

# Korelasi Kadar Serum Nitric Oxide dengan Tipe dan Derajat Keparahan Psoriasis

Fiska Rosita, Bobby Febrianto, Ambar Aliwardani, Putti Fatiharani, Wibisono Nugraha, Muhammad Eko Irawanto, Nurrachmat Mulianto

Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi, Surakarta  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

## ABSTRAK

Psoriasis adalah gangguan kronis yang dimediasi sistem imun dengan kecenderungan poligenik. Nitric oxide (NO) telah dianggap sebagai faktor penting dalam patogenesis psoriasis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar serum NO dengan tipe dan derajat keparahan psoriasis. Penelitian ini menggunakan metode potong lintang dengan subjek penelitian pasien psoriasis pada periode Mei-September 2018. Pengukuran perbedaan rata-rata kadar serum NO kelompok pasien dan kontrol dianalisis menggunakan t-test. Uji korelasi Spearman digunakan untuk melihat korelasi kadar serum NO dengan berbagai tipe dan derajat keparahan psoriasis yang dinilai dengan skor Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar serum NO pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok pasien psoriasis ( $p=0,037$ ). Pasien dengan psoriasis pustular generalisata memiliki rerata kadar NO tertinggi ( $59,07 \mu\text{mol/l}$ ). Tidak terdapat korelasi antara kadar serum NO dengan derajat keparahan ( $r=0,008$ ,  $p=0,971$ ) dan jenis psoriasis ( $r=-0,157$ ,  $p=0,486$ ). Tingkat NO yang meningkat pada psoriasis merupakan indikator bahwa stres oksidatif memainkan peran penting dalam etiopatogenesis psoriasis.

**Kata kunci:** nitric oxide, PASI, psoriasis

## ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, immune-mediated disorder that results from a polygenic predisposition. Nitric oxide (NO) has been considered as important factors in the pathogenesis of psoriasis. This study aims to determine the correlation of serum NO levels with the type and severity of psoriasis. This cross-sectional study was conducted from May to September 2018. Difference in the average of serum NO levels in psoriasis patients with control groups is analyzed using t-test. The Spearman correlation test was used to see the correlation of serum NO levels with type and severity of psoriasis measured by Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score. There was significant difference between serum NO level in the control group compared to the group of psoriasis patients ( $p=0.037$ ). Patient with generalized pustular psoriasis has the highest mean of NO level ( $59.07 \mu\text{mol/L}$ ). There was no significant correlation between serum NO level with type ( $r=0.008$ ,  $p=0.9710$  and severity ( $r=0.157$ ,  $p=0.486$ ) of psoriasis. Nitric oxide levels are elevated in psoriasis patients, which indicate that oxidative stress plays an important role in the etiopathogenesis of psoriasis.

**Keywords:** nitric oxide, PASI, psoriasis

## PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kronis dengan karakteristik berupa gangguan pertumbuhan, diferensiasi epidermis disertai adanya gangguan biokimia, imunologi dan pembuluh darah dengan etiologi yang belum diketahui dengan pasti. Diperkirakan sebanyak 20-30% kasus psoriasis akan berkembang menjadi artritis psoriatika dan mengalami peningkatan risiko terjadinya sindrom metabolik serta penyakit kardiovaskular.<sup>1,2</sup>

World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa diperkirakan terdapat 2,3-3,21 kasus psoriasis per 1000 orang per tahun pada tahun 2001 dan 2005. Sebuah studi di Amerika Serikat memperkirakan insiden psoriasis pada ras Kaukasian dan ras kulit hitam sebesar 1,4-19%.<sup>3</sup> Data nasional prevalensi psoriasis di Indonesia menunjukkan angka yang berbeda pada tiap pusat rujukan atau belum diketahui secara pasti. Di RSUD Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, insidensi psoriasis mencapai 2,6% pada tahun 1997-2001, sedangkan di RS Dr. Kariadi prevalensi psoriasis mencapai 1,4% pada tahun 2007-2011.<sup>4,5</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Wirawan, dkk. melaporkan angka prevalensi psoriasis mencapai 4,5% di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.<sup>6</sup>

