|--|
| Kontrasepsi             |        |            |  |  |
| AKDR                    | 40     | 50         |  |  |
| Non AKDR                | 40     | 50         |  |  |
| Kadar hemoglobin        |        |            |  |  |
| Rendah (<12mg/dL)       | 27     | 33,8       |  |  |
| Normal (12-13 mg/dL)    | 53     | 66,2       |  |  |
| Usia                    |        |            |  |  |
| < 35 tahun              | 33     | 41,2       |  |  |
| $\geq$ 35 tahun         | 47     | 58,8       |  |  |
| Indeks masa tubuh (IMT) |        |            |  |  |
| Kurang (<18,5)          | 3      | 3,8        |  |  |
| Normal (18,5-25,0)      | 77     | 96,2       |  |  |
| Lama penggunaan         |        |            |  |  |
| ≥ 1 tahun               | 69     | 86,2       |  |  |
| < 1 tahun               | 11     | 13,8       |  |  |
| Paritas                 |        |            |  |  |
| Multipara               | 73     | 91,2       |  |  |
| Primipara               | 7      | 8,8        |  |  |

Pada tabel 2 memperlihatkan antara pemakaian AKDR dan kadar hemoglobin secara statistik tidak didapatkan hubungan bermakna dengan nilai p sebesar 0,81 tetapi didapatkan nilai rasio prevalensi (RP) sebesar 0,92 dengan interval kepercayaan (IK) 95% adalah 0,50-1,71; dapat diartikan bahwa penggunaan AKDR merupakan faktor protektif untuk terjadinya kadar Hb yang rendah. Pada studi ini, diteliti juga hubungan antara beberapa faktor-faktor risiko terkait penggunaan AKDR yaitu usia, IMT, lama penggunaan, dan paritas, dengan kadar hemoglobin. Didapatkan, responden pengguna AKDR yang berusia kurang dari 35 tahun memiliki kemungkinan 1,13 kali memiliki kadar hemoglobin yang rendah dibandingkan dengan responden yang berusia ≥ 35 tahun (RP: 1,13; IK 95%: 0,61-2,10). Namun pada penelitian ini, secara statistik usia tidak berhubungan bermakna dengan kadar hemoglobin (p = 0.67). Dengan nilai RP sebesar 0,76 (IK 95%: 0,30-1,91), didapatkan bahwa responden dengan riwayat paritas multipara merupakan faktor protektif terhadap rendahnya kadar hemoglobin. Sekalipun demikian, hubungan antara riwayat paritas dan kadar hemoglobin tidak bermakna secara statistik (p = 0,68). Studi ini juga menemukan bahwa responden dengan IMT kurang memiliki kemungkinan 1,54 kali dengan kadar hemoglobin yang rendah dibandingkan responden dengan IMT normal (RP: 1,54;

IK 95%: 1,30-1,81). Akan tetapi, tidak terdapat hubungan statistik yang bermakna antara IMT responden dengan kadar hemoglobin (p = 0,54) Demikian pula, tidak tercapai kemaknaan secara statistik antara lama penggunaan AKDR dan kadar hemoglobin (p = 0,74). Namun,

responden dengan lama penggunaan AKDR ≥1 tahun mempunyai kemungkinan 1,27 kali untuk mengalami kadar hemoglobin yang rendah dibandingkan dengan responden dengan lama penggunaan AKDR < 1 tahun (RP: 1,27; IK: 95% 0,46-3,52).

Tabel 2. Hubungan antara kontrasepsi AKDR dan faktor-faktor risiko terkait penggunaan AKDR dengan kadar hemoglobin

