
Upaya Peningkatan Kenyamanan Pasien Kanker dengan Mukositis Oral Menggunakan *Mouthwash* Kopi Robusta

Efforts to Increase the Comfort of Cancer Patients with Oral Mucositis Using Robusta Coffee Mouthwash

Brigitta Ayu^{1,*}, Amanda Marselin^{2,3}, Rudi Haryono³

^{1,2,3} Stikes Notokusumo Jalan Bener No. 26 Tegalrejo Yogyakarta, Indonesia

¹brigittaayudwisusanti@gmail.com*; ²amandamarselin@gmail.com; ³rhudee_fukuza@yahoo.com

* corresponding author

Tanggal Submisi: 9 September 2019, Tanggal Penerimaan: 15 September 2019

Abstrak

Salah satu dampaknya kemoterapi adalah mukositis oral. Efek sampingnya dapat menimbulkan penurunan nafsu makan dan akan mempengaruhi kenyamanan. Tujuan penelitian ini yaitu untuk melihat pengaruh *mouthwash* kopi pada tingkat kenyamanan pasien kanker dengan kemoterapi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Jenis penelitian ini *quasi eksperimen*. Pengambilan sampel dengan teknik *purposive sampling* dan jumlah sampel 20 subyek penelitian. Perlakuan dengan diberikan kumur *mouthwash* kopi robusta pada pasien yang menjalani kemoterapi dan yang mengalami mukositis oral. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *mouthwash* kopi robusta berhasil dalam meningkatkan kenyamanan pasien dengan nilai signifikan 0.00 yang menunjukkan ada perubahan kenyamanan dan dapat digunakan untuk *oral hygiene*.

Kata kunci: kemoterapi; *mouthwash*; mukositis oral

Abstract

One effect hemotherapy is oral mucositis. Side effects can decreased appetite and will affect the comfort level. The purpose of this study to determine the effect of robusta coffee mouthwash on comfort level for cancer patients undergoing chemotherapy at PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta. This type of research is quasi-experimental. Sampling by purposive sampling with a sample size of 20 research subjects. Treatment is given by robusta coffee mouthwash in patients undergoing chemotherapy and who are experiencing oral mucositis. The results showed that Robusta coffee mouthwash was successful increasing comfort with p value 0.00. So that the robusta coffee mouthwash can be used for oral hygiene.

Keywords: chemotherapy; mouthwash; oral mucositis

PENDAHULUAN

Pasien kanker yang menjalani kemoterapi dapat mengalami berbagai efek samping, salah satunya adalah mukositis oral. Efek samping tersebut dapat menimbulkan dampak fisik, psikologis dan ekonomi. Mukositis oral dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien, meningkatkan risiko infeksi, penundaan pengobatan, dan nantinya akan berakibat peningkatan pembiayaan penyakit (Tarigan and Wimardhani, 2010). Dampak penundaan perawatan kanker karena mukositis adalah terjadinya infeksi yang merupakan komplikasi lanjutan dari mukositis oral menjadi suatu keadaan yang mempengaruhi kesehatan pasien, akibat adanya septikemia pada pasien yang saat itu sedang dalam keadaan supresi imun. Terdapat nyeri saat makan dan penurunan berat badan akibat kesulitan untuk makan

menyebabkan masalah kenyamanan pada pasien. Oleh karena itulah, mukositis oral diakui sebagai efek toksik kemoterapi dan radiasi yang berhubungan erat dengan dosis terapi dan terkait langsung dengan keselamatan pasien (Peterson and Roila, 2011).

