

PERBANDINGAN MONOTERAPI DAN POLITERAPI EPILEPSI TERHADAP KUALITAS HIDUP PASIEN EPILEPSI DI RSU MUHAMMADIYAH SITI AMINAH BUMIAYU TAHUN 2020

COMPERASION OF EPILEPSY MONOTHERAPY AND POLY THERAPY ON THE QUALITY OF LIFE EPILEPSY PATIENTS AT SITI AMINAH BUMIAYU HOSPITAL 2020

Aina Ainun Nahdhiyah¹, Ismiyati², Baedi Mulyanto^{3*}

^{1,2,3} Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Peradaban

ABSTRACT

Epilepsi is a common disease, untreated seizures will increase the risk of death injury, cognitive and behavioral disorders and social loss. The purpose of this study was to determine the effect of epilepsy monotherapy and polytherapy on patients at RSUM Siti Aminah Bumiayu. Data collection using observasional analytic methods with cross-sectional design. The subject of the study consisted of 72 epilepsy patients at the neurological clinic of Siti Aminah Bumiayu Hospital obtained by accidental sampling technique starting from April to September 2020. Comparing monotherapy and polytherapy on the quality of life of epilepsy patients as measured by medication adherence using the Morisky Modication Adhrence Scales (MMAS) questionnaire. The result showed that the proportion of patients who received monotherapy was 72,2% and polytherapy was 27,8% while those who received epilepsy drugs phenytoin 56,9% and phenobarbital 15,3% as monotherapy and combination phenytoin+phenobarbital+caffein 27,8% as polytherapy. That there is no comparison of epilepsy monotherapy and polytherapy on the quality of life of patients with epilepsy, namely the p value is 0,998 and 0,999 (monotherapy) and 0,998 (polytherapy) where that p value is > 0,05.

Keywords: *Epilepsy, monotherapy, polytherapy, quality of life*

Korespondensi:

Baedi Mulyanto

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Peradaban
e-mail: mulyantobaedi@gmail.com

PENDAHULUAN

Menurut *World Health Organization* (WHO, 2012) diduga terdapat sekitar 50 juta orang dengan epilepsi di dunia, menyebutkan bahwa kejadian epilepsi di negara maju berkisar 50 per 100.000 penduduk, sedangkan di negara berkembang 100 per 100.000 ribu. Epilepsi dapat menyerang pada laki-laki ataupun perempuan. Secara umum diperkirakan ada 2,4 juta kasus baru setiap tahun, dan 50% kasus terjadi pada masa kanak-kanak atau remaja. Insiden tertinggi terjadi pada umur 20 tahun pertama, menurun sampai umur 50 tahun, dan setelah itu meningkat lagi. (Ikawati, 2011)

Di Indonesia dengan jumlah penduduk berkisar 220 juta, maka di perkirakan jumlah penyandang epilepsi per tahunnya adalah 250.000. Angka prevalensi penyandang epilepsi aktif antara 4-10 per 1000 penyandang epilepsi. Dari hasil studi diperkirakan prevalensi epilepsi berkisar antara 0,5% sampai 4%. Rata-rata prevalensi epilepsi 8,2% per 1000 penduduk. Prevalensi epilepsi pada bayi dan anak-anak cukup tinggi, namun menurun pada dewasa muda dan pertengahan, kemudian meningkat kembali pada kelompok usia lanjut. Dengan prevalensi 0,5% dan penduduk 220 juta orang, terdapat 1,1 juta orang dengan epilepsi di Indonesia (Kustiowati, 2012). Sedangkan di Jawa Tengah belum ada data pasti tentang prevalensi maupun insiden epilepsi namun dapat diperkirakan jumlah dengan epilepsi yang masih mengalami kejang dan membutuhkan pengobatan yaitu berkisar hingga 1,8 juta orang dari 200 penduduk. (Hawari, 2010). Profil dari Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah tahun 2017, penyakit epilepsi menempati proporsi sedang dari seluruh PTM (penyakit tidak menular) yang dilaporkan, yaitu 30,42%, penyakit epilepsi ini penyakit yang tidak bisa sembuh dan ketergantungan obat untuk mencegah terjadinya bangkitan. (Dinkes Jawa Tengah, 2017)