|                 | Hemoglobin<br>rendah |       | Hemoglobin<br>normal |       | RP   | IK 95%    | p-value |
|-----------------|----------------------|-------|----------------------|-------|------|-----------|---------|
|                 | n                    | %     | n                    | %     |      |           |         |
| Pemakaian AKDR  |                      |       |                      |       |      |           |         |
| AKDR            | 14                   | 32,6% | 29                   | 67,4  | 2,00 | 0,90-4,64 | 0,81    |
| Non AKDR        | 7                    | 16,3% | 36                   | 83,7% |      |           |         |
| Usia            |                      |       |                      |       |      |           |         |
| < 35 tahun      | 15                   | 31,9  | 32                   | 68,1  | 1,13 | 0,61-2,10 | 0,67    |
| ≥ 35 tahun      | 12                   | 36,4  | 21                   | 63,6  |      |           |         |
| Paritas         |                      |       |                      |       |      |           |         |
| Multipara       | 24                   | 32,9  | 49                   | 67,1  | 0,76 | 0,30-1,91 | 0,68    |
| Primipara       | 3                    | 42,9  | 4                    | 57,1  |      |           |         |
| IMT             |                      |       |                      |       |      |           |         |
| Kurang          | 0                    | 0     | 3                    | 100   | 1,54 | 1,30-1,81 | 0,54    |
| Normal          | 27                   | 35,1  | 50                   | 64,9  |      |           |         |
| Lama penggunaan |                      |       |                      |       |      |           |         |
| ≥1 tahun        | 24                   | 34,8  | 45                   | 65,2  | 1,27 | 0,46-3,52 | 0,74    |
| <1 tahun        | 3                    | 27,3  | 8                    | 72,7  |      |           |         |

### **PEMBAHASAN**

Studi di Rumah Sakit Islam Jakarta Pusat periode Mei–Agustus 2017 ini mendapatkan sebanyak 33,8% dari total 80 responden memiliki kadar hemoglobin di bawah nilai normal. Kadar hemoglobin

rendah juga didapatkan pada 32,5% dari 40 responden pengguna kontrasepsi AKDR dan 35% dari 40 respondennya lainnya yang menggunakan kontrasepsi non-AKDR. Pada studi ini tidak

didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara penggunaan AKDR terhadap kejadian kadar hemoglobin rendah (p=0,81). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang tahun 2015 dilakukan pada oleh Behboudi-Gandevani S, dkk, yang mana juga tidak ditemukannya perubahan bermakna kadar hemoglobin pada pengguna **AKDR** yang dapat menyebabkan anemia.<sup>8</sup> Sejalan dengan hal tersebut, sebuah penelitian systematic review oleh Tepper NK, dkk pada tahun 2013 menyimpulkan bahwa tidak ada perubahan signifikan kadar hemoglobin pada pengguna AKDR sampai dengan 12 bulan pemakaian.<sup>9</sup> Studi systematic review lainnya pada tahun 2013 juga menyatakan bahwa penurunan rata-rata kadar hemoglobin pada pengguna AKDR tidak cukup kuat untuk menyebabkan anemia. 10 Imperato F, dkk di tahun 2002 menyatakan adanya peningkatan kadar hemoglobin yang signifikan (p<0,05) setelah 6 bulan pemasangan. 11 Studi oleh Soysal S dan Soysal ME tahun 2005 didapatkan bahwa secara statistik terdapat penurunan yang signifikan terhadap perdarahan saat menstruasi pada penggunaan AKDR yang mengandung levonorgestrel.<sup>12</sup>

Pada studi ini tidak didapatkannya hubungan yang bermakna antara penggunaan AKDR dengan kejadian kadar hemoglobin rendah kemungkinan disebabkan adanya faktor-faktor yang berpengaruh, seperti ketidakseimbangan hormon, terutama esterogen dan progesteron.<sup>13</sup>

Berlawan hasil dengan studi ini. penelitian oleh Kharan Nisa di tahun 2012 di Nagari Padang Lua Kab. Agam. justru melaporkan bahwa penggunaan AKDR berpengaruh terhadap penurunan kadar hemoglobin pada awal penggunaan.<sup>7</sup> Studi uji klinik oleh Haugan T, dkk yang membandingkan kontrasepsi AKDR tipe Nova T380 dengan Gyne T380 Slimline copper juga tidak menemukan adanya peningkatan kadar hemoglobin yang signifikan. 14 Studi oleh Kharan Nisa dan Haugan T, dkk tersebut menyimpulkan bahwa penurunan kadar hemoglobin dapat terjadi karena penggunaan alat berpengaruh kontrasepsi terhadap pengeluaran darah menstruasi pada wanita, termasuk AKDR. Penggunaan AKDR dapat meningkatkan pengeluaran darah 2 kali lebih banyak saat menstruasi, dan periode menstruasi yang berlangsung lebih lama dari 5 hari. Selain itu, penggunaan AKDR berhubungan dengan nilai hemoglobin yang lebih rendah (-0,15 sampai dengan -0,25 g/dl). Terjadinya perdarahan yang berlebihan saat menstruasi dapat mengakibatkan anemia besi. 15,16