Penelitian dilakukan kepada 57 pasien yang mendapat kemoterapi sekurang-kurangnya 2 siklus dalam 12 bulan mendapatkan hasil kejadian mukositis oral sebanyak 75,4%, mulut kering 54,1%, ulserasi 87,5% (Tarigan and Wimardhani, 2010). Gejala mukositis dapat diatasi dengan berbagai cara diantaranya dengan pencegahan sampai dengan evaluasi. Pengobatan dapat dilakukan dengan berbagai cara dengan allopurinol, injeksi imunoglobulin, *low level laser*, povidone iodine, tetrakain, dan pemberian zink. Namun beberapa pengobatan ini terbukti tidak signifikan dalam mengatasi mukositis (Harris., Schwartz, 2010). Madu dan kopi terbukti dapat mengatasi mukositis pada area rongga mulut (Berg, Nadoolman, W., Duffy, V., Cooper, D., Saberski, 2008. An., 2008). Penelitian lain yang menyatakan bahwa kopi dapat menyembuhkan luka sudah pernah dilakukan di RSUP dr. Sadikin Bandung (Yuwono, 2014). Kopi terbukti menyembuhkan luka inflamasi (Kostler W.J., Hejna, M., Wenzel, C., & Zielinski, C.C., 2001). Perawatan mulut dengan berkumur merupakan salah satu tindakan mandiri perawat untuk mempertahankan kebersihan mulut sertamencegah inflamasi, infeksi, serta meningkatkan kenyamanan, asupan nutrisi, dan komunikasi verbal (Perry, 2012).

Mukositis oral merupakan suatu diagnosis yang dapat dilihat dari tanda dan gejalanya. Mukositis eritema biasanya muncul 3-7 hari setelah fase inisiasi dari kemoterapi. Potensi untuk meningkatnya toksisitas apabila menambah dosis atau durasi terapi harus diperhatikan karena pada percobaan klinis didapati munculnya toksisitas dari mukosa gastrointestinal (Karagozoglo and Ulusoy, 2005). dalam kopi yang berperan dalam penyembuhan luka adalah kafein. Kafein bermanfaat dalam anti inflamasi dan menekan pertumbuhan sel kanker serta dapat digunakan dalam mengurangi resiko DM type-2 (Bungan, 2015). Masalah yang disebabkan akibat mukositis adalah gangguan rasa nyaman yang perlu diatasi. Rasa nyaman adalah bagian perawatan yang penting untuk diperhatikan (Siefert, 2002). Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh berkumur dengan mouthwash kopi robustadi *One Day Care* Kemoterapi RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan pasien kanker yang mengalami mukositis oral.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan *quasi eksperimen* yang dilaksanakan di unit pelayanan kemoterapi (*one day care*) di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta. *Quasi eksperimen* merupakan metode dalam penelitian kuantitatif (Dharma, 2011). Sampel yang digunakan adalah pasien kanker yang berobat kemoterapi di *One Day Care* (ODC) Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Metode pengambilan sampel dengan total sampel didapatkan 20 responden sesuai kriteria inklusi yang telah ditetapkan peneliti. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang menjalani kemoterapi di unit *one day care* Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta, berusia 19-55 tahun dan bersedia menjadi responden penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Dari hasil observasi terjadinya mukositis maka diperoleh 15 responden yang mengalami mukositis dari total responden 20 pasien. Pengambilan data dilaksanakan dari bulan Juni 2019 sampai dengan September 2019. Responden pada kelompok perlakuan diberikan *mouthwash* kopi yang sudah dibuat peneliti. Setiap berkumur menghabiskan 1 botol *mouthwash* kopi yang digunakan untuk berkumur 2 kali sehari, pada pagi dan malam hari selama 5 hari.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Demografis Pasien

Data demografi mengenai karakteristik subyek penelitian dapat digambarkan melalui tabel sebagai berikut:

Tabel 1. Data Karakteristik Subyek Penelitian *Mouthwash* Kopi di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Keterangan	Banyaknya (n)	%
Jenis Kelamin		
a. Laki-laki	3	15
b. Perempuan	17	85
Usia		
a. ≤ 35 tahun	0	
b. 36-41 tahun	3	15
c. 42-47 tahun	2	10
d. 48-53 tahun	3	15
e. 54-59 tahun	7	35
f. ≥ 60 tahun	5	25
Jenis kanker		
a. Ca colon	1	5
b. Ca mammae	12	60
c. Ca melanoma	2	10
d. Ca paru	5	25
Siklus kemoterapi		
a. Siklus 1 (satu)	4	20
b. Siklus 2 (dua)	8	40
c. Siklus 3 (tiga)	2	10
d. Siklus 4 (empat)	2	10
e. Siklus ≥5 (lebih dari sama dengan lima)	4	20

