

Infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis binfection*) dan kanker hati primer: *literature review*

Siti Fatimah Anwar, Dr. Briliana Nur

Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Aisyiyah Yogyakarta
E-mail: Sitifatimahsy1@gmail.com, Lianrohima@gmail.com

Abstrak

Tujuan Penelitian ini ada umum dan khusus, dimana secara umum adalah untuk menganalisis prevalensi infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis B infection*) dan kanker hati primer. Sedangkan secara khusus adalah untuk mengetahui prevalensi infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis B infection*) pada kanker hati primer dan untuk mengetahui pemeriksaan infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis B infection*) dan kanker hati primer. Manfaat Penelitian ini bagi instalasi rumah sakit. Penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi dan juga referensi bagi para klinisi khusus mengenai infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis B infection*) dan kanker hati primer. Bagi peneliti selanjutnya Penelitian ini dapat dijadikan sebagai sumber referensi bagi peneliti selanjutnya yang melakukan penulisan pustaka mengenai infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis B infection*) dan kanker hati primer.

Jenis metode penelitian ini adalah *literature review*. Penelitian *literature review* menggunakan strategi penelusuran *literature* yang dilakukan secara sistematis menggunakan metode yang ketat dalam pencarian. Tujuan dari *literature review* yaitu sintesis dan meringkas hasil temuan penelitian yang telah ada. Pencarian dilakukan di *database* PudMed, Google Scholar, dan Science direct secara *online*. Kata kunci ditelusuri dengan memperhatikan pola kerangka kerja alat pencarian atau *search engine*. Penelitian ini menggunakan metode deskriptif kualitatif mendeskripsikan keadaan yang diamati di lapangan dengan lebih spesifik, transparan, dan mendalam.

Hasil penelitian review 10 jurnal yang telah dilakukan, presentasi paling banyak membahas tentang hepatitis B tersamar. Sepuluh jurnal tersebut yang didapatkan dari Database, beberapa jurnal membahas mengenai prevalensi. Prevalensi infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis B infection*) pada kanker hati primer dapat 10%-95%. Dan metode pemeriksaan virus hepatitis B tersamar adalah *Nested PCR*, *ELISA*, dan *Immunokromatografi*. Tetapi dari sepuluh jurnal diatas paling banyak menggunakan metode *Nested PCR*.

Kata Kunci : *Infeksi Hepatitis B Tersamar kanker Hati Primer: Literature Review*

Occult hepatitis B infection and primary liver cancer: a literature review

Abstract

The aims of this research are general and specific; in general the aim is to analyze the prevalence of occult hepatitis B infection and primary liver cancer. Meanwhile, the specific aim is to determine the prevalence of occult hepatitis B infection in primary liver cancer and to determine the examination for occult hepatitis B infection and primary liver cancer. The benefits of this research for hospital installations are that it can be used as a source of information and also a reference for clinicians specifically regarding occult hepatitis B infection and primary liver cancer.

This type of research method was a literature review. This research employed a literature search strategy which was carried out systematically using strict methods in the search. The purpose of a literature review was to synthesize and summarize the results of existing research findings. Searches were conducted in the online PudMed, Google Scholar, and Science Direct databases. Keywords were searched by paying attention to the framework patterns of search tools or search engines. This research used a qualitative descriptive method that described the conditions observed in the field more specifically, transparently, and in-depth.

*The results of a review of 10 journals that have been carried out show that most presentations discuss occult hepatitis B. The ten journals were obtained from the database and only a few discussed prevalence. The prevalence of occult hepatitis B infection in primary liver cancer is 10%-95%. The occult hepatitis B virus examination methods are *Nested PCR*, *ELISA*, and *Immunochromatography*. However, of the ten journals reviewed, most used the *Nested PCR* method.*

Keywords: *Occult Hepatitis B Infection, Primary Liver Cancer: Literature Review*

1. Pendahuluan

Infeksi virus hepatitis B adalah suatu sindrom klinis atau patologis yang ditandai oleh berbagai tingkat peradangan dan nekrosis pada hepar, disebabkan oleh virus hepatitis B (VHB), di mana infeksi dapat berlangsung akut atau kronik, terus menerus tanpa penyembuhan paling sedikit enam bulan (Triani, 2016).

