

## Peran Terapi Farmakologi dan Non-Farmakologi dalam Pengelolaan *Dry Eye Disease*

Grety Thessalonica Sitanggang<sup>1</sup>, Rani Himayani<sup>2</sup>, Rekha Nova Iyos<sup>3</sup>, Hanna Mutiara<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>4</sup>Bagian Parasitologi, Program Studi Pendidikan Dokter,  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### Abstrak

*Dry Eye Disease* (DED) merupakan gangguan multifaktorial pada permukaan mata yang disebabkan oleh ketidakseimbangan sistem air mata, inflamasi, dan kerusakan jaringan. Kondisi ini dapat menimbulkan ketidaknyamanan, gangguan penglihatan, serta menurunkan kualitas hidup penderitanya. Tingginya angka kejadian DED di Asia, yang mencapai 93,2%, jauh melampaui Eropa dan Amerika Utara (7,8%), sementara di Indonesia prevalensinya mencapai 27,5%. Hal ini menunjukkan perlunya strategi penanganan yang lebih efektif dan menyeluruh. Terdapat berbagai tantangan dalam pengelolaan DED, seperti variabilitas gejala antar individu yang menyulitkan diagnosis dan terapi, keterbatasan air mata buatan yang hanya memberikan efek sementara tanpa mengatasi akar masalah, serta rendahnya tingkat kepatuhan pasien terhadap terapi jangka panjang. Pendekatan komprehensif diperlukan untuk mengatasi DED secara optimal, dengan mengintegrasikan terapi farmakologi dan non-farmakologi guna meredakan gejala sekaligus menargetkan mekanisme patologis yang mendasarinya. Terapi farmakologi mencakup penggunaan air mata buatan, antiinflamasi seperti kortikosteroid, siklosporin, dan lifitegrast, diquafosol tetrasodium, serta pilokarpin oral untuk meningkatkan produksi air mata. Sementara terapi non-farmakologi mencakup sumbat pungtum lakrimal, terapi cahaya pulsasi intensif (IPL), perubahan gaya hidup, serta suplementasi vitamin D dan omega-3. Kombinasi kedua terapi ini terbukti lebih efektif dalam memulihkan homeostasis permukaan mata dibandingkan terapi tunggal. Air mata buatan tetap menjadi terapi pertama yang paling umum digunakan untuk pasien DED ringan hingga sedang. Dengan memahami dan menerapkan pendekatan holistik ini secara optimal, diharapkan pengelolaan DED dapat lebih efektif dalam meningkatkan kualitas hidup pasien serta mencegah komplikasi lebih lanjut.

**Kata Kunci:** *Dry eye disease*, pengelolaan komprehensif, terapi farmakologi, terapi non-farmakologi

## The Role of Pharmacological and Non-Pharmacological Therapies in the Management of Dry Eye Disease

### Abstract

Dry Eye Disease (DED) is a multifactorial disorder of the ocular surface caused by an imbalance in the tear system, inflammation, and tissue damage. This condition can lead to discomfort, visual disturbances, and a decline in patients' quality of life. The prevalence of DED in Asia reaches 93.2%, significantly higher than in Europe and North America (7.8%), while in Indonesia, it stands at 27.5%. This highlights the need for more effective and comprehensive management strategies. Managing DED presents several challenges, including variability in symptoms among individuals, which complicates diagnosis and treatment, the limitations of artificial tears that provide only temporary relief without addressing the underlying causes, and low patient adherence to long-term therapy. A comprehensive approach is essential for optimal DED management, integrating both pharmacological and non-pharmacological therapies to alleviate symptoms while targeting the underlying pathological mechanisms. Pharmacological therapy includes artificial tears, anti-inflammatory agents such as corticosteroids, cyclosporine, and lifitegrast, as well as diquafosol tetrasodium and oral pilocarpine to enhance tear production. Meanwhile, non-pharmacological therapy involves punctal plugs, intense pulsed light (IPL) therapy, lifestyle modifications, and supplementation with vitamin D and omega-3. The combination of these therapies has proven to be more effective in restoring ocular surface homeostasis compared to monotherapy. Artificial tears remain the first-line treatment, particularly for patients with mild to moderate DED. By understanding and implementing this holistic approach optimally, DED management can be improved, enhancing patients' quality of life and preventing further complications.

