



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Perbedaan Kadar serum *Liver-Type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP)* dan *Beta Trace Protein (BTP)* Dalam Serum Sebelum dan Saat Cedera Ginjal Akut



CrossMark

Mona Yuliari^{1*}, Hani Susianti², Deasy Ayuningtyas Tandio¹

ABSTRACT

Background: The prevalence of Acute Kidney Injury (AKI) varies, ranging from 3% to 20% of hospitalized patients and 25% to 67% of ICU patients, with 5% to 6% of the ICU population requiring renal replacement therapy following AKI. Establishing the diagnosis of AKI with KDIGO criteria using serum creatinine marker. Serum creatinine has a sensitivity of 52.9% and a specificity of 85.7% for AKI. The Sensitivity and specificity of serum creatinine is not good because it can increase without any real injury or do not change even though acute tubular injury has occurred due to compensation for increased function by the remaining nephrons. L-FABP (Liver type Fatty Acid Binding Protein) and BTP (Beta Trace Protein) serum are newly discovered biomarkers potential for the early diagnosis of acute kidney damage. This study was conducted to determine the change in L-FABP and BTP concentration levels as markers of AKI.

Method: This study is a longitudinal observational study with patients suffering from AKI with serum

samples taken before and after an increase in serum creatinine level of ≥ 0.3 mg/dL in 48 hours. Serum levels of L-FABP and BTP were examined by ELISA method, and serum creatinine by enzymatic colorimetric. Differences between levels before and during AKI were analyzed by the Wilcoxon test.

Results: The number of research subjects was 40 people. There was significant difference between serum creatinine before and during AKI (1.97 (1.36-2.77) mg/dL vs. 3.52 (2.53-4.91) mg/dL, $p < 0.001$). Indeed there were also significant differences in serum L-FABP before and during AKI (3775.48 (1614.11-5086.68) ng/mL vs. 5427.28 (4562.79-5765.14) ng/mL, $p < 0.001$), and serum BTP levels before and during AKI (456.36 (290.35-591.67) mg/L vs. 518.38 (436.37-691.90) mg/L, $p < 0.001$).

Conclusion: Serum levels of L-FABP and BTP increased significantly in the condition of the AKI so that it has the potential to be a marker for the diagnosis of AKI.

Keywords: AKI, L-FABP, BTP.

Cite This Article: Yuliari, M., Susianti, H., Tandio, D.A. 2022. Perbedaan Kadar serum *Liver-Type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP)* dan *Beta Trace Protein (BTP)* Dalam Serum Sebelum dan Saat Cedera Ginjal Akut. *Intisari Sains Medis* 13(2): 377-380. DOI: 10.15562/ism.v13i2.1409

ABSTRAK

Latar belakang: Prevalensi cedera ginjal akut (*Acute Kidney Injury/AKI*) bervariasi, sekitar 3% hingga 20% dari pasien rawat inap dan 25% hingga 67% dari pasien ICU, dengan 5% hingga 6% dari populasi ICU membutuhkan terapi penggantian ginjal setelah terjadi AKI. Penegakan diagnosis AKI dengan kriteria KDIGO menggunakan marker serum kreatinin. Serum kreatinin mempunyai sensitivitas 52,9% dan spesifisitas 85,7% untuk AKI. Sensitivitas dan spesifisitas serum kreatinin tersebut kurang baik karena kadar serum kreatinin dapat meningkat tanpa ada cedera nyata maupun tidak berubah meskipun telah terjadi cedera tubulus akut karena adanya kompensasi peningkatan fungsi oleh nefron yang tersisa. Serum L-FABP (*Liver type Fatty Acid Binding Protein*) dan BTP (*Beta Trace Protein*) adalah biomarker yang ditemukan untuk

diagnosis dini AKI. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perubahan kadar serum L-FABP dan BTP sebagai penanda terjadinya AKI.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian observasional longitudinal dengan subyek pasien yang menderita AKI dengan sampel serum yang diambil sebelum dan sesudah terjadi peningkatan kadar serum kreatinin $\geq 0,3$ mg/dL dalam 48 jam. Kadar serum L-FABP dan BTP diperiksa dengan metode ELISA, dan serum kreatinin dengan metode enzimatis kolorimetrik. Perbedaan antara kadar sebelum dan saat AKI dianalisis dengan uji Wilcoxon.

