



SKRINING KAKI DIABTES UNTUK DETEKSI DINI LUKA KAKI DIABETES PADA PASIEN DIABETES

Diabetic Foot Screening for Early Detection Diabetic Foot Ulcer in Diabetic Patient

Juhelnita Bubun¹, Saldy Yusuf², Yuliana Syam², Wahyu Hidayat³, Suharno Usman⁴

1. Magister Keperawatan Universitas Hasanuddin
2. Dosen Magister Keperawatan Universitas Hasanuddin
3. STIKES Mega Buwana
4. AKPER Sawerigading⁴

Riwayat artikel

Diajukan: 16 Agustus 2019
Diterima: 23 September 2020

Penulis Korespondensi:

- Juhelnita Bubun
- Fakultas Keperawatan, Universitas Hasanuddin
- bubunjuhelnita@gmail.com

Kata Kunci:

Skrining Kaki Diabetes, Neuropati, Angiopati

Abstrak

Latar Belakang: Prognosis LKD yang tidak dirawat dengan baik akan berdampak buruk yaitu amputasi bahkan kematian sehingga dibutuhkan tindakan pencegahan yaitu skrining kaki diabetes. Tujuan dari review ini, untuk mengetahui metode skrining kaki diabetes untuk mencegah terjadi luka kaki diabetes (LKD). **Metode** database yang digunakan pada pencarian artikel yaitu pubmed, wiley dan science direct. **Hasil:** kata kunci yang digunakan *diabetic foot screening* OR *diabetes foot screening* jumlah artikel yang didapatkan 39 artikel dari tiga database dan artikel yang menjadi kriteria inklusi artikel, artikel tahun 2013-2018, merupakan hasil penelitian, sesuai tema *scoping review* dan artikel *full text*, sehingga terdapat empat artikel yang terinklusii. Dari artikel tersebut dua artikel yang membahas metode skrining kaki diabetes untuk mendeteksi neuropati dan dua artikel yang membahas metode skrining kaki diabetes untuk mendeteksi angiopati. Skrining kaki diabetes untuk mendeteksi neuropati dapat menggunakan metode sudoscan yang dapat mendeteksi 34% tidak ada neuropati, tanpa gejala 69% dan dengan gejala 61,7%. Metode Ipswich touch test (IpTT) dapat digunakan oleh tenaga non professional di rumah dan klinik dalam mendeteksi neuropati dengan sensitivitas 78,3% dan 81,2%, spesifitas 93,9% dan 96,4%. Metode dalam mendeteksi angiopati adalah ankle brachialis index (ABI). Kombinasi hasil palpasi nadi yang lemah /hilang dan ABI yang abnormal menghasilkan sensitivitas dan nilai prediksi negatif tertinggi (92,3 % dan 89,8%) penyebab peripheral arterial disease (PAD). **Kesimpulan:** metode skrining kaki diabetes untuk mendeteksi neuropati terdiri atas beberapa metode yang aman untuk digunakan. ABI dapat digunakan mendeteksi PAD.

Abstract

Background: The prognosis of diabetic foot ulcer (DFU) that is not treated properly will have a negative impact, namely amputation and even death, so that precautions are needed namely screening for diabetic foot. **The purpose of this review**, is to find out about diabetic foot screening methods to prevent diabetes foot ulcer. **Database methods** used in article search are pubmed, wiley and science direct. **Results:** keywords used diabetic foot screening OR diabetes foot screening the number of articles obtained 39 articles from three databases and articles that are the criteria for article inclusion, articles 2013-2018, are the results of the study, according to the theme of scoping review and full text articles, so there are four articles were included. From the articles, two articles discussed diabetes foot screening methods to detect neuropathy and two others article to detect angiopathy. Diabetes foot screening to detect neuropathy can use sudoscan method which can detect 34% no neuropathy, no symptoms 69% and 61.7% symptoms. The Ipswich touch test (IpTT) method can be used by non-professionals in the home and clinic in detecting neuropathy with a sensitivity of 78.3% and 81.2%, specificity 93.9% and 96.4%. The method for detecting angiopathy is ankle brachialis index (ABI). The combination of weak / missing pulse palpation and abnormal ABI results in the highest sensitivity and negative predictive value (92.3% and 89.8%) causing peripheral arterial disease (PAD).