**Keywords:** Comprehensive management, dry eye disease, inflammation, non-pharmacological therapy, pharmacological therapy.

Korespondensi: Grety Thessalonica Sitanggang, alamat Jl. Prof. Ir. Sumantri Brojonegoro, Gedong Meneng, Bandar Lampung, hp 081285676350, e-mail: gretysitanggang00@gmail.com

## Pendahuluan

Penyakit mata kering atau *dry eye disease* (DED) merupakan gangguan yang seringkali terjadi pada lapisan air mata dan ditandai dengan peningkatan osmolaritas air mata yang berakibat pada kerusakan permukaan mata di area interpalpebral serta menimbulkan rasa tidak nyaman pada mata.<sup>1</sup> Angka kejadian DED di Asia mencapai 93,2%, jauh lebih tinggi dibandingkan dengan Eropa dan Amerika Utara, yakni 7,8%. Tingginya kasus DED juga terjadi di Indonesia, di mana prevalensinya mencapai 27,5% berdasarkan penelitian yang melibatkan 1.058 sampel dengan rentang usia  $\geq 21$  tahun. Tingginya angka kejadian DED mencerminkan pentingnya penanganan yang efektif dalam menatalaksana kasus penyakit ini.<sup>2,3</sup>

Tingginya prevalensi DED di Asia, khususnya di Indonesia, menjadi sebuah urgensi karena dampaknya yang menyebabkan ketidaknyamanan pada mata hingga memengaruhi kualitas hidup pasien. Gejala yang muncul sering kali berupa rasa kering, gatal, atau perih pada mata, yang pada kondisi berat dapat menyebabkan gangguan penglihatan. Tujuan utama pengelolaan DED adalah tidak hanya mengurangi gejala, tetapi juga menjaga integritas permukaan mata dan memperbaiki fungsi lapisan air mata, sehingga dapat mencegah komplikasi jangka panjang.<sup>4,5</sup>

Faktor risiko dari *dry eye disease* mencakup usia lanjut, paparan lingkungan, penggunaan lensa kontak, dan penggunaan perangkat digital secara berlebihan. Mata kering juga dapat terjadi sebagai akibat dari penyakit autoimun seperti sindrom Sjögren, diabetes mellitus, atau efek samping dari obat-obatan tertentu, seperti antihistamin dan antidepresan. Kompleksitas faktor risiko ini menunjukkan perlunya pendekatan komprehensif dalam manajemen DED.<sup>6</sup>

Terapi untuk DED telah berkembang pesat dalam beberapa dekade terakhir, yakni dengan mengombinasikan terapi farmakologi dan non-farmakologi. Terapi farmakologi, seperti pemberian air mata buatan atau obat antiinflamasi, bertujuan untuk mengurangi peradangan dan memperbaiki pelumasan mata, sedangkan pendekatan non-farmakologi melibatkan pengendalian faktor lingkungan, penggunaan teknologi, serta modifikasi gaya hidup untuk mendukung pengobatan

farmakologis. Kombinasi kedua pendekatan ini telah terbukti efektif dalam memberikan hasil terapi yang optimal.

Air mata buatan tetap menjadi terapi lini pertama yang paling umum digunakan untuk pasien dengan DED ringan hingga sedang karena efektivitasnya dalam memberikan kelembapan instan pada mata. Namun, pada pasien dengan kondisi yang lebih berat atau yang tidak memberikan respons terhadap terapi awal, kombinasi antara diquafosol, siklosporin, dan intervensi non-medikamentosa seperti pemasangan sumbat pungtum lakrimal sering kali memberikan hasil yang lebih optimal. Meskipun artificial tears dapat membantu meredakan gejala, penggunaannya hanya bersifat sementara dan tidak mengatasi penyebab utama DED, sehingga diperlukan terapi jangka panjang yang lebih efektif.