Hasil observasi yang di lakukan pada bulan April 2020 didaatkan data pasien penderita epilepsi di RSUD Siti Aminah Bumiayu sebanyak 252 pasien pada periode Januari – Desember 2019 yang menggunakan jenis terapi obat epilepsi Monoterapi (phenytoin, phenobarbital) dan Politerapi (phenytoin + phenobarbital + cafein). Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perbandingan monoterapi epilepsi dan politerapi epilepsi terhadap kualitas hidup pasien epilepsi.

METODE

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah non eksperimental dengan menggunakan pendekatan *cross sectional* (Riyanto, 2017) dengan rancangan observasional. Sampel yang digunakan berdasarkan krtiteria inklusi: Responden pasien epilepsi di RSUD Siti Aminah Bumiayu, tidak ada

paksaan, bersedia menjadi responden dan mengisi kuisioner, Laki-laki dan perempuan berusia diatas 18 tahun.

Pengumpulan data menggunakan Kuesioner *Morisky Medication Adherence Scale 8 (MMAS-8)*. Data pada penelitian ini dianalisis menggunakan Analisis Univariat, Bivariat dengan taraf kepercayaan 95% menggunakan bantuan software SPSS for Windows Versi 23.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Responden

Berdasarkan hasil pendistribusian data pasien di RSUM Siti Aminah Bumiayu pada bulan Januari sampai Desember 2019 tercatat 252 pasien dan diambil sampel dengan menggunakan rumus slovin diperoleh sampel sebanyak 72 orang. Karakteristik respondon dapat dilihat pada tabel berikut: Karakteristik Responden Berdasarkan Usia

Gambaran pengelompokkan kategori usia responden RSUM Siti Aminah tahun 2020 sebagaimana dalam tabel berikut :

Tabel 4.1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Berdasarkan Usia

Usia	Frekuensi	Presentase (%)
19 – 35	29	40,3 %
36 – 50	25	34,7 %
51 – 80	18	25%
Total	72	100

Berdasarkan tabel 4.1. diketahui bahwa responden kelompok usia 19 – 35 tahun merupakan yang terbanyak yaitu 40,3 % responden usia 51-80 tahun merupakan yang sedikit 25 %. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil RISKEDAS tahun 2013 yang mengatakan prevalensi epilepsi meningkat seiring berambahnya usia. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Raymond J Sigar, *et al* (2017) didapatkan pevalensi pasien epilepsi 19 – 50 tahun yang mengalami bangkitan atau kejang. Pada usia produktif seseorang harus menjalani pekerjaan, paparan dan bahaya saat kerja yang bisa menjadi etiologi dari epilepsi itu sendiri. (Nisa, 2015)

Karakteristik Responden Berdasarkan Jenis Kelamin

Gambaran jenis kelamin responden RSUM Siti Aminah tahun 2020 sebagaimana dalam tabel berikut :

Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Frekuensi	Presentase (%)
Laki-laki	25	34,7 %
Perempuan	47	65,3 %
Total	72	100

Berdasarkan tabel 4.2. diketahui bahwa responden dengan jenis kelamin perempuan merupakan yang terbanyak yaitu 47 responden (65,3%), responden dan laki-laki 25 responden (34,7%). Berdasarkan *World Health Organization* WHO (2010), belum ada penelitian atau jurnal yang menunjukkan jenis kelamin tertentu yang lebih sering mengalami epilepsi. Penelitian ini sejalan dengan Abdul Muis (2015) menemukan jenis kelamin perempuan lebih banyak dengan presentase 52,4% berbanding dengan jenis kelamin laki-laki dengan presentase 47,6%.