Conclusion: diabetes foot screening method for detecting neuropathy consists of several safe methods to use. ABI can be used to detect PAD.

PENDAHULUAN

Penyakit diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit degenerative yang memiliki komplikasi neuropati dan angiopati. Kedua hal ini merupakan penyebab utama terjadi LKD. Adapun prevalensi resiko LKD di Indonesia timur yaitu sebanyak 55.4% dan prevalensi LKD 12.0% (Yusuf et al., 2016). Kejadian resiko luka kaki diabetes sebagai komplikasi dari neuropati ditunjang oleh penelitian yang mengemukakan sebanyak 203 pasien DM terdapat 34 orang mengalami neuropati, 23 orang PAD , 24 orang mengalami LKD dan 39 beresiko mengalami LKD (Tindong et al., 2018). Penelitian lain yang sejalan dengan hal tersebut menunjukkan terdapat 76 pasien (n=189) mengalami LKD yang disebabkan neuropati (Pemayun & Naibaho, 2017); sebesar 70 % LKD akibat *peripheral artery occlusive disease* (PAOD), 17 % berada pada grade 3 (klasifikasi pedis) dan 9% berada pada grade 3 neuropati (klasifikasi sensasi pedis) (Amadoua et al., 2019). Hal ini menunjukkan bahwa komplikasi yang ditimbulkan DM tidak hanya menyebabkan neuropati dan gangguan vascular tetapi juga dapat menyebabkan LKD.

Prognosis LKD yang tidak dirawat dengan baik akan berdampak buruk. Amputasi merupakan salah satu dampak dari LKD yang tidak terawat (Quilici, Del Fiol, Vieira, & Toledo, 2016; Sadriwala, Gedam, & Akhtar, 2018). Dampak terburuk dari LKD adalah kematian (Martins-Mendes et al., 2014; Ndosi et al., 2017). Buruknya resiko yang timbul akibat LKD, maka dibutuhkan suatu tindakan pencegahan LKD dan salah satunya yaitu dengan skrining kaki diabetes.

Skrining kaki diabetes merupakan langkah awal dalam mengidentifikasi resiko LKD. Pasien DM yang melakukan skrining kaki memiliki resiko lebih rendah mengalami amputasi dibandingkan pasien DM yang tidak melakukan skrining kaki diabetes (Ang, Yap, Hons, & Saxena, 2017). Penelitian lain menunjukkan bahwa pasien DM yang melakukan skrining kaki diabetes terbebas dari komplikasi kaki diabetes (Ravon & Ravon, 2017). Namun, perlu diketahui metode skrining yang digunakan dalam mendeteksi LKD, untuk itu tujuan *scoping review* ini mengidentifikasi metode skrining kaki diabetes dalam mendeteksi LKD.

Metode

Tujuan review ini, mengidentifikasi metode skrining kaki diabetes untuk mendeteksi