Manifestasi klinis psoriasis adalah plak eritematosa berbatas tegas disertai dengan skuama berwarna putih perak. Gambaran histologi psoriasis ditandai dengan adanya hiperkeratosis, parakeratosis, akantosis epidermis, dilatasi pembuluh darah dan infiltrasi sel limfosit.<sup>1</sup> Terdapat beberapa tipe psoriasis yaitu psoriasis plak, guttata, pustular, *inverse*, dan *erythrodermic*. Tanda klinis yang paling dikenali adalah tanda Auspitz, namun tanda ini tidak sensitif dan tidak spesifik untuk psoriasis.<sup>7</sup> Pengukuran derajat keparahan psoriasis dapat dilakukan dengan menggunakan sistem *scoring* menggunakan berbagai macam tipe *scoring*, namun yang paling sering digunakan adalah penilaian *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI).<sup>8</sup>

*Nitric oxide* (NO) merupakan molekul kimia reaktif yang disintesis dari *L-arginine* dengan bantuan *NO synthase* (NOS) yang dihasilkan oleh banyak sel termasuk fibroblas dan sel endotel.<sup>9,10</sup> Terdapat dua jenis enzim NOS yaitu *constitutive nitric oxide synthase* (cNOS) yang bersifat tidak stabil pada pemanasan dan disintesis pada sel endotel dan neuron, serta *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yang ditemukan pada leukosit, makrofag, dan sel-sel mesangial. Sejumlah kecil NO yang diproduksi oleh cNOS pada endotel berperan pada relaksasi otot polos yang berdekatan dan mencegah adhesi trombosit dan leukosit pada endotel sehingga memberikan efek antiinflamasi, namun apabila NO dihasilkan dalam jumlah besar dapat berpotensi merusak jaringan dan mengganggu respons imun.<sup>11</sup> *Nitric oxide* merupakan faktor penting dalam patogenesis psoriasis yang berperan sebagai regulator penting untuk pertumbuhan dan diferensiasi keratinosit serta sebagai molekul persinyalan multifungsi.<sup>8</sup> Peran NO dalam vasodilatasi pembuluh darah dermis dan peningkatan aliran darah sebagai salah satu karakteristik psoriasis masih belum diketahui dikarenakan keterbatasan data.<sup>9</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar serum NO dengan tipe dan tingkat keparahan psoriasis.

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional* dengan subjek penelitian pasien dengan diagnosis psoriasis pada periode Mei-September 2018 di Poliklinik Kesehatan Kulit dan Kelamin RS Dr. Moewardi Surakarta. Kriteria inklusi yaitu pasien berusia lebih dari 18 tahun dan bersedia ikut dalam penelitian, mengisi data, menandatangani *informed consent*, bebas dari terapi topikal selama 4 minggu dan terapi sistemik selama 6 minggu sebelum penelitian. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah pasien dengan terapi sistemik lainnya, pasien dengan riwayat penggunaan obat yang fotosensitif dan pasien dengan kondisi immunosupresif. Derajat keparahan psoriasis diukur berdasarkan skor PASI dengan menggunakan kalkulator PASI *training* ([www.pasitraining.com](http://www.pasitraining.com)) yang tersedia di internet, untuk mempermudah perhitungan. Berdasarkan skor PASI, derajat keparahan psoriasis diklasifikasikan menjadi psoriasis ringan (skor PASI <7), psoriasis sedang (skor PASI 10-20), dan psoriasis berat (skor PASI >20). Pemeriksaan serum NO dari subjek dan kelompok kontrol diambil menggunakan metode Griess di laboratorium terstandarisasi dengan distribusi yang hampir homogen.

Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan menggunakan *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 19. Pengukuran perbedaan rata-rata kadar serum NO pada kelompok pasien psoriasis dengan kelompok kontrol dilakukan menggunakan *t-test*. Uji korelasi Spearman digunakan untuk melihat hubungan kadar serum NO dengan tipe psoriasis dan skor PASI dengan nilai signifikansi  $p < 0,05$ .

## HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 22 pasien dengan psoriasis, 19 laki-laki (86,36%) dan 3 perempuan (13,63%) dengan rentang usia antara 18-81 tahun. Pada kelompok kontrol didapatkan 7 laki-laki (31,80%) dan 15 perempuan (68,20%) dengan rentang usia 19-61 tahun. Distribusi pasien psoriasis dan kelompok kontrol terbanyak pada rentang usia 41-50 tahun, yaitu sebanyak 8 orang (36,36%) pada kelompok pasien dan 7 orang (31,81%) pada kelompok kontrol. Rata-rata kadar serum NO pada kelompok pasien psoriasis dan kelompok kontrol ditunjukkan pada **tabel 1**. Terdapat perbedaan yang signifikan antara rata-rata kadar serum NO kelompok pasien dan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ), di mana nilai rata-rata pada kelompok pasien adalah sebesar 46,80  $\mu\text{mol/l}$ , sementara pada kelompok kontrol adalah sebesar 36,36  $\mu\text{mol/l}$ .

Tabel 1. Karakteristik pasien psoriasis dan kelompok kontrol

	Pasien psoriasis (%) n=22	Kelompok kontrol (%) n=22	p
<b>Jenis kelamin</b>			
Laki-laki	19 (86,36%)	15 (68,20%)	
Perempuan	3 (13,64%)	7 (31,80%)	
<b>Usia (tahun)</b>			
<20	1 (4,54%)	1 (4,54%)	
21-30	1 (4,54%)	4 (18,18%)	
30-40	2 (9,09%)	6 (27,27%)	
41-50	8 (36,36%)	7 (31,63%)	
51-60	5 (22,72%)	3 (13,63%)	
61-70	4 (18,18%)	1 (4,54%)	
>70	1 (4,54%)	0	
<b>Serum NO (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	48,80	36,36	0,037*

NO: nitric oxide; \* $p < 0.05$

Kadar rata-rata serum NO (tabel 2) pada kelompok pasien yang memiliki skor PASI ringan yaitu  $35,36 \pm 9,82$ , kategori sedang  $52,06 \pm 13,78$ , dan kategori berat  $51,19 \pm 20,42$ . Berdasarkan hasil analisis statistik, kadar rata-rata serum NO tidak memiliki korelasi yang bermakna dengan skor PASI ( $p = 0,971$ ). Kadar rata-rata serum NO tertinggi terdapat pada pasien dengan tipe psoriasis pustular generalisata ( $59,07 \pm 38,31$ ) kemudian diikuti oleh tipe plak kronis ( $46,88 \pm 16,61$ ). Pada penelitian ini jumlah pasien psoriasis dengan tipe gutata dan erythrodermic sedikit sehingga relatif sulit untuk menarik kesimpulan ( $p > 0,05$ ).

Tabel 2. Korelasi antara level serum NO terhadap skor PASI dan tipe psoriasis

	n	NO (mean $\pm$ SD) ( $\mu\text{mol/L}$ )	cc	p
<b>Skor PASI</b>				
<7	6	$35,36 \pm 9,82$		
10-20	4	$52,06 \pm 13,78$	0,008	0,971
>20	12	$51,19 \pm 20,24$		
Total	22			
<b>Tipe psoriasis</b>				
Plak kronis	18	$46,88 \pm 16,61$		
Psoriasis pustulosis generalisata	2	$59,07 \pm 38,31$	-0,157	0,486
Gutata	1	$37,85 \pm \dots$		
Erythrodermic	1	$34,75 \pm \dots$		
Total	22			