Jumlah pasien kanker yang menjalani kemoterapi dan masuk kriteria inklusi pada penelitian ini adalah 20 orang. Data demografis berdasarkan jenis kelamin, pasien berjenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan dengan subyek penelitian yang berjenis kelamin laki-laki, yaitu 17 orang (85%), sedangkan pasien laki-laki berjumlah 3 orang (15%). Hal ini sesuai dengan subyek penelitian paling banyak menderita kanker payudara (*cancer mammae*) yang memang terjadi pada perempuan. Berdasarkan kelompok usia, paling banyak berusia 54-59 tahun dengan persentase 35% (7 orang), diikuti kelompok usia ≥ 60 tahun berjumlah 25% (5 orang), sedangkan kelompok usia paling sedikit 42-47 tahun yang berjumlah 10% (2 orang). Kelompok usia 36-41 tahun dan 48-53 tahun memiliki jumlah yang sama yaitu 3 orang (15%). Tidak ada pasien yang berada pada kelompok usia ≤ 35 tahun yang menjadi pasien kanker dengan kemoterapi pada penelitian ini.

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan bahwa responden terbanyak menderita *cancer mammae* yaitu sebanyak 12 orang (60%) dari seluruh jumlah responden. Hal tersebut sesuai dengan data dari Depkes RI (2008) yang menyatakan bahwa kanker payudara menduduki peringkat pertama dengan jumlah penderita neoplasma lainnya dengan jumlah 8.277 kasus.

Dikutip dari data Rumah Sakit Kanker Dharmas juga menyatakan hal yang sama sejak tahun 2004 dengan jumlah penderita kanker payudara menduduki peringkat pertama. Menyoroti lebih sempit lagi di Yogyakarta pada tahun 2007 peringkat kejadian kanker tertinggi adalah Kanker payudara, baru kemudian menyusul kanker serviks dan kanker jaringan lunak. (Risksdas, 2007).

Dari tabel 1 tampak responden yang diteliti merata dalam menjalani siklus kemoterapi, terbanyak adalah pada siklus 2 yaitu 8 orang (40%). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Pandelaki (2013), menyatakan bahwa semakin banyak siklus kemoterapi yang dijalani oleh penderita maka mukositis oral yang dialami juga semakin parah, pada pasien

yang sudah menjalani sampai 4 siklus terjadi mukositis 86% sedangkan pasien yang telah menjalani 1 siklus perawatan kemoterapi terjadi mukositis sebanyak 52%.

Gambaran mukositis oral pada pasien kemoterapi

Gambaran gejala mukositis oral yang dialami oleh pasien kemoterapi adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Gejala Mukositis pada Pasien Kemoterapi di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Jenis gejala	Jumlah (n)	%
Tidak ada gejala	2	6.89
Kejadian ulserasi		
a. Tidak ada	0	0
b. Eritema	4	13.79
c. Ulserasi	4	13.79
Nyeri pada mulut	2	6.89
Gangguan makan	17	58.64

Berdasarkan hasil penelitian di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada tabel 2, angka kejadian gambaran gejala mukositis pada pasien yang menjalani kemoterapi antara lain terjadi eritema di bagian mulut ada 4 orang, pasien mengalami 4 orang, mengalami nyeri pada mulut 2 orang, dan 17 orang mengalami gangguan makan. Pasien yang menjalani kemoterapi akan mengalami gangguan di rongga mulut yaitu penurunan saliva, mulut menjadi kering, infeksi rongga mulut, eritema, ulserasi, dan gangguan dalam berbicara, mengunyah dan menelan (Toscano, 2009). Peradangan pada rongga mulut menyebabkan lapisan pada mukosa mulut menipis dan terjadi perlukaan maupun peradangan hal ini merupakan gejala mukositis yang berhubungan dengan pengobatan kemoterapi (Wafaa, 2010).