Karakteristik Responden Berdasarkan Pendidikan

Gambaran pendidikan responden RSUD Siti Aminah tahun 2020 sebagaimana dalam tabel berikut :

Tabel 4.3. Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Berdasarkan pendidikan

Pendidikan	Frekuensi	Presentase (%)
Tidak sekolah	1	1,4%
Tidak tamat sekolah	6	8,3%
Tamat SD	20	27,8%
Tamat SMP	24	33,3%
Tamat SMA	19	26,4%
Tamat PT	2	2,8%
Total	72	100

Berdasarkan tabel 4.3. diketahui bahwa pendidikan responden terbanyak yaitu adalah tamat SMP adalah 33,3 % paling sedikit tidak sekolah yaitu 1,4%. Penelitian ini sejalan yang dilakukan oleh Vicra *et al* (2018) bahwa tingkat pendidikan responden yang hanya mampu untuk melaksanakan pendidikan SMP, atau tekanan tetangga dan teman yang menstigmatisasi bahwa anak tidak mampu bersekolah, membuat keengganan terhadap anak dalam melanjutkan ke jenjang selanjutnya. (Vicra *et al*, 2018)

Karakteristik Responden Berdasarkan Pekerjaan

Gambaran pekerjaan responden RSUD Siti Aminah tahun 2020 sebagaimana dalam tabel berikut :

Tabel 4.4. Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Berdasarkan Pekerjaan

Pekerjaan	Frekuensi	Presentase (%)
PNS	1	1,4 %
Pegawai Swasta	13	18,1%
Pedagang	16	22,2%
Petani/Buruh	26	36,1%
Tidak Bekerja/Lain-lain	16	22,2%
Total	72	100

Berdasarkan tabel 4.4. diketahui bahwa pekerjaan responden terbanyak adalah petnai/buruh 36,1% dan paling sedikit Pegawai Negeri Sipil (PNS)

yaitu 1,4%). Hasil ini sejalan dengan penelitian Raymond, *et al* (2017) yang mendapatkan prevalensi pasien epilepsi dengan pekerjaan petani/buruh tertinggi 42,5% dibandingkan pegawai swata sebesar 12,8%. Pekerjaan yang terkait bahan kimia dapat menyebabkan epilepsi. (Vozikis *et al*, 2012)

Karakteristik Responden Berdasarkan Lama Menderita Epilepsi

Gambaran penderita epilepsy responden RSUD Siti Aminah tahun 2020 sebagaimana dalam tabel berikut :

Tabel 4.5. Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Berdasarkan lama menderita Epilepsi

Lama Menderita Epilepsi	Frekuensi	Presentase (%)
< 5 tahun	50	69,4 %
≥ 5 tahun	22	30,6 %
Total	72	100

Berdasarkan tabel 4.5. diketahui bahwa responden yang menderita epilepsi kurang dari 5 tahun yaitu 69,4% dan lebih dari 5 tahun 30,6%. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Rajandran (2017), hasil menunjukkan lama menderita epilepsi kurang dari 5 tahun sebanyak 71,9% sedangkan jumlah pasien yang mengidap epilepsi lebih dari 5 tahun adalah 28,1% lebih sedikit. Sejumlah besar pasien rawat jalan yang mempunyai lama penyakit lebih dari 5 tahun adalah pasien yang masih muda sedangkan jumlah besar pasien yang lama menderita kurang dari 5 tahun adalah pasien berumur tua. (Rajandran, 2017)

Karakteristik Responden Berdasarkan Dukungan dari Keluarga

Gambaran dukungan dari keluarga responden RSUD Siti Aminah tahun 2020 sebagaimana dalam tabel berikut :

Tabel 4.6. Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Berdasarkan Dukungan dari Keluarga

Dukungan Dari Keluarga	Frekuensi	Presentase (%)
Ada	71	98,6 %
Tidak ada	1	1,4 %
Total	72	100

Berdasarkan tabel 4.6. diketahui bahwa bahwa dukungan dari keluarga responden ada yaitu 98,6% dan tidak ada dukungan dari keluarga 1,4%. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Rosalina (2016), yang didapatkan hasil peran keluarga terhadap tingkat kepatuhan pasien pada penelitian ini didapatkan mayoritas mendukung.