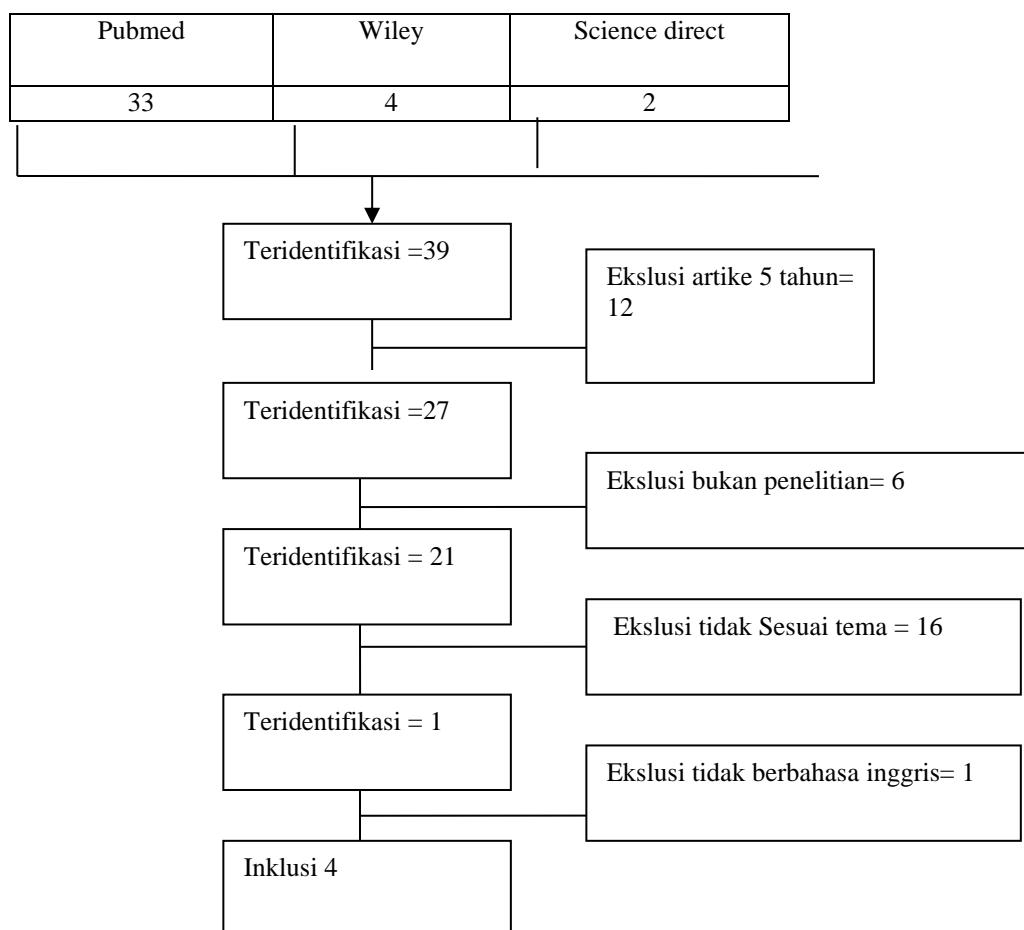
neuropati dan angiopati, sebagai upaya pencegahan LKD. **Pertanyaan** dalam review ini “Apakah metode skrining kaki diabetes dapat digunakan untuk mendeteksi luka kaki diabetes pada pasien diabetes?” **Framework** penelitian yaitu **konsep**, skrining kaki diabetes merupakan langkah awal dalam mengidentifikasi resiko LKD. Skrining kaki diabetes dilakukan sejak pasien terdiagnosa diabetes tipe 2 dan 5 tahun setelah pasien terdiagnosa DM tipe 1. Pemeriksaan kaki diabetes sebaiknya dilakukan satu kali dalam setahun, namun bila ditemukan resiko terjadi LKD seperti neuropati maka pemeriksaan kaki diabetes dapat di tingkatkan lagi. Adapun fungsi dari skrining kaki diabetes adalah untuk mendeteksi neuropati dan angiopati yang merupakan penyebab utama LKD. **Konteks**, neuropati merupakan kerusakan saraf berupa hilangnya sensasi rasa/mati rasa. Angiopati adalah penyempitan pembuluh darah menyebabkan gangguan aliran darah ke seluruh tubuh. Neuropati dan angiopati merupakan faktor utama penyebab LKD. **Kriteria inklusi dan eksklusi** dalam review ini adalah artikel yang berfokus pada skrining kaki diabetes dalam mendeteksi neuropati dan angiopati dan artikel kuantitatif. Adapun kriteria eksklusi yaitu artikel review. **Strategi pencarian review ini yaitu** adalah pubmed, wiley, science direct. Adapun kata kunci yang digunakan dalam data base *pubmed*, *wiley* dan *science direct* adalah (*diabetes foot screening*) OR (*diabetes foot screening*). Artikel yang digunakan dalam *scoping review* ini kami batasi yaitu artikel tahun 2013-2018, artikel penelitian, artikel yang digunakan sesuai dengan tema *scoping review* ini, selanjutnya artikel full text dan artikel yang berbahasa inggris. Adapun artikel yang terinklusi sebanyak 4 artikel, yaitu 2 artikel cross sectional dan 2 prospektif.