Infeksi Hepatitis B tersamar adalah keadaan ditemukannya (Deoxyribonucleic Acid) DNA VHB walau uji HBsAg telah dinyatakan negatif (Triani, 2016). Lazimnya infeksi hepatitis B di diagnosa dengan cara itu, karena HBsAg negatif, yang dinamakan infeksi hepatitis B tersamar. Karena itu seseorang yang HBsAg negatif belum menyingkirkan bahwa yang bersangkutan bebas dari infeksi hepatitis B (Triani & Bratanata et al., 2015).

Sirosis adalah suatu kondisi jaringan hati yang normal digantikan oleh jaringan parut (fibrosis) yang terbentuk melalui proses bertahap. Jaringan paru ini memengaruhi struktur normal dan regenerasi sel-sel hati. Sel-sel hati menjadi rusak dan mati sehingga hati secara bertahap kehilangan fungsinya, sedangkan kanker hati adalah pertumbuhan yang tidak terkontrol dari sel-sel ganas di hati yang dihasilkan dari sel-sel abnormal pada hati (Triani, 2016).

Infeksi hepatitis B tersamar lebih sering ditemukan pada penderita sirosis dan kanker hati primer dibandingkan dengan kasus-kasus penyakit hati dengan kelainan hati yang minimal (Triani, 2016). Penelitian menunjukkan bahwa pasien yang menderita infeksi hepatitis B tersamar bersamaan dengan hepatitis C mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk menderita kanker hati primer dibandingkan dengan pasien infeksi tunggal (Triani & Gaber et al., 2015). Prevalensi infeksi hepatitis B tersamar pada hepatitis kronik adalah 5-50%, sedangkan pada penderita sirosis dan kanker hati primer berkisar antara 20-60%. Penelitian menunjukkan bahwa prevalensi infeksi hepatitis B tersamar banyak berhubungan dengan genotipe virus. Seperti diketahui konversi HBeAg positif menjadi anti HB positif berbeda-beda antara genotipe hepatitis B, misalnya untuk genotipe E serokonversi sudah bisa terjadi sebelum umur 10 tahun, sedangkan genotipe A dan D sebelum umur 20 tahun (Han et al & Triani, 2016)

2. Metode Penelitian

Jenis metode penelitian ini adalah *literature review*. Penelitian *literature review* menggunakan strategi penelusuran *literature* yang dilakukan secara sistematis menggunakan metode yang ketat dalam pencarian. Tujuan dari *literature review* yaitu sintesis dan meringkas hasil temuan penelitian yang telah ada. Pencarian dilakukan di *database* PubMed, Google Scholar, dan Science direct secara *online*. Kata kunci ditelusuri dengan memperhatikan pola kerangka kerja alat pencarian atau *search engine*.

2.1. Penentuan Topik Review

Topik yang digunakan dalam *literature review* ini yaitu mengenai kajian *literature* infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis B infection*) dan kanker hati primer. Penulisan memilih kajian *literature* ini karena masih terbatasnya kajian terkait dengan tema studi infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis B infection*) dan kanker hati primer. Harapannya kajian ini dapat memberikan gambaran mengenai dampak dari infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis B infection*) dan kanker hati primer.

2.2. Sumber Data Penelitian

Penelitian ini menggunakan sumber pencarian artikel sebagai rujukan untuk melakukan kajian *literature review* merupakan artikel yang telah di publikasikan melalui beberapa database seperti Google Scholar, PubMed, dan Science direct. Artikel dapat berupa artikel berbahasa indonesia maupun artikel berbahasa inggris.