Keberhasilan terapi DED juga bergantung pada tingkat kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan secara rutin, tetapi banyak pasien mengalami kesulitan dalam mempertahankan regimen terapi jangka panjang yang pada akhirnya dapat memengaruhi efektivitas pengobatan secara keseluruhan. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan yang lebih komprehensif berupa pemilihan terapi yang tepat dan edukasi pasien mengenai pentingnya kepatuhan terhadap terapi. Pengelolaan DED memerlukan strategi yang holistik dengan mengintegrasikan terapi farmakologi dan non-farmakologi untuk mengatasi gejala sekaligus menangani penyebab yang mendasari. Edukasi pasien mengenai faktor risiko dan pentingnya perawatan dini menjadi bagian penting dalam meningkatkan efektivitas pengobatan. Dengan pendekatan yang komprehensif, diharapkan kualitas hidup pasien dapat ditingkatkan dan risiko komplikasi lebih lanjut dapat dicegah.

## Isi

Penyakit mata *dry eye disease* (DED) adalah suatu kondisi multifaktorial pada permukaan mata yang ditandai dengan hilangnya homeostasis lapisan air mata, disertai dengan gejala-gejala seperti ketidaknyamanan mata, gangguan penglihatan, dan ketidakstabilan lapisan air mata. Hal ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor etiologi, seperti karena peradangan, hiperosmolaritas, dan kelainan neurosensori yang semuanya

berkontribusi pada siklus patologis penyakit ini, sehingga dibutuhkan langkah penanganan untuk mengelola DED.<sup>7</sup>

Pengelolaan DED dapat dibagi menjadi dua terapi, yakni penanganan secara farmakologi dan non-farmakologi. Terapi farmakologi melibatkan penggunaan obat-obatan untuk mengatasi gejala dan memperbaiki penyebab mendasar dari DED. Terapi yang umum digunakan adalah tetes mata artifisial, obat anti-inflamasi, diquafosol tetrasodium, dan pilokarpin oral.<sup>7</sup>

Tetes mata artifisial umumnya digunakan untuk mengelola DED dan sering kali menjadi pilihan pengobatan lini pertama bagi DED ringan hingga sedang karena kemudahan penggunaan, ketersediaan dalam berbagai formulasi, serta profil risikonya yang rendah. Sebagian besar formulasi tetes mata buatan terbukti efektif dalam mengurangi gejala dan tanda-tanda DED. Air mata buatan dapat memberikan pelumasan mata, tetapi tidak memberikan solusi yang mampu mengatasi peradangan yang mendasari DED.<sup>8,9</sup>

Pada DED dengan inflamasi ringan hingga sedang, *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) seperti ketorolak, pranoprofen, dan diklofenak digunakan untuk menghambat enzim *Cyclooxygenase* (COX), yang menurunkan produksi prostaglandin sebagai mediator inflamasi utama. Pada inflamasi berat, glukokortikoid (metilprednisolon, deksametason, fluorometholone, dan loteprednol) bekerja lebih cepat dengan menekan jalur *Nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B), sehingga mengurangi sitokin pro-inflamasi seperti Interleukin-1 (IL-1) dan *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ). Penggunaan glukokortikoid jangka panjang harus dibatasi karena risiko efek samping seperti peningkatan tekanan intraokular dan katarak. Pada kondisi kompleks, imunosupresan seperti siklosporin A, tacrolimus, dan voklosporin diperlukan untuk mengontrol respons imun berlebihan. Siklosporin A menghambat aktivasi sel *T helper 1* (Th1) dan menekan sitokin inflamasi, sementara tacrolimus memiliki efek anti-inflamasi yang lebih kuat. Voklosporin membantu menjaga stabilitas lapisan air mata dengan mengurangi kehilangan sel goblet dan mengendalikan inflamasi kronis. Pendekatan ini secara patofisiologi berfokus pada memutus siklus

inflamasi yang memperburuk instabilitas lapisan air mata dan kerusakan permukaan mata. Obat anti-inflamasi lain yang dapat digunakan adalah lifitegrast. Lifitegrast adalah antagonis integrin yang bekerja dengan menghambat interaksi antara LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen 1*) dan ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*), yang berperan dalam aktivasi dan rekrutmen sel T serta pelepasan mediator inflamasi yang berperan dalam siklus DED.<sup>10,11,12</sup>