HASIL

Metode skrining kaki diabetes untuk mendeteksi neuropati merupakan pemeriksaan untuk mengetahui fungsi saraf pada pasien diabetes. Dalam *scoping review* ini terdapat 2 artikel yang meneliti mengenai metode skrining untuk mendeteksi neuropati (Mao et al., 2017; Sharma, Kerry, Atkins, & Rayman, 2014). Metode skrining untuk mendeteksi angiopati merupakan pemeriksaan untuk mengetahui aliran darah pada pasien diabetes. Dalam *scoping review* ini juga terdapat 2 artikel yang meneliti metode

skrining kaki diabetes untuk mendeteksi angiopati (Aubert et al., 2013; Xu et al., 2019). Penelitian mengenai IpTT dapat mendeteksi neuropati bertujuan menentukan apakah IpTT dapat dilakukan oleh tenaga non professional dirumah dan di klinik dalam mendeteksi neuropati. Hasil penelitian menunjukkan bahwa IpTT dapat dilakukan oleh tenaga nonprofessional dengan sensitivitas di rumah dan di klinik 78,3% dan 81,2% dan spesifitas 93,9% dan 94,4% (Sharma et al., 2014). Penelitian metode sudoscan bertujuan mengevaluasi distal diabetes asimtomatik polyneuropati simetris menggunakan sudoscan dengan jumlah pasien diabetes 394 orang. Hasil penelitian menunjukkan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metode sudoscan dapat mendeteksi sebanyak 69% tanpa gejala dan 61,9% tanpa gejala neuropati pada pasien diabetes (Mao et al., 2017). Metode skrining kaki diabetes

untuk mendeteksi angiopati dalam *scoping review* ini adalah menggunakan metode ABI (Aubert et al., 2013; Xu et al., 2019). Penelitian metode ABI dan palpasi yang pertama bertujuan mengetahui dampak klasifikasi vaskuler perifer pada alat ABI dan palpasi nadi dengan jumlah pasien 400 orang. Hasil penelitian menyebutkan bahwa kombinasi hasil palpasi nadi yang lemah /hilang dan ABI yang abnormal menghasilkan sensitivitas dan nilai prediksi negative tertinggi (92,3 % dan 89,8%) penyebab PAD (Aubert et al., 2013). Penelitian selanjutnya yang juga meneliti mengenai ABI dengan jumlah pasien 634 orang diabetes tipe 2 . Hasil penelitian menyatakan bahwa kejadian *coronary arteri disease* sebanyak 90% pasien memiliki ABI rendah dan 30% memiliki ABI normal, 25% memiliki ABI tinggi (Xu et al., 2019).