2.3. Kriteria Pengumpulan Data

Pengumpulan data mengacu pada kriteria inklusif dan eksklusif. Tahap ini perlu dilakukan sebagai upaya seleksi *literature* dan batasan ruang lingkup penelitian agar data yang diperoleh sesuai dan dapat menjawab rumusan masalah. Adapun kriteria inklusif dan eksklusif dari penelitian ini disajikan dalam tabel berikut ini:

Tabel 1. Kriteria Inklusif dan Eksklusif

Kriteria Inklusif	Kriteria Eksklusif
1. <i>Literature</i> berupa artikel, jurnal berbahsa Inggris dan Indonesia	1. <i>Literature</i> yang di terbitkan dalam rentang waktu kurang dari tahun 2011
2. <i>Literature</i> yang membahas tentang infeksi hepatitis B tersamar (<i>occult hepatitis B infection</i>) dan kanker hati primer	2. Naskah publikasi yang hanya diterbitkan di repository perguruan tinggi
3. Jenis jurnal berupa penelitian lapangan atau eksperimen maupun <i>literature review</i>	3. Jurnal penelitian berbayar
4. <i>Literature</i> dengan rentang waktu 10 tahun 2011-2022	4. Jurnal berbahasa asing selain bahasa inggris
5. <i>Literature</i> yang bisa diakses full teks	

2.4. Langkah/Strategi Pengumpulan Data

Metode pencarian kata kunci yang dapat digunakan sebagai acuan untuk peneliti mendapatkan literatur yang relevan dapat menggunakan metode “PICO” (*Population in Question, Intervention of Interest, Comparator dan Outcome*).

Tabel 2. Pola kata kunci Penelitian pada Metode PICO

No	PICO	Kata kunci
1.	<i>Population</i>	<i>Hepatitis B</i>
2.	<i>Intervention</i>	<i>Hepatitis B Tersamar</i>
3.	<i>Comparator</i>	<i>Kanker Hati Primer</i>
4.	<i>Outcome</i>	<i>Anti- HBc, HBV-DNA, Metode PCR</i>

2.5. Pengumpulan Data

Hasil pencarian *literature* dari 3 *database* dilakukan screening judul dengan kata kunci yang sesuai didapatkan 10 artikel yang dianggap penulis bisa dijadikan sumber *database* untuk menyusun *Literature review*. Berikut rincian perolehan artikel dari 3 *database*:

- a. *PubMed* : 79,603
- b. *Google Cendekia* : 23,653
- c. *Science direct* : 307,446

Tahap selanjutnya hasil pencarian *literature* dari 3 *database* dilakukan *Screening* judul, abstrak, topik yang sesuai dengan kata kunci yang diperoleh 10 artikel yang menurut penulis dapat dijadikan sebagai sumber *database* untuk menyusun *Literature review*.

2.6. Variabel Penelitian

Variabel penelitian adalah suatu atribut, nilai/sifat dari objek, organisasi, atau kegiatan yang mempunyai variasi tertentu yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari dan kemudian ditarik kesimpulannya (Sugiyono, 2016). Terdapat dua macam variabel pada penelitian ini, yaitu variabel bebas dan variabel berikat:

2.6.1. Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas adalah variabel yang berperan untuk mempengaruhi variabel lain. Variabel bebas pada penelitian ini adalah virus hepatitis B.

2.6.2. Variabel Terikat (*Dependent Variable*)

Variabel terikat adalah variabel yang terjadi atau muncul karena dipengaruhi variabel lain. Variabel terikat pada penelitian ini, yaitu infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis B infection*) dan kanker hati primer.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Hasil

Penelitian *literature review* dilakukan dengan cara penelusuran pustaka melalui internet berupa

jurnal maupun artikel dengan ketentuan jurnal 10 tahun terakhir, melalui pencarian *literature* di dalam *database Google scholar, Pubmed, dan Science direct* dengan kata kunci *Hepatitis B, Hepatitis B Tersamar, Kanker Hati Primer dan Anti-HBc, HBV-DNA, Metode PCR*, dijadikan pada bentuk Tabel 3 berikut :

Tabel 3.