Pada studi ini tidak didapatkan adanya hubungan antara faktor-faktor risiko terkait penggunaan AKDR seperti usia, IMT, lama penggunaan AKDR, dan dengan rendahnya kadar hemoglobin. Berdasarkan studi oleh Milman N, dkk di tahun 1998 pada 268 perempuan Danish usia 18-30 tahun, didapatkan sebanyak 12,6% responden mengalami defisiensi besi pada kelompok usia responden 18-30 tahun. Sedangkan di antara 883 perempuan Danish usia 35-65 tahun, didapatkan prevalensi defisiensi besi sebesar 3%. Sedangkan di antara 883

Ramirez Hidalgo A dkk pada tahun 2000 menyatakan insiden perdarahan dan anemia lebih sering terjadi pada multipara primipara.<sup>19</sup> dibandingkan dengan Hubacher Sebaliknya, menurut nulipara mempunyai faktor resiko lebih tinngi untuk terjadinya perdarahan, dismenorea, dan eksplusi. <sup>20</sup> Pada studi ini, riwayat paritas tidak berhubungan bermakna dengan kadar hemoglobin (p=0,68). Hasil studi ini juga tidak mendapatkan hubungan antara IMT dengan kadar hemoglobin (p=0,54). Sebaliknya, McNicholas C, dkk pada tahun 2017 melaporkan bahwa setelah 4 tahun pemakaian etonogestrel implant dan levonorgestrel intrauterine device, sebanyak 195 responden dikategorikan overweight (IMT 25-30), 178 responden dengan normal (IMT <25), dan 137

responden mengalami obesitas (IMT >30).<sup>21</sup>

Pada studi ini, lama penggunaan AKDR tidak berhubungan dengan kadar hemoglobin (p=0,74). Tepper NK, dkk, menyatakan bahwa tidak ada perubahan kadar hemoglobin signifikan pada pengguna AKDR sampai dengan 12 bulan pemakaian.<sup>23</sup> Sebaliknya, Imperato F, dkk menemukan adanya peningkatan kadar hemoglobin yang signifikan (p<0,05) setelah 6 bulan pemasangan kontrasepsi AKDR.11

Walaupun dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa secara statistik faktor-faktor luar terkait penggunaan AKDR, tidak berhubungan dengan kadar hemoglobin, namun secara epidemiologi usia, IMT dan lama penggunaan AKDR faktor resiko merupakan terhadap rendahnya kadar hemoglobin (RP usia: 1,13; RP IMT: 1,54, RP lama penggunaan AKDR: 1,27). Dengan demikian, peranan ketiga faktor tersebut terhadap risiko terjadinya anemia patut dipertimbangkan dalam studi-studi selanjutnya.