Obat diquafosol tetrasodium juga berperan dalam terapi DED. Obat ini bekerja dengan mengaktifkan reseptor P2Y2, yang berperan penting dalam proses sinyal bahaya, produksi air mata, pelepasan mukin, dan penyembuhan luka epitel. Aktivasi reseptor ini mendorong peningkatan sekresi cairan, mukin, dan lipid, yang secara keseluruhan membantu menjaga hidrasi permukaan mata. Penelitian menunjukkan bahwa diquafosol memperbaiki gejala objektif seperti menurunnya *tear film breakup time* (TBUT) dan gejala subjektif seperti rasa kering, nyeri, dan sensasi benda asing. Diquafosol juga dapat meningkatkan skor Schirmer dan densitas sel goblet konjungtiva.<sup>13,14</sup>

Pilokarpin oral merupakan terapi efektif untuk DED, khususnya pada pasien sindrom Sjögren, di mana gangguan autoimun ini menyebabkan kekeringan pada mata dan mulut akibat disfungsi kelenjar eksokrin. Sebagai agen kolinergik, pilokarpin merangsang sekresi air mata melalui aktivasi reseptor muskarinik. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian pilokarpin oral dosis harian 20 mg selama 10 minggu mampu secara signifikan mengurangi gejala DED, meningkatkan stabilitas dan volume air mata, serta memperbaiki struktur lapisan air mata. Meski demikian, terapi ini dikaitkan dengan efek samping di mana dilaporkan pasien mengalami keringat berlebih sebagai keluhan paling umum (67,74%). Meskipun tingginya kejadian efek samping pada obat ini, pilokarpin terbukti meningkatkan kualitas hidup pasien dengan memperbaiki gejala dan kondisi lapisan air mata, terutama jika dikombinasikan dengan terapi lain untuk hasil yang lebih optimal, dengan pengawasan medis yang memadai.<sup>15</sup>

Selain terapi farmakologis, pengelolaan DED juga melibatkan pendekatan non-farmakologis yang bertujuan untuk

memperbaiki kondisi permukaan mata dan mengurangi gejala secara lebih menyeluruh, tanpa menyebabkan efek samping akibat penggunaan obat jangka panjang. Terapi non-farmakologi dalam pengelolaan DED dapat menggunakan sumbat pungtum lakrimal, *intense pulsed light* (IPL), lensa kontak silikon hidrogel, serta modifikasi gaya hidup.

Sumbat pungtum lakrimal atau *punctal plugs* merupakan terapi efektif untuk pasien dengan DED yang disebabkan oleh defisiensi air mata, terutama pada kasus yang tidak membaik dengan pengobatan topikal. Alat ini bekerja dengan mengurangi drainase air mata, sehingga mempertahankan air mata alami lebih lama di permukaan mata dan membantu mengurangi gejala DED serta frekuensi penggunaan tetes mata buatan. Terdapat dua jenis utama sumbat pungtum lakrimal berdasarkan materialnya, yaitu *nonabsorbable* (berbahan silikon) yang tahan lama namun reversibel, dan *absorbable* (dari polimer sintetik) yang digunakan untuk oklusi sementara. Sumbat pungtum lakrimal juga efektif pada kondisi lain seperti sindrom Sjögren, gejala mata kering pasca operasi refraktif, keratitis filamen, keratokonjungtivitis limbus superior, dan ketidaknyamanan akibat penggunaan lensa kontak.<sup>16</sup>

Terapi lain, yakni *Intense Pulsed Light* (IPL) berperan dalam mengatasi mata kering akibat disfungsi kelenjar meibomian dengan memancarkan cahaya spektrum luas untuk menargetkan pembuluh darah abnormal dan peradangan tanpa merusak jaringan sekitar. Terapi ini dapat mengurangi peradangan, meningkatkan stabilitas lapisan air mata, memperbaiki fungsi kelenjar meibomian, dan meningkatkan kualitas air mata sehingga membantu meringankan gejala dan memperbaiki kondisi mata kering.<sup>17</sup>