Karakteristik Responden Berdasarkan Jenis Terapi

Gambaran jenis terapi pasien epilepsi di RSUD Siti Aminah tahun 2020 sebagaimana dalam tabel berikut :

Tabel 4.7. Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Berdasarkan Jenis Terapi Obat

Jenis Terapi	Frekuensi	Presentase (%)
Monoterapi	52	72.2 %
Politerapi	20	27.8%
Total	72	100

Berdasarkan Tabel 4.6. diketahui bahwa jenis terapi obat epilepsi terbanyak monoterapi 52 responden (72,2%) dan yang sedikit politerapi 20 responden (27,8%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Raymond *et al* (2017) yang memperlihatkan bahwa monoterapi lebih mendominasi politerapi (68,5% dan 31,4%).

Karakteristik Responden berdasarkan penggunaan obat Epilepsi

Tabel 4.8. Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Penggunaan Obat Anti Epilepsi

Obat Epilepsi	Frekuensi	Presentase (%)
Phenytoin	41	56,9%
Phenobarbital	11	15,3 %
Phenytoin+Phenobarbital+Caffein	20	27,8 %
Total	72	100

Berdasarkan Tabel 4.8. diketahui bahwa penggunaan obat epilepsi terbanyak monoterapi yaitu obat kombinasi phenytoin sebanyak 41 responden (56,9%) dan yang sedikit monoterapi dengan obat phenobarbital 11 responden (15,3%), sedangkan politerapi dengan obat phenytoin+phenobarbital+caffein di peroleh 20 responden (20,5%). Hasil penelitian ini sejalan dengan Lodhi S, *et al* (2012) penggunaan monoterapi phenytoin lebih banyak dengan presentase 37,7% sedangkan menggunakan OAE phenobarbital 10,1% dan pasien yang menggunakan politerapi kombinasi hanya 11,7%. Penggunaan phenytoin merupakan pilihan pertama di indonesia. (PERDOSIS, 2014)

Gambaran Responden Berdasarkan Kualitas hidup pasien epilepsi yang dilihat dari kepatuhan pengobatan dengan metode MMAS

Berdasarkan analisis univariat yang telah dilakukan, gambaran kualitas hidup pasien epilepsi yang dilihat dari kepatuhan pengobatan dengan metode MMAS dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 4.9. Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Berdasarkan Kualitas Hidup yang dilihat dari kepatuhan pengobatan dengan metode MMAS

Tingkat Kepatuhan	Frekuensi	Presentase (%)
Kepatuhan tinggi	16	22,2%
Kepatuhan Menengah	45	62,5%
Kepatuhan rendah	11	15,3%
Total	72	100

Berdasarkan hasil penelitian dan berdasarkan tabel 4.8 diketahui bahwa pasien di RSUD Siti Aminah Bumiayu memiliki tingkat kepatuhan 22,2%, tingkat kepatuhan menengah 62,5%, tingkat kepatuhan rendah 15,3%. Apabila kepatuhan tinggi kualitas hidup pasien epilepsi yang baik, kepatuhan menengah kualitas hidup pasien epilepsi cukup baik, sedangkan kepatuhan rendah maka kualitas hidup pasien epilepsi kurang baik. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Sinaps (2019) didapatkan untuk sebagian besar memiliki kepatuhan tinggi (48 subjek dengan kepatuhan tinggi, 36 sedang, dan 30 rendah). Perbedaan hasil dari kedua penelitian ini dikarenakan ada 3 faktor utama yang mempengaruhi kepatuhan minum obat anti epilepsi yaitu efikasi, biaya dan makna. (Pameswari *et al*, 2016)

Regresi Linier Berganda

Tabel 4.10 Model variabels in the equation penggunaan obat monoterapi (phenytoin dan phenobarbital) dan politerapi (kombinasi) terhadap kualitas hidup pasien epilepsy