Hasil: Jumlah subyek penelitian adalah 40 orang. Terdapat perbedaan bermakna antara kreatinin serum sebelum dan selama AKI (1,97 (1,36-2,77) mg/dL vs 3,52 (2,53-4,91), mg/dL, $p < 0,001$). Terdapat

¹PPDS Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia;

²Spesialis Patologi Klinik Konsultan Nefrologi, Departemen/SMF Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia;

*Korespondensi:

Mona Yuliari;
PPDS Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia;
monayuliari@student.ub.ac.id

Diterima: 10-05-2022
Disetujui: 09-07-2022
Diterbitkan: 25-07-2022

juga perbedaan yang signifikan dalam serum L-FABP sebelum dan selama AKI (3775,48 (1614,11-5086,68) ng/mL vs 5427,28 (4562,79-5765,14) ng/mL, $p < 0,001$), dan kadar BTP serum sebelum dan selama AKI (456,36 (290,35-591,67) mg/L vs. 518,38 (436,37-

691,90) mg/L, $p < 0,001$).

Simpulan: Kadar serum L-FABP dan BTP meningkat signifikan pada kondisi AKI sehingga berpotensi menjadi marker untuk diagnosis AKI.

Kata kunci: KI, L-FABP, BTP.

Sitasi Artikel ini: Yuliari, M., Susianti, H., Tandio, D.A. 2022. Perbedaan Kadar serum *Liver-Type Fatty Acid Binding Protein* (L-FABP) dan *Beta Trace Protein* (BTP) Dalam Serum Sebelum dan Saat Cedera Ginjal Akut. *Intisari Sains Medis* 13(2): 377-380. DOI: [10.15562/ism.v13i2.1409](https://doi.org/10.15562/ism.v13i2.1409)

PENDAHULUAN

Cedera ginjal akut (*Acute Kidney Injury/ AKI*) merupakan penurunan fungsi ginjal secara mendadak (dalam beberapa jam), yang meliputi cedera (kerusakan struktural) dan gangguan atau kehilangan fungsi ginjal.¹ Prevalensi AKI terjadi hingga 15% pada pasien rawat inap di Rumah Sakit dan sebagian besar terjadi pada pasien dalam kondisi kritis diperkirakan mencapai 60%. Sedangkan jumlah penderita AKI pada komunitas diluar rumah sakit biasanya sedikit dengan insidensi sebesar 4,3%.² Pemahaman yang lebih baik tentang interaksi yang kompleks mengenai mekanisme patofisiologis dan kegunaan biomarker akan mengarah pada strategi terapeutik secara dini untuk mencegah dan mengobati AKI atau menghambat perkembangannya menjadi CKD (*Chronic Kidney Disease*) serta penyakit ginjal stadium akhir (ESRD).^{3,4}

AKI pada tahap awal cenderung ringan, sehingga sulit didiagnosis hanya dengan pemeriksaan klinis saja. Kriteria diagnosis AKI oleh KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar serum kreatinin dan/atau penurunan urine output selama interval waktu tertentu.⁵ Namun serum kreatinin (SCr) merupakan pemeriksaan yang digunakan untuk kriteria diagnosis yang inadekuat dan belum bisa menjadi penanda yang sensitif dan spesifik untuk mencerminkan fungsi ginjal pada AKI karena dipengaruhi oleh banyak faktor renal dan non-renal dan kadarnya baru meningkat setelah adanya cedera ginjal yang signifikan sehingga dianggap terlambat.⁶ Serum kreatinin mempunyai spesifisitas yang kurang baik yang dapat menyebabkan

perubahan serum kreatinin tanpa adanya cedera nyata pada ginjal. Serum kreatinin memiliki sensitivitas yang buruk, ketika kadar serum kreatinin tidak berubah meskipun telah terjadi cedera tubulus akut karena adanya kompensasi peningkatan fungsi oleh nefron lain.⁷