Gambar: algoritma pencarian

No	Author / tahun	Nama Jurnal	Judul	Tujuan	Metode	Hasil
1	Sharma S/2014	<i>Diabetes medicine</i>	<i>Care Delivery The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to screen patients with diabetes at home for increased risk of foot ulceration</i>	Menentukan Iptt dapat dilakukan tenaga non professional dan menentukan nilai signifikansi	<i>prospective</i>	IpTT di rumah memiliki sensitivitas 78.3% dan spesifitas 93.9%. nilai prediktif pemeriksaan kaki beresiko positive 81.2% dan negative 92.8%
2	C. E. Aubert/ 2013	<i>Diabetes medicine</i>	<i>Complications Influence of peripheral vascular calcification on efficiency of skrining tests for peripheral arterial occlusive disease in diabetes</i>	Mengetahui dampak kalsifikasi vaskuler perifer pada alat ABI dan palpasi nadi	<i>Cross sectional</i>	kombinasi hasil palpasi nadi yang lemah /hilang dan ABI yang abnormal menghasilkan sensitivitas dan nilai prediksi negative tertinggi (92,3 % dan 89,8%) penyebab PAD
3	Lei xu/ 2018	<i>Diabetes metab</i>	<i>The value of ankle-brachial index skrining for cardiovascular disease in type 2 diabetes</i>	Mengetahui hubungan pemeriksaan ABI dengan penyakit kardiovaskuler pada pasien tipe 2	<i>Cross sectional</i>	Prevalensi CAD pada kelompok ABI rendah (90%) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok ABI normal (33%) dan kelompok ABI tinggi (25%) (keduanya P <0,01)
4	Feo mao/ 2017	<i>Journal diabetes investigation</i>	<i>Sudoscan is an effective skrining method for asymptomatic diabetes neuropathy in Chinese type 2 diabetes mellitus patients</i>	Untuk mengetahui fungsi tes sudomotor, Sudoscan, sebagai metode skrining untuk evaluasi distal diabetes asimptomatis polyneuropathy simetris pada pasien diabetes tipe 2 Cina	<i>Cross sectional</i>	.sudoscan secara signifikan dapat digunakan dalam mendeteksi neuropati (sensitivitas 78% dan spesifitas 98%).

PEMBAHASAN

Ipswich touch test merupakan tes sederhana yang dapat digunakan oleh tenaga non professional dalam mendeteksi neuropati. Hal ini didukung penelitian yang menunjukkan bahwa metode IpTT dalam mendeteksi resiko luka kaki diabetes memiliki sensitivitas, spesifikasi, AUIC, PPV, NPV, +LHR dan, -LHR saat dibandingkan dengan nilai VPT \leq 25 V, NDS \leq 6, 10-g MF tes memiliki nilai signifikan, masing-masing $k=0.48$ ($p<0.0001$), $\alpha = 0.6$, $k=0.566$, ($p= 0.0001$), $\alpha = 0.726$, $k=0.653$, $p= (p<0.0001)$, $\alpha = 0.798$ (Madanat, Sheshah, Badawy, Abbas, & Al-Bakheet, 2015). Hal tersebut juga ditunjang sebuah penelitian yang melaporkan bahwa IpTT dapat mengkonfirmasi gejala neuropati pada pasien diabetes dengan sensitivitas 72,7%-100% dan bebas neuropati sekitar (50%-100%) (Yuliani, Sulaeha, Sarina, & Yusuf, 2017). IpTT merupakan tes sederhana yang dapat digunakan oleh non professional dan professional.

Sudoscan merupakan tes yang mengevaluasi fungsi kelenjar keringat dalam mendeteksi neuropati serat kecil distal. Sudoscan dapat digunakan untuk mendeteksi neuropati. Hal ini di dukung penelitian yang menunjukkan bahwa sudoscan secara signifikan dapat digunakan dalam mendeteksi neuropati (sensitivitas 78% dan spesifikasi 98%) (Casellini, Parson, Richardson, Nevoret, & Vinik, 2013). Penelitian lain yang juga menunjukkan bahwa sudoscan dapat mendeteksi neuropati dengan benar 73% pasien mengalami neuropati dan 62% tanpa neuropati serta mudah untuk digunakan (Yajnik, Kantikar, Pande, & Deslypere, 2012). Penggunaan sudoscan signifikan dalam mendeteksi neuropati pada serat kecil distal pada penderita diabetes kurang dan di atas 5 tahun masing-masing($p= 0.0007$ dan $p= 0.0058$),sangat sederhana, tidak membutuhkan persiapan dan nyaman bagi pasien (Ramirez, Dominguez, Ayala, Uribe, & Negrete, 2019). Metode sudoscan merupakan salah satu metode mendeteksi neuropati yang efektif dan mudah digunakan dalam mendeteksi neuropati. Angiopati merupakan penyempitan pembuluh darah yang menyebabkan penyakit pembuluh darah arteri perifer (PAD), yang dapat menyebabkan gangguan pada jantung dan seluruh tubuh. Skrining kaki diabetes untuk mendeteksi angiopati dilakukan dengan menggunakan metode *ankle brachialis index* (ABI) dan *palpasi nadi dorsalis pedis dan posterior tibialis*. Adanya