No	Database	Kata kunci	Jumlah Jurnal/Artikel/Karya tulis yang diperoleh	Literature yang digunakan sebagai pustaka
1	Pubmed	• Hepatitis B	79.603	3
		• Hepatitis B Tersamar	41.124	
		• Kanker Hati Primer		
		• Anti-HBc, HBV-DNA, Metode PCR		
2	Google Scholar	• Hepatitis B	23.653	4
		• Hepatitis B Tersamar	78	
		• Kanker Hati Primer		
		• Anti-HBc, HBV-DNA, Metode PCR	11.800	
3	Science direct	• Hepatitis B	94	3
		• Hepatitis B Tersamar	307.446	
		• Kanker Hati Primer		
		• Anti-HBc, HBV-DNA, Metode PCR		
			1	

Berdasarkan metode penelusuran yang dilakukan, diperoleh *literature* sebanyak 410.702 jurnal. Setelah dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusif dan eksklusif 10 jurnal.

3.2. Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan Infeksi hepatitis B tersamar adalah keadaan di temukan DNA VHB walau uji HbsAg telah dinyatakan negative (Triani, 2016). Lazimnya infeksi hepatitis B didiagnosa dengan cara itu, karena HBsAg negatif, yang dinamakan infeksi hepatitis B tersamar. Karena itu seseorang yang HBsAg negatif belum menyingkirkan bahwa yang bersangkutan bebas dari infeksi hepatitis B (Triani, 2016).

Akibat infeksi hepatitis B dapat terjadi dari sirosis hati tetapi dapat juga terjadi langsung dari hepatitis B tanpa melalui sirosis. Fase selanjutnya adalah progresif, yaitu sel-sel yang telah mengalami transformasi keganasan akan mengalami replikasi lebih lanjut dari penyakit hati kronis seperti pembengkakan perut akibat cairan (ascites), encephalopathy, pendarahan pada sistem saluran pencernaan (Triani, 2016).

3.2.1. Risiko penularan infeksi hepatitis B tersembunyi

a. Transfusi darah

Tampaknya donor DNA-positif HBV dengan anti-HBc sebagai satu-satunya penanda serologi lebih menular dari pada mereka yang membawa anti-HBs. Kondisi ini tampaknya menjadi penyebab utama dari sisi penularan HBV melalui transfusi darah. Dalam konteks ini, penggunaan antibodi anti-HBs multivalen dalam kit deteksi HBsAg baru ini di rekomendasikan oleh panel ahli untuk mengidentifikasi donor darah yang terinfeksi oleh mutan melarikan diri HBsAg bahkan jika strategi ini berhasil.

b. Prevalensi hepatitis b tersamar pada hepatitis B yang positif

Berdasarkan hasil telah jurnal yang didapatkan dari *Database*, beberapa jurnal membahas mengenai prevalensi yang di paparan dengan hasil presentasi infeksi hepatitis B tersamar. Infeksi virus hepatitis B tersembunyi di definisikan OBI dengan deteksi DNA HBV dalam serum atau hati pasien dan tidak adanya HBsAg, dengan ada tidak adanya anti-HBc atau anti-HBs (Helaly et al., 2015).

Infeksi hepatitis B tersembunyi telah dijelaskan selama beberapa dekade, dan pengujian asam nukleat (NAT) untuk deteksi HBV-DNA telah mengonfirmasikan keberadaan OBI, yang di definisikan sebagai keberadaan HBV-DNA tanpa adanya HBsAg yang terdeteksi dengan atau tanpa antibodi HBV. Fenomena ini semakin dikenal di beberapa pengaturan klinis di seluruh dunia (Oluyinka et al., 2015).

Berdasarkan hasil penelitian jurnal 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 yang mendeteksi infeksi hepatitis B tersamar penelitian ini dilakukan sejalan dengan penelitian (Helaly et al., 2015). Penelitian telah menunjukkan bahwa prevalensi infeksi HBV yang tersembunyi berhubungan erat dengan infeksi HBV yang didapatkan 43% anti-HBc positif, di antara pasien 16,7% anti-HCV positif dan HBV-DNA terdeteksi hanya 11,5% dari pasien hematologi anti-HBc positif..