Terdapat 4 responden yang mengalami eritema dan 4 responden mengalami ulserasi. Gambaran gejala mukositis yang terjadi pada responden terdapat eritema, ulserasi, nyeri pada mulut, dan gangguan makan. Terdapat 2 responden tidak ada gejala mukositis dikarenakan responden sedang menjalani kemoterapi pada siklus 1 dan siklus 2. Pada pasien yang masih di siklus 1 dan siklus 2 dimungkinkan bahwa faktor imunitas yang berperan dalam muncul maupun tidak adanya gejala mukositis. Fase awal terjadinya mukositis adalah fase inisiasi kemoterapi yang menjadikan DNA sel basal pada epitel rusak, jaringan, serta pembuluh darah juga mengalami hal yang sama (Tarigan, 2010). Tanda awal dari mukositis adalah adanya eritema. Area eritema yang telah terbentuk kemudian akan mengalami deskuamasi dan berubah menjadi ulserasi. Ulserasi yang terjadi tidak hanya dapat menyebabkan infeksi sekunder namun juga mempengaruhi gangguan asupan makanan dan minuman yang berakibat pada terjadinya malnutrisi dan dehidrasi yang akan berpengaruh terhadap regenerasi mukosa oral nantinya.

Nyeri pada mulut yang dialami responden sebanyak 2 orang. Gambaran gejala mukositis diantaranya adalah nyeri di mulut atau tenggorokan dan kesulitan menelan atau berbicara. Gejala lain yang dapat dirasakan adalah ketika makan pasien akan merasa kering, rasa terbakar ringan, atau sakit. Pemakaian obat sitostatika dapat mengakibatkan kerusakan membran mukosa sehingga menyebabkan nyeri pada mulut (Bradey, 2010).

Gangguan makan akibat kemoterapi pada penelitian ini sebanyak 17 responden dan merupakan gejala mukositis terbanyak pada pasien kanker yang dengan pengobatan kemoterapi. Gangguan makan pada pasien kemoterapi memang sangat sering terjadi dan menyebabkan turunnya nafsu makan (Kamarudin, 2009). Gangguan makan yang dialami oleh responden pada penelitian ini biasanya mulut terasa kering, gangguan menelan, indera pengecap tidak berfungsi sehingga makan makanan apapun terasa hambar. Kejadian ini akibat dari efek pengobatan kemoterapi yang menyebabkan penurunan fungsi pada rongga

mulut dan secara fisiologis gejala ini akan sembuh apabila imunitas bagus setelah 6 minggu sampai 8 minggu setelah selesai pengobatan kemoterapi (Boltong, 2010). Untuk melihat gambaran pengaruh tingkat kenyamanan sebelum menggunakan *mouthwash* kopi dapat terlihat pada tabel 3.

Tabel 3. Gambaran Tingkat Kenyamanan pada Pasien Kanker dengan Mukositis Oral sebelum Penggunaan *Mouthwash* Kopi

Tingkat Kenyamanan	Jumlah (n)	%
7	2	13.3
8	1	6.7
9	9	60.0
10	3	20.0

Pada tabel 3 diatas menunjukkan bahwa prosentase tertinggi tingkat kenyamanan pada responden sebelum dilakukan kumur dengan larutan kopi adalah kenyamanan pada level 9 sebanyak 9 responden (60%). Level 9 kenyamanan adalah responden berada pada kenyamanan sangat tinggi dengan terdapat eritema tanpa nyeri (mucositis derajat 1). Dampak yang sering ditemukan pada pasien dengan kemoterapi adalah salah satunya disfungsi rongga mulut, dimana keadaan bibir, mukosa mulut, gusi, gigi lidah dan ototnya serta palatum menjadi sakit dan tidak nyaman (Potter & Perry, 2005). Hal tersebut menyebabkan berbagai gangguan diantaranya mucositis dengan adanya eritema sehingga menimbulkan gejala ketidaknyamanan (Eilers, 2004).