Pemeriksaan laboratorium dengan biomarker yang baik akan dapat mengidentifikasi gangguan fungsi ginjal lebih dini sehingga mampu untuk mencegah progresivitas gangguan ginjal akut menjadi penyakit ginjal kronis maupun gagal ginjal stadium akhir. Biomarker yang dilepaskan ke dalam darah atau urin oleh ginjal yang cedera dianalogikan seperti troponin yang dilepaskan oleh sel miokard yang cedera setelah terjadinya iskemia atau infark miokard. Sehingga biomarker di ginjal merupakan penanda awal AKI yang lebih sensitif dan spesifik daripada serum kreatinin.⁸ Biomarker AKI yang diperiksa dari sampel urin dianggap sebagai suatu keterbatasan akibat sulitnya pengumpulan urin pada pasien AKI, oleh karena itu penggunaan biomarker endogen lebih disukai.⁹

AKI akan mengakibatkan dikeluarkannya protein berat molekul rendah kedalam sirkulasi. Biomarker AKI dari protein berat molekul rendah yang dapat digunakan diantaranya adalah serum L-FABP (*Liver type Fatty Acid Binding Protein*) dan BTP (*Beta Trace Protein*).¹⁰ Penelitian Zdziechowska mengatakan bahwa L-FABP (*Liver Fatty Acid Binding Protein*) adalah biomarker yang ditemukan untuk diagnosis dini kerusakan ginjal akut. Kerusakan ginjal akut yang disebabkan oleh pemberian kontras selama prosedur PCI, terjadi peningkatan signifikan dari ekskresi

L-FABP di serum yang ditunjukkan pada 1, 2 dan 14 jam setelah prosedur PCI pada pasien yang terjadi nefropati akibat kontras.¹¹ Connolly *et al* menyatakan bahwa L-FABP meningkat antara 4 sampai 24 jam pasca prosedur pemberian kontras (*Contrast Induced-AKI*).¹¹ Penelitian dari Yao Xu, dkk menunjukkan bahwa L-FABP adalah biomarker yang baik untuk prediksi awal cedera ginjal dan dalam menentukan diagnosis serta prognosisnya, dibandingkan dengan biomarker lainnya.¹²

BTP atau *beta trace protein* (sinonim *prostaglandin D sintase*) adalah protein berat molekul rendah yang berasal dari famili protein lipocalin dan juga dikenal sebagai *lipocalin-type prostaglandin (PG) D synthase (LPGDS)*. Dengan 168 asam amino, protein ini memiliki massa molekul antara 23 dan 29 kDa. BTP juga telah dilaporkan sebagai penanda potensial dalam mendeteksi gangguan fungsi ginjal.¹³ Sebagai protein berat molekul rendah menyebabkan BTP difiltrasi secara bebas di glomerulus dan terdapat di sirkulasi. Karakteristik tersebut memungkinkan penggunaan serum BTP sebagai marker filtrasi ginjal dan menggambarkan fungsi ginjal.¹⁴ Huber dan Risch merangkul keunggulan BTP sebagai penanda GFR yaitu lebih sensitif dari serum kreatinin; memiliki kinerja diagnostik yang mirip dengan Cystatin C; dan tidak dipengaruhi oleh kortikosteroid.¹⁵