Lensa kontak silikon hidrogel atau *Bandage Contact Lenses* (BCLs) terbuat dari silikon hidrogel. Silikon hidrogel memiliki transmisi oksigen lebih tinggi dan modulus elastisitas lebih besar dibandingkan dengan hidrogel konvensional, sehingga dapat membantu pemulihan luka kornea serta meningkatkan kenyamanan pada penggunaannya. Lensa kontak silikon hidrogel juga dapat menstabilkan lapisan air mata, mendukung penyembuhan kornea, dan memulihkan

pergantian sel yang normal, sehingga dapat berkontribusi dalam penanganan DED.<sup>18</sup>

Modifikasi gaya hidup dapat membantu mencegah dan mengelola DED. Pola makan sehat dengan suplementasi vitamin D 2000 IU per hari dan omega-3 (EPA 1000 mg dan DHA 500 mg) terbukti meningkatkan stabilitas lapisan air mata dan mengurangi peradangan. Aktivitas fisik teratur, terutama olahraga aerobik, juga dapat memperbaiki sirkulasi darah ke jaringan mata, meningkatkan produksi air mata, dan mengurangi gejala DED. Olahraga juga berkontribusi pada kesehatan mental, yang secara tidak langsung membantu mengurangi gejala akibat DED. Risiko DED dan gejala yang ada dapat dikelola lebih baik dengan modifikasi gaya hidup. Hal ini didukung oleh penelitian oleh Kawashima *et al.* (2018) mengevaluasi dampak intervensi gaya hidup selama dua bulan terhadap DED pada pekerja kantoran di Jepang. Sebanyak 41 partisipan dengan diagnosis DED diacak ke dalam dua kelompok: kelompok intervensi (n=22) dan kontrol (n=19). Intervensi melibatkan modifikasi pola makan, peningkatan aktivitas fisik, dan dorongan berpikir positif. Hasilnya menunjukkan jumlah diagnosis DED menurun di kelompok intervensi (dari empat menjadi nol), sementara kelompok kontrol tidak menunjukkan perubahan signifikan.<sup>19,20</sup>

## Ringkasan

Penyakit mata kering atau *dry eye disease* (DED) adalah gangguan multifaktorial pada permukaan mata yang ditandai dengan hilangnya stabilitas lapisan air mata, menyebabkan ketidaknyamanan, gangguan penglihatan, dan kerusakan permukaan mata. Kondisi ini sering disebabkan oleh peradangan, hiperosmolaritas, atau kelainan neurosensori, dengan faktor risiko seperti usia lanjut, paparan lingkungan, penggunaan perangkat digital berlebihan, dan penyakit sistemik seperti diabetes serta sindrom Sjögren. Prevalensi DED yang tinggi, terutama di Asia, menunjukkan perlunya pengelolaan yang efektif untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

Penanganan DED melibatkan terapi farmakologi dan non-farmakologi. Terapi farmakologi mencakup penggunaan tetes mata artifisial, anti-inflamasi (NSAID, glukokortikoid), imunosupresan (siklosporin A, tacrolimus), diquafosol tetrasodium, dan pilokarpin oral.

Terapi ini efektif meredakan gejala dan mengatasi penyebab mendasar, meskipun harus diawasi untuk mencegah efek samping jangka panjang. Pendekatan non-farmakologi meliputi sumbat pungtum lakrimal, lensa kontak silikon hidrogel, terapi *Intense Pulsed Light* (IPL) untuk meningkatkan fungsi kelenjar meibomian, serta modifikasi gaya hidup seperti olahraga teratur, pola makan sehat, dan suplementasi vitamin D serta omega-3. Kombinasi kedua pendekatan ini terbukti memberikan hasil optimal. Studi menunjukkan bahwa intervensi gaya hidup dapat menurunkan gejala DED secara signifikan.