Tabel 4. Gambaran Tingkat Kenyamanan pada Pasien Kanker dengan Mukositis Oral Setelah Penggunaan *Mouthwash* Kopi

Tingkat Kenyamanan	Jumlah (n)	%
8	2	13.3
9	3	20.0
10	10	66.7

Tabel 5. Pengaruh *Mouthwash* Kopi terhadap Tingkat Kenyamanan Pasien Mukositis

Tingkat Kenyamanan	Mean	Sig.
Sebelum	8.87	0.0
Setelah	9.53	

Tabel 4 dan tabel 5 menunjukkan prosentase tertinggi tingkat kenyamanan pada responden setelah dilakukan kumur selama 3 kali dengan larutan kopi adalah kenyamanan pada level 10 sebanyak 10 responden (66,7%). Level 10 kenyamanan adalah responden pada kenyamanan tertinggi, tidak ada keluhan sama sekali dan tidak ada eritema pada rongga mulut. Hal tersebut menunjukkan bahwa ada pengaruh secara signifikan peningkatan kenyamanan pada responden yang diberikan intervensi kumur dengan larutan kopi. Hal tersebut sejalan dengan kondisi mucositis yang terjadi pada responden yang menjalani kemoterapi. Gejala yang dapat diamati ketika mengalami mukositis oral adalah tergantung dari derajat mukositis. Ketidaknyaman yang sangat mengganggu akibat nyeri yang muncul di area rongga mulut sampai disertai ulserasi mukosa oral penyebab dari rasa ketidaknyamanan (Priestman, 2012). Ketidaknyamanan yang terjadi pada pasien kanker disebabkan oleh kerusakan jaringan karena kanker dan dari efek pengobatan yang dilakukan (Khoirunisa, 2017). Untuk mengatasi mukositis oral maka perlu dilakukan tindakan keperawatan yaitu *oral hygiene* untuk menciptakan kenyamanan (Kolkaba, 2006).

Penderita mukositis oral yang sudah parah, pasien akan merasakan nyeri, sensasi seperti terbakar, sulit untuk membuka mulutnya, dan kesulitan memasukkan makanan atau minuman melalui mulut, dan sulit untuk berbicara kadang untuk nutrisi lewat parenteral. Lesi dapat terjadi bilateral, di bagian ventral atau lateral dari lidah, mukosa labial, bagian dasar

mulut, palatum mole, dan daerah orofaringeal (Dodd, 2004). Berdasar beberapa referensi diatas, dapat disimpulkan bahwa derajat mukositis yang terjadi akan mempengaruhi seberapa parah ketidaknyamanan pada mulut pasien. Pada penelitian yang dilakukan, setelah responden diberikan intervensi kumur dengan larutan kopi, terjadilah penurunan derajat mukositis karena kopi mengandung anti inflamasi sehingga memberikan dampak positif meningkatnya kenyamanan pada mulut responden.

SIMPULAN

Larutan *mouthwash* kopi robusta dapat meningkatkan kenyamanan pada pasien kanker yang mengalami mukositis. Nilai kenyamanan dengan p 0.00 menunjukkan bahwa ada peningkatan tingkat kenyamanan.

SARAN

Perawatan *oral hygiene* dengan *mouthwash* kopi perlu diperbaharui dengan penelitian lanjutan dengan berbagai macam kasus tidak hanya yang menjalani kemoterapi.