Berbagai protein berat molekul rendah contohnya L-FABP dan BTP diduga mampu menggantikan kreatinin dengan lebih baik sebagai biomarker dalam menggambarkan adanya penurunan fungsi ginjal dan munculnya AKI.¹⁰ Akan tetapi, penelitian tentang L-FABP dan BTP sebagai penanda terjadinya AKI

masih terbatas. Hal ini menimbulkan ketertarikan peneliti untuk mengetahui tentang bagaimana kadar L-FABP dan BTP pada serum pasien sebelum dan saat terjadinya AKI.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain penelitian longitudinal, dimana variabel bebas dan tergantung diikuti dalam jangka waktu tertentu. Biomarker L-FABP, BTP dan kreatinin akan diukur sebelum dan setelah terjadi AKI. Subyek penelitian merupakan pasien terdiagnosis AKI yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, yang mana memiliki sampel serum sebelum dan sesudah ada peningkatan kreatinin meningkat $\geq 0,3$ dalam waktu 24-48 jam. Kriteria inklusi: berusia 18-60 tahun, pasien didiagnosis dengan AKI berupa peningkatan serum kreatinin $\geq 0,3$ mg/dL dalam waktu 48 jam, dengan kriteria eksklusi: pasien wanita dalam kondisi hamil, pasien dengan infark miokard akut atau heart failure, terdapat infeksi dan atau inflamasi, hipertensi yang tidak terkontrol. Penelitian akan dikerjakan setelah mendapatkan persetujuan dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Serum L-FABP dan BTP diperiksa pada sampel sebelum dan sesudah AKI dengan metode *one-stage* ELISA sandwich (Elabscience). Serum kreatinin diperiksa dengan metode enzimatis kolorimetri dengan alat ROCHE COBAS 501 atau COBAS 6000.

Data kategorik seperti jenis kelamin disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase. Data numerik diperiksa normalitas distribusinya dengan Uji Shapiro-Wilk. Uji beda data numerik sebelum dan sesudah AKI memakai uji T-berpasangan atau Wilcoxon. Analisis data dilakukan menggunakan SPSS 23.0, dengan nilai $p=0,05$.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 40 pasien dengan AKI, 23 laki-laki (57,5%), sisanya perempuan. Hasil uji Shapiro-Wilk menunjukkan distribusi data tidak normal. Data hasil penelitian dan hasil uji Wilcoxon tertuang pada Tabel 1.

PEMBAHASAN

Serum kreatinin memiliki keterbatasan sebagai penanda untuk deteksi dini AKI. Konsentrasi serum kreatinin tidak hanya tergantung pada ekskresi kreatinin urin tetapi juga pada tingkat produksi dan volume distribusi. Konsentrasi kreatinin serum tidak dapat secara akurat mencerminkan GFR dalam kondisi AKI yang tidak stabil. Peningkatan serum kreatinin 0,3 mg/dL sering tidak disaksikan sampai 48 hingga 72 jam setelah cedera awal terhadap ginjal. Selain itu, penyakit atau adanya gangguan ginjal yang nyata dapat disertai dengan perubahan kreatinin yang minimal atau tidak ada perubahan dalam kreatinin karena pada individu dengan fungsi ginjal normal mampu mengkompensasi kerusakan ginjal yang minimal dan kadar kreatinin dalam serum dapat dipengaruhi oleh banyak faktor nonrenal.¹⁶ Pemeriksaan laboratorium dengan biomarker yang baik akan dapat mengidentifikasi gangguan fungsi ginjal lebih dini. Protein berat molekul rendah yang terdeteksi di dalam serum pasien dengan cedera ginjal akut diperhitungkan sebagai biomarker terjadinya cedera ginjal akut. Biomarker cedera ginjal akut dari protein berat molekul rendah yang dapat digunakan diantaranya adalah serum *Liver type Fatty Acid Binding Protein* (L-FABP) dan *Beta Trace Protein* (BTP).