### Simpulan

Pengelolaan penyakit mata kering membutuhkan pendekatan holistik yang mencakup terapi farmakologi dan non-farmakologi. Terapi farmakologi dapat berperan dalam mengatasi gejala dan memutus siklus inflamasi, sedangkan terapi non-farmakologi memberikan manfaat tambahan dengan meningkatkan stabilitas lapisan air mata dan memperbaiki kesehatan secara keseluruhan. Kombinasi kedua pendekatan ini menjadi strategi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan DED.

### Daftar Pustaka

1. Elvira W. Penyakit mata kering. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2018;45(3):192–6.
2. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, et al. Defining dry eye from a clinical perspective. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1–24.
3. Rajagukguk C, Santoso AS, Basoeki S. Pengaruh kemoterapi terhadap sindroma mata kering menggunakan tes ferning okuler. *Maj Kedokt FKUB*. 2016;3(2).
4. Jogi R. *Basic ophthalmology*. 4th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2009.
5. Laudita L, Jessica MV, Lina KD, Anugrahsari S. Tatalaksana terkini pada mata kering akibat pengaruh obat-obatan. *J Med Scientiae*. 2023;2(1):66–73.
6. Zemanová M. Dry eyes disease: a review. *Cesk Slov Oftalmol*. 2020;77(3):107–19.
7. Craig J, Nichols K, Akpek E, Caffery B, Dua H, Joo C, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):276–83.
8. Rolando M, Barabino S. Dry eye disease: what is the role of vitamin D? *Int J Mol Sci*. 2023;24(2).
9. Semp DA, Beeson D, Sheppard AL, Dutta D, Wolffsohn JS. Artificial tears: a systematic review. *Clin Optom (Auckl)*. 2023;15:9–27.
10. Ling J, Chan BCL, Tsang MSM, Gao X, Leung PC, Lam CWK, et al. Current advances in mechanisms and treatment of dry eye disease: toward anti-inflammatory and immunomodulatory therapy and traditional Chinese medicine. *Front Med*. 2022.
11. Abidi A, Shukla P, Ahmad A. Lifitegrast: a novel drug for treatment of dry eye disease. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016;7(4):194–8.
12. Haber SL, Benson V, Buckway CJ, Gonzales JM, Romanet D, Scholes B. Lifitegrast: a novel drug for patients with dry eye disease. *Ther Adv Ophthalmol*. 2019;11:1–8.
13. Iskandar F. Diquafosol tetrasodium: tatalaksana terkini untuk dry eye disease (DED)? *Cermin Dunia Kedokteran*. 2020;47(7).
14. Lau OCF, Samarawickrama C, Skalicky SE. P2Y2 receptor agonists for the treatment of dry eye disease: a review. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:327–34.
15. Felberg S, Dantas PEC, Sato EH. Oral pilocarpine for the treatment of dry eye in patients with Sjögren's syndrome. *Arq Bras Oftalmol*. 2022;85(3):269–76.
16. Song JS, Woo IH, Eom Y, Kim HM. Five misconceptions related to punctal plugs in dry eye management. *Eye Contact Lens*. 2018;37(11).
17. Pac CP, Sánchez-González JM, Rocha-de-Lossada C, Mercea N, Ferrari F, Preda MA, et al. Intense pulsed light therapy for dry eye disease: analyzing temporal changes in tear film stability and ocular surface between IPL sessions. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(11).
18. Chen D, Xu D, Wu X, Wang J, Sheng S, Yu X, et al. The efficacy of bandage contact lens in relieving the aggravation of dry eye disease after complicated cataract or/and IOL surgery. *BMC Ophthalmol*. 2024;24(1).

19. Dyrek M, Partyka A, Małachowski A, Malinowski P, Błaszczak E, Kopczyńska U, et al. Dry eye disease – how our lifestyle choices can affect the disease. *J Educ Health Sport*. 2024.
20. Kawashima M, Sano K, Takechi S, Tsubota K. Impact of lifestyle intervention on dry eye disease in office workers: a randomized controlled trial. *J Occup Health*. 2018;60(4):281–8.