Model	B	Std. Error	Wald	df	Sig	Exp(B)
Phenytoin	20.147	8.771E3	.000	1	.998	5.619E8
phenobarbital	20.915	1.160E4	.000	1	.999	1.212E9
kombinasi	-20.915	8.771E3	.000	1	.998	.000
Constant	-41.350	2.321E4	.000	1	.999	.000

Dari tabel 4.10 diketahui bahwa nilai constant (a) sebesar -41.350 sedangkan nilai koefisien (b₁) sebesar 20,147; (b₂) sebesar 20,915 dan (b₃) sebesar -20,915 sehingga persamaan regresinya dapat ditulis:

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3$$

$$Y = -41,350 + 20147X_1 + 20,915X_2 - 20,915X_3$$

Berdasarkan tabel regresi diatas tidak terdapat pengaruh yang signifikan penggunaan obat anti epilepsi phenytoin dan phenobarbital sebagai (monoterapi) dan kombinasi (politerapi) terhadap kualitas hidup pasien epilepsi dengan ditunjukkan nilai p *value* sebesar 0,998 (phenytoin) dan 0,999 (phenobarbital) dan 0,998 (kombinasi) dimana semua p *value* >

0,05. Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang di lakukan oleh Ashari (2012) dan Raymond (2017) karena penelitian sebelumnya hanya mengevaluasi jenis terapi epilepsi tidak dikaitkan dengan uji statistik.

Hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan tidak terdapat pengaruh signifikan antara monoterapi dan politerapi terhadap kualitas hidup pasien epilepsi, karena penyakit epilepsi merupakan penyakit kronis dan tidak dapat disembuhkan. Dan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting dan menonjol di masyarakat, karena permasalahan tidak hanya dari segi medik tetapi juga sosial dan ekonomi yang menimpa penderita maupun keluarganya. Dalam pengobatan epilepsi baik jenis terapi monoterapi dan politerapi jika pasien ingin bebas kejang maka pasien tersebut mengonsumsi obat anti epilepsi sehingga obat epilepsi dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama atau seumur hidup yang berpikiran bahwa pasien tersebut tidak sembuh ataupun merasa bosan dengan mengonsumsi obat, hal ini dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien epilepsi.

KESIMPULAN

Berdasarkan data hasil maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan monoterapi dan politerapi terhadap kualitas hidup pasien epilepsi di RSU Muhammadiyah Siti Aminah Bumiayu dengan nilai *p value* diperoleh hasil sebesar 0,998 dan 0,999 (monoterapi) dan 0,998 (politerapi) dimana *p value* > 0,05 yang artinya tidak ada hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat.

DAFTAR PUSTAKA

- Anindita, N. 2010. *Perilaku Koping pada Penyandang Epilepsi*. Skripsi. Tidak Diterbitkan
- Anonim. 2010. *Consensus Guedelines on the Management of Epilepsy 2010*. Epilepsy council Malaysian Society of Neurosciences.
- Anonim. (2014). *Gejala dan Tanda Epilepsi*, http://www.gejala_tanda_epilepsy.com (11 November 2019)
- Data Jumlah Pasien Penyakit Epilepsi dari Rekam Medik RSUM Siti Aminah Bumiayu tahun 2019
- Djoenaidi dan Benyamin. 2013. *Diagnosis of Seizure and Epilepsy Syndromes Epilepsia*, 5 (1): 1-17
- Harsono. 2012 *Epilepsi, 2nd edn*. Gadjah Mada Press university Yogyakarta
- Harsono, Kustiawati, E dan Gunadharma, S. 2012. *Pedoman Tatalaksana Epilepsi, 4 th edn*. PERDOSIS, Jakarta
- Hawari, I. 2010. *Epilepsi di Indonesia Yayasan Epilepsi Indonesia*
- Ikawati, Z. 2011. *Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf*. Pusat Cetakan Ketiga
Yogyakarta, Bursa Ilmu