Pada penelitian ini, kami dapatkan kadar L-FABP serum sebelum dan saat AKI berbeda signifikan ($p<0,001$), yaitu kadarnya meningkat pada AKI. Hal ini sesuai dengan sebuah penelitian yang

menyatakan bahwa pada pasien post operasi jantung yang kemudian timbul AKI didapatkan peningkatan kadar serum L-FABP secara signifikan 12 jam pasca operasi, ketika dibandingkan dengan kadar serum L-FABP pasien sehat.¹⁷ Selain itu ada penelitian lain menggunakan serum NGAL dan L-FABP dikombinasi dengan Mehran risk score mampu mendeteksi atau menyingkirkan kemungkinan terjadinya AKI yang diinduksi kontras secara lebih dini daripada marker yang ada saat ini. Hal ini memungkinkan pemberian terapi yang lebih cepat serta menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien serta memfasilitasi pemulangan pasien yang aman dengan resiko terendah.¹⁸ L-FABP memfasilitasi metabolisme asam lemak melalui β -oksidasi dan menyebabkan ekskresi produk peroksidasi lipid, yang menghambat pelepasan faktor-faktor inflamasi dan menghambat kerusakan jaringan tubulointersisial. L-FABP termasuk antioksidan endogen yang efektif. Protein ini mempunyai berat molekul yang rendah, spesifisitas jaringan tinggi, jumlahnya banyak dalam jaringan dan laju dari pelepasan ke dalam aliran darah sehingga dapat berfungsi sebagai penanda spesifik kerusakan ginjal.¹⁹

Penelitian lain mengungkapkan bahwa L-FABP dapat meningkat pada penyakit kardiovaskular (contohnya coronary artery disease, myocardial ischemia, cerebrovascular disease atau peripheral artery disease) dan hipertensi yang tidak terkontrol.¹²

Pada penelitian ini kami dapatkan kadar BTP serum sebelum dan saat AKI berbeda signifikan ($p<0,001$), yang mana kadarnya meningkat pada AKI. Hal ini sesuai dengan sebuah penelitian yang menyatakan bahwa Peningkatan BTP serum berkaitan dengan tekanan darah, ekskresi BTP urin, dan kreatinin serum. Eguchi dkk menunjukkan bahwa BTP terdapat pada endokardium dan

Tabel 1. Perbedaan Kadar kreatinin, L-FABP, dan BTP Serum Sebelum dan Saat AKI.

	Sebelum AKI (n=40)	Saat AKI (n=40)	Nilai p
Kreatinin (mg/dL)	1,97 (1,36-2,77)	3,52 (2,53-4,91)	<0,001
L-FABP (ng/mL)	3775,48 (1614,11-5086,68)	5427,28 (4562,79-5765,14)	<0,001
BTP (mg/L)	456,36 (290,35-591,67)	518,38 (436,37-691,90)	<0,001

miokardium pada subjek normal dan pada lokasi stenotik pasien dengan angina stabil dan disekresikan ke dalam sirkulasi koroner.¹⁵ Penelitian lain menyatakan bahwa kadar serum BTP berkorelasi signifikan dengan kadar serum cystatin C, GFR dan microprotein urin.¹³ Pada tahun 2005, Huber dan Risch mengungkapkan kelebihan BTP sebagai penanda GFR yaitu lebih sensitif daripada serum kreatinin, memiliki kinerja diagnostik mirip dengan sistatin C dan tidak dipengaruhi oleh kortikosteroid.¹⁰

SIMPULAN

Kadar L-FABP dan BTP serum meningkat signifikan pada kondisi AKI. Kedua marker ini berpotensi untuk digunakan sebagai marker diagnosis AKI pada kondisi lebih dini.

KELAYAKAN ETIK

Penelitian ini telah memperoleh surat kelayakan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang Nomor: 400/182/K.3/302/2020

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan (*conflict of interest*) pada penelitian dan penulisan laporan penelitian ini.