kombinasi antara lemahnya/ hilang nadi dengan ABI yang abnormal menyebabkan PAD. Hal ini di dukung sebuah penelitian yang menunjukkan gejala PAD ada pada 6,5% pasien dari 533 pasien tidak teraba nadi pada pergelangan kaki dan sebesar 20,0% pasien memiliki ABI yang abnormal ($>0,90$) (Bozkurt, Tasci, Tabak, Gumus, & Kaplan, 2011). Penelitian lain yang menunjang hal tersebut menunjukkan bahwa sebanyak 123 (65,7%) kasus PAD dapat terdiagnosa menggunakan ABI (Aerden et al., 2011). Metode ABI dapat digunakan pada penderita diabetes yang diduga mengalami PAD dengan ciri-ciri mengeluh nyeri daerah kaki saat beraktivitas dan proses penyembuhan luka menunjukkan tidak ada kemajuan, riwayat merokok.

KESIMPULAN

Metode yang digunakan untuk skrining kaki terdiri atas beberapa metode yang aman dan mudah untuk digunakan seperti ABI untuk mendeteksi PAD. Pemeriksaan kaki diabetes dapat dilakukan pada pasien yang di duga mengalami komplikasi kaki diabetes (neuropati & angiopati).

DAFTAR PUSTAKA

- Aerden, D., Massaad, D., Kemp, K. Von, Tussenbroek, F. Van, Debing, E., Keymeulen, B., & Brande, P. Van Den. (2011). The Ankle e Brachial Index and the Diabetic Foot : A Troublesome Marriage. *Annals of Vascular Surgery*, 25(6), 770–777.
<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2010.12.025>
- Amadoua, C., Carlier, A., Amouyald, C., Bourron, O., Aubert, C., Couture, T., ... Hartemannmadou, A. (2019). Five-Year Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcer During 2009 – 2010 was Lower Than Expected. *Diabetes & Metabolism*, (1113), 1–6.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.04.010>
- Ang, G. Y., Yap, C. W., Hons, P., & Saxena, N. (2017). Effectiveness of Diabetes Foot Screening in Primary Care in Preventing Lower Extremity Amputations, 46(11), 417–423.
- Aubert, C. E., Cluzel, P., Kemel, S., Michel, P., Dadon, M., Hartemann, A., &