REFERENCE

- Berg, Nadoolman, W., Duffy, V., Cooper, D., Saberski, 2008. An in vitro Examination of the Antioxidant and Antiinflammatory Properties of Buckwheat Honey. *Journal of Wound Care* 17(4);172-178
- Boltong AG. *Does Chemoteraphy Influence Basic Taste Perception and Hedonic Experience?*. Adelaide: University of Adelaide; 2010.
- Brady, L.W., Heilmann, H .P., Mous, M., Nieder, C., 2010, *Nasopharyngeal cancer Multidisciplinary Management*; Editor. Jiade J.Lu.Jay, Sscoper.anne W.M Lee. London New York: Springer Heidel Berg Dordrecht
- Bungan NTO, Liyah SHA, Wijayanti N. 2015. Epidemiologi, Stadium, dan Derajat Diferensiasi Kanker Kepala dan Leher. 3: 47–52
- Dharma KK. *Metodologi Penelitian Keperawatan*. Jakarta: Trans Info Media; 2011
- DEPKES RI, 2008. *Profil Kesehatan Indonesia*. Jakarta.
- Dodd, M.J. (2004). The pathogenesis and characteristic of oral mucositis associated with cancer therapy. *Oncology Nursing Forum*, 31(4), 5-12.
- Eilers, J. 2004. Nursing Intervention and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. *Oncology Nursing Forum*, 23(6), 13-28
- Eilers, J. (2001). When the mouth tells us more than it says. The impact of mucositis on quality of life. *Oncology Supportive Care Quarterly*, 1(4), 31–42
- Harris, J.L., Schwartz, M.B. (2010). Putting Evidence In to Practice: evidence-based intervention for the management of oral mucositis. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 12(1):141-152.
- Kamarudin NAA. Prevalensi Komplikasi Oral Akibat Kemoterapi pada Pasien Kanker di RSUP Adam Malik Medan. *Skripsi* .Medan: Universitas Sumatera Utara; 2009.
- Karagozoglo, S., & Ulusoy, M.F. Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *Journal of Clinical Nursing* 2005; 14 (6): 754-765
- Kolcaba, K., Tilton, C., & Drouin, C.(2006). Comfort theory a unifying framework to enhance the practice environment. *The Journal of Nursing Administration* Vol. 36, No. 11, pp. 538- 544
- Kostler WJ, Hejna, M., Wenzel, C., & Zielinski, c.c.(2001). Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *CA Cancer J Clin* 51:290-315

-
- Lalla, R.V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D.M. (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120(10), 1453–1461
- Munawaroh Khoirunisa', Sujianto Untung, Mardiyono.(2017). Modifikasi Pro Self Pain Control untuk Menurunkan Nyeri dan Meningkatkan Kemampuan Aktivitas pada Pasien Kanker Kolorektal yang Menjalani Kemoterapi. *Thesis*: Universitas Diponegoro.
- Pandelaki, Karel. 2013. Gambaran Komplikasi Oral Pada Pasien yang Menjalani Kemoterapi di Badan Layanan Umum RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Indonesia Digital Journal*. Vol. 63 No.1 halaman 1-8.
- Peterson DE, Roila F. Clinical Practice Guidelines ESMO Clinical Practice Guidelines clinical practice guidelines. 2011; 22: 78–84.
- Perry AG, Potter PA, & Elkin MK. *Nursing Intervention & Clinical Skills (5th Edition)*. St Louis: Elsevier Mosby. 2012
- Potter, A.G. & Perry, P.A. 2005. *Fundamental Keperawatan. Konsep Proses dan Praktis*. Edisi 4. Jakarta.
- Priestman, T.J., 2012. *Cancer chemotherapy in clinical practice*. Springer, New York ; London.
- Riset Kesehatan Dasar. 2007. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia*. Jakarta.
- Siefert, M.L. 2002. Concept analysis of comfort. *Nursing Forum* Vol. 37, No. 4, pp. 16-23
- Tarigan RN, Wimardhani YS. Low-level laser therapy for treatment of oral mucositis. *Journal of Dentistry Indonesia* 2010; 17(3): 93-100.
- Toscano N, Holtzclaw D, Hargitai IA, Shumaker N, Richardson H, Naylor G, Marx R. Oral Implications of Cancer Chemotherapy. *JACD Continuing Education* 2009;1(5):1-19
- Wafaa, Dr; Rajaa, Dr; Sajid, Mr. *Oral Complications in Adult Patients Under Chemoteraphy Treatment*. Baghdad : University of Baghdad: 2010.
- Yuwono HS. The New Paradigm of Wound Management Using Coffee Powder. 2014; 2: 25–29.