PENDANAAN

Biaya penelitian dan pelaporan penelitian ditanggung oleh penulis.

KONTRIBUSI PENULIS

Penulis memiliki tanggung jawab dan peran yang merata dalam pembuatan dan penulisan laporan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alpern R, Caplan M, Moe O, eds. *Seldin and Giebisch's The Kidney*. 5th ed. Elsevier Inc.; 2013. doi:10.1016/B978-0-12-381462-3.00075-6.
- Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):ITC66-ITC80. doi:10.7326/AITC201711070
- Dobrek L, Thor P. Novel biomarkers of acute kidney injury and chronic kidney disease. *Polish Ann Med*. Published online 2016:1-8. doi:10.1016/j.poa.2016.10.002
- Puspitawati I, Jufan AY, Cahyaningrum V, Dewi CT, Chasanah I, Triyono T. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an initial biomarker of acute kidney injury (AKI) in an intensive care unit (ICU) patients: a preliminary study. *Bali Med J*. 2019;8(2 SE-ORIGINAL ARTICLE):390-393. doi:10.15562/bmj.v8i2.1458
- Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(2):85-98.
- Endre H, Pickering JW. Biomarkers and creatinine in AKI: the trough of disillusionment or the slope of enlightenment? *Kidney Int*. 2016;84(2013):644-647. doi:10.1038/ki.2013.168
- Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre J V. Imperfect Gold Standards for Kidney Injury Biomarker Evaluation. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):13-21. doi:10.1681/ASN.2010111124
- Edelstein CL. *Biomarkers in Acute Kidney Injury*. Second Ed. Elsevier Inc.; 2017. doi:10.1016/B978-0-12-803014-1/00006-6
- White CA, Ghazan-shahi S, Adams MA. β -Trace Protein: A Marker of GFR and Other Biological Pathways. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(1):131-146. doi:10.1053/j.ajkd.2014.06.038
- Diagn JMB, El-aarag B, Abdu-allah AM, Abo-alfa MA, El I, El T. Serum Beta-Trace Protein and Cystatin C as Biomarkers for Renal Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Mol Biomark Diagn*. 2018;9(4):9-12. doi:10.4172/2155-9929.1000399
- Zdziechowska M, Gluba A, Adam B, Beata RP, Michał F. Serum NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP: New biomarkers in the diagnostics of acute kidney injury (AKI) following invasive cardiology procedures. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(11):2135-2143. doi:10.1007/s11255-020-02530-x
- Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2015;445:85-90. doi:10.1016/j.cca.2015.03.017
- Solichova P, Novackova L, Ochmanova R, Stejskal D. Assessment of serum β -Trace Protein (BTP) measurement in the prediction of glomerular filtration rate. Comparison with serum Cystatin C. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2006;150(1):83-84.
- Wajda J, Dumnicka P, Sporek M, et al. Does Beta-Trace Protein (BTP) Outperform Cystatin C as a Diagnostic Marker of Acute Kidney Injury Complicating the Early Phase of Acute Pancreatitis? *J Clin Med*. 2020;9(1):1-14.
- Chakraborty D, Akbari A, Knoll GA, et al. Serum BTP concentrations are not affected by hepatic dysfunction. *BMC Nephrol*. 2018;19:1-6.
- Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(9):1008-1016. doi:10.1038/sj.ki.5002729
- Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2008;(c):465-472. doi:10.1038/sj.ki.5002721
- Connolly M, Kinnin M, Mceneaney D, et al. Prediction of contrast induced acute kidney injury using novel biomarkers following contrast coronary angiography. *QJM*. 2018;111(2):103-110. doi:10.1093/qjmed/hcx201
- Lipiec K, Adamczyk P, Świętochowska E, Ziara K, Szczepańska M. L-FABP and IL-6 as markers of chronic kidney damage in children after hemolytic uremic syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(7):955-962. doi:10.17219/acem/70567



This work is licensed under a Creative Commons Attribution