Dari sepuluh jurnal diatas penelitian menyebutkan bahwa infeksi hepatitis B tersamar lebih sering ditemukan pada penderita sirosis dan kanker hati primer dibandingkan dengan kasus-kasus penyakit hati dengan kelainan hati yang minimal (Oluyinka et al., 2015).

c. Metode pemeriksaan infeksi hepatitis B tersamar

Berdasarkan hasil telaah jurnal yang didapatkan dari *database*, beberapa jurnal membahas infeksi hepatitis B tersamar, ada beberapa yang perlu dibahas yaitu:

1) Nested PCR

Penelitian ini mengenai pemeriksaan hepatitis b dengan metode nested PCR dilakukan pada peneliti (Han et al., 2015), dengan sampel yang digunakan adalah serum. Setelah serum didapatkan dilanjutkan pemeriksaan mendeteksi DNA HBV secara bersamaan tanpa deteksi HBsAg. Ketika DNA virus dibawah 20IU/mL batas kuantifikasi bawah [LLQ] dari metode PCR yang digunakan. Pasien yang di vaksinasi atau tidak kebal menunjukkan menunjukkan PCR positif, yang berarti bahwa tidak ada OBI yang terdeteksi diantara pasien negatif HBV. Sebaliknya, 70% pasien HBs Ag-Positif memiliki VL HBV yang terdeteksi. Penelitian lain yang menggunakan metode Nested PCR dalam pemeriksaan hepatitis b yaitu penelitian (Malagnino et al., 2018), yang melakukan pemeriksaan hepatitis B.

2) ELISA (Enzyme-Linked Fluoresorbent Assay)

Penelitian ini yang menggunakan metode ELISA dalam pemeriksaan hepatitis B yaitu penelitian (Han et al., 2015), yang melakukan pemeriksaan hepatitis B. Cara pemeriksaan dilakukan dengan pengambilan sampel serum. Pada penelitian ini melakukan pemeriksaan mendeteksi sirosis hati dan pertama kali ditemukan positif untuk anti-HBs, anti-HBc, dan HbeAg tetapi negatif untuk HBsAg dan anti-Hbe. Penanda HBV adalah HBsAg negatif, tetapi positif untuk HBeAg, anti-HBs, anti-HBc, dan DNA HBV. Selain beberapa penelitian diatas terdapat penelitian yang dilakukan oleh (Oluyinka et al., 2015), penelitiannya juga melakukan metode ELISA. Pada penelitian ini menggunakan sampel darah yang disentrifus kemudian menghasilkan serum. Setelah sampel serum didapatkan dilanjutkan pemeriksaan HBsAg menggunakan metode ELISA mendeteksi kelainan hematologis yang menerima tranfusi darah.

3) Immunokromatografi

Penelitian ini mengenai pemeriksaan hepatitis B dengan metode Immunokromatografi dilakukan pada penelitian (Ibrahim et al., 2020), dengan sampel yang digunakan adalah serum. Setelah serum didapatkan dilanjutkan pemeriksaan mendeteksi darah donor yang dites negatif untuk HBsAg tetapi positif untuk anti-HBc dilaporkan 5,4% di Ile Ife, Nigeria. Diagnosis mereka ditegakkan berdasarkan temuan viral load positif pada pasien dengan anti-HBc positif.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari sepuluh jurnal presentasi paling banyak membahas tentang hepatitis B tersamar. Sepuluh jurnal tersebut yang didapatkan dari Database, beberapa jurnal membahas mengenai prevalensi. Prevalensi infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis B infection*) pada kanker hati primer dapat 10%-95%.

Metode pemeriksaan virus hepatitis B tersamar adalah *Nested* PCR, ELISA, dan Immunokromatografi. Tetapi dari sepuluh jurnal diatas paling banyak menggunakan metode *Nested* PCR.