- International League Against Epilepsy (ILAE) and International Bureau for Epilepsy (IBE). 2017. *Definition : Epileptic Seizures and Epilepsy*. Geneva
- Irawati, I. 2016. *Analisis Pola Penggunaan Obat Anti Epilepsi di Instalasi Rawat InaP RSJD Dr. Arif Zaenudin Surakarta tahun 2015*. (skripsi). Program Study Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
- Jamaludin, S. 2014. *Epilepsi. Provokasi dan Karakteristik Epilepsi pada Anak di RSUP Haji Adam Malik Periode 2011 – 2012*. Repository Universitas Sumatera Utara, Medan (diakses 11 November 2019)
- Kwan P, Brodie MJ. *Combination therapy in epilepsy*. *Drugs*. 2010; 66 (14) :1817-1729.
- Lee j, W, Dworetzky B. 2010. *Rational Polytherapy with Antiepileptic*. *Drugs Pharmacructicals*.j.3:2362-2379
- Loscher W. *Modern antiepileptic drug development*. *Epilepsia*. 2011.
- Mani, J.2013. *Combination Therapy in Epilepsy : What, When, How and What not*. JAPIGI (suppl): 40-43.
- Maryanti NCW. *Epilepsi dan budaya*. *Buletin Psikologi*. 2016; 24(1): 23-32.
- Nisa RA, Fibriani AR, hermawan B. *Hubungan antara kualitas tidur dengan frekuensi kejang pada pasiepilepsi di RSUD Dr. Moewardi durakarta [skripsi]*. Surakarta: Universitas Muhamadiyah surakarta; 2015.
- Notoatmojo Soekidjo. 2014. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Penerbit : Rineka Cipta Jakarta
- Panayiotopoulos C. *Principles of Therapy in the epilepsies*. 2010.
- Pameswari P, Halim A, Yustika L. *Tingkat kepatuhan penggunaan obat pada pasien TBC di rumah sakit mayjen H.A*. 2016.
- Perdossi. 2011. *Pedoman Tatalaksana Epilepsi*. Gadjah Mada University Press.Yogyakarta
- Perdossi. 2014. *Pedoman Tatalaksana Epilepsi*, Surabaya: Airlangga University Press.
- Raymond J. Sigar, Mieke A, et al. 2017.” *Gambaran Fungsi Kognitif pada pasien epilepsi di poliklinik saraf RSUP Prof.Dr. R.D. Kandou Manado*. Vol 5, 2017.
- Rajandran. 2016. “*Gambaran Karakteristik Pada Pasien Epilepsi di RSUP Haji Adam Malik*. [skripsi]. Sumatera : Universitas Sumatera Utara; 2016
- Riyanto, A. 2017. *Aplikasi Metodologi Penelitian Kesehatan*. Yogyakarta. Muha Medika.
- Rosalina Oktaviana. *Hubungan antara dukungan keluarga dan kepatuhan minum obat pada pasien epilepsi di RSUD sultan syarif mohamad alkadrie kota pontianak*. [skripsi]. 2016.
- Sander J.W. 2004. *The use of antiepileptic Drugs : Principle and Practice*. *Epilepsia* J. 45 (suppl.6) 28-34
- Sugiono. 2016. *Metode penelitian kuantitatif, kualitatif dan R & B*. Bandung. Alfabetha.

-
- Suwarba. *Insiden dan Karakteristik Klinis Epilepsi Pada Anak*. Sari Pediatri. 2011.
- Vozikis A, Goulionis JE, Nikolakis D. *Risk factors associated whit epilepsy*: 2012
- Vicra A, et al 2018. “ *Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kualitas Hidup Anak dengan Epilepsi di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang*. Vol 3, 2018.
- Wibowo, S. Dan Gofir, A 2013. *Obat anti epilepsi*. Yogyakarta
- WHO, 2010. *Epilepsy : The Disorder. Atlas Epilepsy cart in the world*. Geneva: WHO Library
- WHO, 2016. *Epilepsy Fact sheet (online)* Diakses dari. URL: <http://www.who.int/medicentre/factsheets/fs999/en/index.html> (19November 2019)