# **KESIMPULAN**

Penggunaan AKDR tidak berhubungan dengan kadar hemoglobin. Walaupun demikian, faktor usia, IMT dan lama penggunaan AKDR secara epidemiologis berhubungan dengan kadar hemoglobin.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pusat Statistik. Jumlah dan distribusi penduduk DKI Jakarta. (update 2010; cited 2016 Agustus 18). Available from: http://sp2010.bps.go.id/index.php/site?id=31 &wilayah=DKI-Jakarta
- Kementerian Kesehatan RI. Situasi keluarga berencana di indonesia. Kesehatan, Buletin Jendela Data & Informasi. Jakarta. 2013. (cited 2016 Agustus 18); Hal 1-2: Available from: <a href="http://www.depkes.go.id/download.">http://www.depkes.go.id/download.</a> php?file=download/pusdatin/buletin/buletinkespro.pdf
- Saifuddin AB, Affandi B, Baharuddin M, Soekir S. Buku panduan praktis pelayanan kontrasepsi. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2008
- WebMD. Intrauterine device (IUD) for birth control. (update 2015 May 22; cited 2016 Agustus 18). Available from: http://www.webmd.com/sex/birthcontrol/intrauterine-device-iud-for-birthcontrol
- 5. Bakta IM. Hematologi klinik ringkas. Jakarta: EGC; 2006; Hal 11-12
- 6. Hoffbrand AV, Moss PAH. Kapita Selekta Hematologi. Jakarta: EGC; 2015. Hal 21.
- Nisa K. Gambaran kadar Hb pada ibu akseptor KB IUD di Nagari Padang Lua Kab. Agam tahun 2012. Bukit tinggi Indonesia. 2012 (cited 2016 September16. Avaliable from:http://ejurnal.stikesprimanusantara.ac.i d/index.php/JKS32/article/download/113/11
- 8. Behboudi-Gandevani S, Imani, Banaem M, Mohammadi R. Can intrauterine contraceptive devices lead to vulvovaginal candidiasis (VVC) and anemia in iranian new users?. Iran. 2015 (cited 2017 Agustus 6):

  Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637424">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637424</a>
- Tepper NK, Steenlad MW, Marchbanks PA, Curtis KM. Hemoglobin measurement prior to initiating copper intrauterine devices: a systematic review. Atlanta. 2013. (cited 2017 September 14); 87(5): Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2304">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2304</a>
   0123

- Lowe RF, Prata N. Hemoglobin and serum ferritin levels in women using copper-releasing or levonorgestrel-releasing intrauterine devices: a systematic review. Berkeley. 2013. (cited 2017 September 14); 87(4): Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23122687">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23122687</a>
- 11. Imperato F, Perniola G, Mossa B, Marziani R, Perniola F, Stragapede B, Napolitano C. The role of copper-releasing intrauterine device or levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine bleeding and iron status (prospective study of 8 years). Rome. 2002. (cited 2017 September 14); 54(3): Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063443">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063443</a>
- Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. Turkey. 2005 (cited 2017 September 14); 59(1): Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15377823">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15377823</a>
- 13. NN. Menstruasi. (cited 2016 Agustus 18). Available from: http://www.menstruasi.org/
- 14. Haugan T, Skjeldstad FE, Halvorsen LE, Kahn H. A randomized trial on the clinical performance of Nova T380 and Gyne T380 Slimline copper IUDs. Norway. 2007. (cited 2017 September 20); 75(3): Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1730 3485
- Amalia F, Masyitoh SU, Erniati. Alat kontrasepsi dalam rahim sebagai salah satu faktor resiko anemia defisiensi besi. 2013
- 16. WHO. BMI classification. (cited 2016 Desember 2). Available from: <a href="http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage="http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage="intro">http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=</a> intro 3.html
- 17. Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. Denmark. 1998 (cited 2017 November 10); 77(1-2): Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih">https://www.ncbi.nlm.nih</a>. gov/pubmed/9760147

- Milman N, Rosdahl N, Lyhne N, Jorgensen, Graudal N. Iron status in Danish women aged 35-65 years. Relation to menstruation and method of contraception. Denmark. 1993 (cited 2017 November 10); 72(8): Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub</a> med/8259744
- Ramirez Hidalgo A, Pujol Ribera E. Use of the intrauterine device: efficacy and safety. Spain. 2000 (cited 2017 November 10); 5(3): Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11131785">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11131785</a>
- 20. Hubacher D. Copper intrauterine device use by nulliparous women: review of side effects. USA. 2007 (cited 2017 November 10); 75(6): Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531622">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531622</a>
- 21. McNicholas C, Swor E, Wan L, Peipert JF. Prolonged use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device: 2 years beyond food and drug administration-approved duration. Indianapolis. 2017 (cited 2017 November 29); 16(6): Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2814 7241