- Bourron, O. (2013). Research : Complications Influence of peripheral vascular calcification on efficiency of screening tests for peripheral arterial occlusive disease in diabetes — a cross-sectional study, 5–7. <https://doi.org/10.1111/dme.12309>
- Bozkurt, A. K., Tasci, I., Tabak, O., Gumus, M., & Kaplan, Y. (2011). Peripheral artery disease assessed by ankle-brachial index in patients with established cardiovascular disease or at least one risk factor for atherothrombosis - CAREFUL Study : A national , multi-center , cross-sectional observational study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 11(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-11-4>
- Casellini, C. M., Parson, H. K., Richardson, M. S., Nevoret, M. L., & Vinik, A. I. (2013). Sudoscan , a Noninvasive Tool for Detecting Diabetic Small Fiber Neuropathy and Autonomic Dysfunction. *Diabetes Technology Dan Therapeutics*, 15(11), 948–953. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0129>
- Madanat, A., Sheshah, E., Badawy, E. B., Abbas, A., & Al-Bakheet, A. (2015). Utilizing the Ipswich Touch Test to simplify screening methods for identifying the risk of foot ulceration among diabetics: The Saudi experience. *Primary Care Diabetes*, 9(4), 304–306. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2014.10.007>
- Mao, F., Liu, S., Qiao, X., Zheng, H., Xiong, Q., Wen, J., ... Lu, B. (2017). Sudoscan is an effective screening method for asymptomatic diabetic neuropathy in Chinese type 2 diabetes mellitus patients, 8(3), 363–368. <https://doi.org/10.1111/jdi.12575>
- Martins-Mendes, D., Monteiro-Soares, M., Boyko, E. J., Ribeiro, M., Barata, P., Lima, J., & Soares, R. (2014). The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 28(5), 632–638.
- <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.04.011>
- Ndosi, M., Brown, A. W.-H. S., Michael, Backhouse, Lipsky, B. A., Bhogal, M., ... Nelson, E. A. (2017). Research : Complications Prognosis of the infected diabetic foot ulcer : a 12-month prospective observational study. *Diabetic Medicine*, 35(1), 78–88. <https://doi.org/10.1111/dme.13537>
- Pemayun, T. G. D., & Naibaho, R. M. (2017). Clinical Profile and Outcome of Diabetic Foot Ulcer , a View From Tertiary Care Hospital in Semarang , Indonesia. *Diabetic Foot & Ankle*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.1080/2000625X.2017.1312974>
- Quilici, M. T. V., Del Fiol, F. de S., Vieira, A. E. F., & Toledo, M. I. (2016). Risk Factors for Foot Amputation in Patients Hospitalized for Diabetic Foot Infection. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/8931508>
- Ramirez, A. C., Dominguez, H., Ayala, M. A. M., Uribe, M. M. R., & Negrete, A. C. (2019). Early identification of peripheral neuropathy based on sudomotor dysfunction in Mexican patients with type 2 diabetes. *BMC Neurology*, 19(109), 1–6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12883-019-1332-4>
- Ravon, V. U., & Ravon, J. (2017). AN EXPLORATION OF DIABETIC FOOT SCREENING PROCEDURES DATA BY A MULTIPLE CORRESPONDENCE ANALYSIS. *De Gruyter*, 56(1), 65–73.
- Sadriwala, Q. S., Gedam, B. S., & Akhtar, M. A. (2018). Risk factors of amputation in diabetic foot infections, 5(4), 1399–1402.
- Sharma, S., Kerry, C., Atkins, H., & Rayman, G. (2014). Short Report : Care Delivery The Ipswich Touch Test : a simple and novel method to screen patients with diabetes at home for increased risk of foot ulceration, 1100–

1103.
<https://doi.org/10.1111/dme.12450>
- Tindong, M., Palle, J. N., Nebongo, D., Aminde, L. N., Mboue-djiek, Y., Mbarga, N. T. F., ... Choukem, S. (2018). Prevalence , Clinical Presentation , and Factors Associated With Diabetic Foot Ulcer in Two Regional Hospitals in Cameroon. <https://doi.org/10.1177/1534734618764252>
- Xu, L., He, R., Hua, X., Zhao, J., Zhao, J., Zeng, H., ... Jia, W. (2019). The value of ankle - branchial index screening for cardiovascular disease in type 2 diabetes, (September 2018), 1–7. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3076>
- Yajnik, C. S., Kantikar, V. V., Pande, A. J., & Deslypere, J. P. (2012). Quick and Simple Evaluation of Sudomotor Function for Screening of Diabetic Neuropathy, 2012(Dc), 12–15. <https://doi.org/10.5402/2012/103714>
- Yuliani, K., Sulaeha, S., Sarina, S., & Yusuf, S. (2017). Check Up Diabetic Foot , Deteksi Dini Risiko Luka Kaki Diabetes Pada Pasien Diabetes Mellitus di Makassar : Uji Sensitifitas dan Spesifisitas. *Hasanuddin Student Journal*, 1(1), 62–65.
- Yusuf, S., Okuwa, M., Irwan, M., Rassa, S., Laitung, B., Thalib, A., ... Sugama, J. (2016). Prevalence and Risk Factor of Diabetic Foot Ulcers in a Regional Hospital, Eastern Indonesia. *Open Journal of Nursing*, 6(1), 1–10. <https://doi.org/10.4236/ojn.2016.61001>