5. Saran

Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut secara deskriptif analitik tentang infeksi hepatitis B tersamar (*occult hepatitis B infection*) dan kanker hati. Penelitian ini melalui penambahan sumber referensi dan melakukan penelitian lebih lanjut mengenai topik penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Han, Z., Liu, Y., Pan, J., Bi, Y., Liu, J., & Zhou, Y. H. (2015). Occult hepatitis B virus infection with positive hepatitis B e antigen. *Clinica Chimica Acta*, 438, 266–268. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.09.007>
- Helaly, G. F., Aly, A., Naggar, E., Mahadi, M. M., Hematologi, D., Medis, I. P., & Alexandria, U. (2015). *Artikel Penelitian Asli*. 4, 1–10.
- Ibrahim, K. O. O., Adepoju, G. F., Owuoye, J. F. A., Abdulmajeed, A. A., & Folaranmi, O. O. (2020). Orbital Mesenchymal Chondrosarcoma : Report of a Rare Tumor in a Nigerian Girl. *Annals of Tropical Pathology*, 11(2), 20–23. <https://doi.org/10.4103/atp.atp>
- Malagnino, V., Fofana, D. B., Lacombe, K., & Gozlan, J. (2018). Occult hepatitis B virus infection: An old entity with novel clinical involvements. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(10). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy227>
- Malagnino, V., Fofana, D. B., Lacombe, K., & Gozlan, J. (2018). Occult hepatitis B virus infection: An old entity with novel clinical involvements. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(10). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy227>
- Oluyinka, O. O., Tongy, H. Van, Tien, S. B., Fagbami, A. H., Velavan, P., & Kremsner, P. G. (2015). *Infeksi Virus Hepatitis B Okultisme di Nigeria Donor Darah dan Virus Hepatitis B Risiko Transmisi Abstrak*. 1–13. <https://doi.org/10.1371/jurnal>
- Triani, E. (2016). Infeksi Hepatitis B Tersamar (Occult Hepatitis B Infection) dan Kanker Hati Primer. *Jurnal Kedokteran*, 5(3), 45–47. Akram, A. (2018). *Infeksi Virus Hepatitis B Gaib : Pembaruan Tinjauan*. 5.
- Bratanata, J., Gani, R. A., & Karjadi, T. H. (2015). *Proporsi Infeksi Virus Hepatitis B Tersamar pada Pasien yang Terinfeksi Human Immunodeficiency Virus* (Vol. 2, Issue 3).
- Gaber, A., Sheredy1, E., El, O. A., Mahmoud1, K., Fathy, E., Ghazzawy1, E., Fahmy Helaly1, G., Aly, A., Naggar2, E., & Mahadi3, M. (2015). Artikel Penelitian Asli Infeksi virus Hepatitis B tersembunyi pada pasien dengan penyakit darah. In *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci* (Vol. 4, Issue 1). <http://www.ijcmas.com>
- Han, Z., Liu, Y., Pan, J., Bi, Y., Liu, J., & Zhou, Y. H. (2015). Occult hepatitis B virus infection with positive hepatitis B e antigen. *Clinica Chimica Acta*, 438, 266–268. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.09.007>
- Helaly, G. F., Aly, A., Naggar, E., Mahadi, M. M., Hematologi, D., Medis, I. P., & Alexandria, U. (2015). *Artikel Penelitian Asli*. 4, 1–10.
- Ibrahim, K. O. O., Adepoju, G. F., Owuoye, J. F. A., Abdulmajeed, A. A., & Folaranmi, O. O. (2020). Orbital Mesenchymal Chondrosarcoma : Report of a Rare Tumor in a Nigerian Girl. *Annals of Tropical Pathology*, 11(2), 20–23. <https://doi.org/10.4103/atp.atp>
- Malagnino, V., Fofana, D. B., Lacombe, K., & Gozlan, J. (2018). Occult hepatitis B virus infection: An old entity with novel clinical involvements. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(10). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy227>
- Medis, I., Ifeanyi, E., Layanan, G. U., Pertanian, U., Okpara, M., & Abia, N. B. (2017). *Jurnal Internasional Penelitian Saat Ini di Infeksi dan kekebalan Hepatitis B yang tersembunyi*. 3, 89–100.
- Occult Hepatitis B infection and immunity. (2017). *International Journal of Current Research in Medical Sciences*, 3(8), 89–100. <https://doi.org/10.22192/ijcrms.2017.03.08.014>