## PEMBAHASAN

Psoriasis merupakan gangguan kulit kronis yang dimediasi sistem imun yang didapat dari kecenderungan poligenik dan dipicu oleh lingkungan seperti trauma, infeksi atau obat-obatan. Psoriasis dapat muncul pada semua usia, namun jarang ditemukan pada usia di bawah 10 tahun. Dua rentang usia tertinggi terjadinya psoriasis adalah 20-30 tahun dan 50-60 tahun.<sup>12</sup> Meglio dan Nestle menyatakan bahwa psoriasis tipe plak merupakan bentuk paling umum dari psoriasis yang terjadi pada 85-95% pasien psoriasis.<sup>12</sup> Studi dari Nestle dkk. menemukan bahwa insiden tertinggi adalah pada usia 40-59 tahun dengan rasio laki-laki dan perempuan sama.<sup>13</sup> Yeung, dkk. melaporkan

bahwa insidensi psoriasis banyak terjadi pada rentang usia 45-54 tahun dengan jenis kelamin terbanyak laki-laki.<sup>14</sup> Uttjek, dkk. juga melaporkan insidensi psoriasis terjadi pada jenis kelamin pria dengan usia >40 tahun.<sup>15</sup> Pada penelitian kami, didapatkan jumlah pasien laki-laki lebih banyak (86,36%) daripada pasien perempuan (13,63%) dengan kelompok usia terbanyak 41-50 tahun (36,36%). Hal ini salah satunya dapat disebabkan karena laki-laki relatif lebih sering terpapar faktor pencetus yang bersumber dari aktivitas fisiknya.<sup>6</sup>

*Nitric oxide* (NO) berperan penting dalam hampir setiap sistem biologis di tubuh manusia seperti proses vasodilatasi, transmisi saraf, reproduksi, juga kematian sel. *Nitric oxide* disintesis dari *L-arginine* dengan bantuan tiga isoform enzim NO *synthase*. Serum NO bertindak sebagai salah satu regulator untuk seluruh proses fisiologis dan biokimia. Kerusakan DNA dapat menyebabkan gangguan sintesis NO dari *L-arginine*. Perubahan keratinosit epidermal dapat memainkan peran penting dalam patogenesis psoriasis. Salah satu penjelasan untuk hiperproliferasi keratinosit pada psoriasis adalah penurunan aktivitas iNOS secara lokal sehingga produksi NO berkurang. Kadar NO yang rendah merangsang keratinosit secara *in vitro* dan kadar NO yang tinggi menghambat proliferasi sel, sehingga memicu diferensiasi. *Nitric oxide* juga merupakan *marker* multifungsi yang berperan pada diferensiasi keratinosit sehingga menjadi salah satu faktor utama dalam patogenesis psoriasis.<sup>11,16</sup> Sampai saat ini masih belum terdapat nilai pasti serum NO pada populasi besar dengan individu yang sehat. Ghasemi, dkk. melaporkan nilai untuk kadar serum NO pada laki-laki adalah 11,5-76,4  $\mu\text{mol/l}$  dan pada perempuan adalah 10,1-65,6  $\mu\text{mol/l}$ .<sup>17</sup> Penelitian El-Rahman, dkk. dan Akturk, dkk. melaporkan adanya perbedaan yang signifikan antara rata-rata kadar serum NO pada kelompok pasien psoriasis dengan kelompok kontrol.<sup>18,19</sup> Penelitian kami menemukan bahwa rata-rata kadar serum NO pada kelompok psoriasis adalah 46,80  $\mu\text{mol/l}$ , sedangkan pada kelompok kontrol 36,36  $\mu\text{mol/l}$  dengan perbedaan yang signifikan secara statistik antara kedua kelompok tersebut ( $p < 0,05$ ). Hal ini diduga karena NO dapat menstimulasi sel-sel epitel untuk melepaskan *chemokines* dan mediator pertumbuhan yang penting untuk proliferasi dan angiogenesis keratinosit.<sup>19</sup>

Gokhale, dkk. menemukan rata-rata kadar serum NO tertinggi didapatkan pada pasien dengan psoriasis plak kronis dan ditemukan hubungan yang bermakna antara tingkat keparahan dan durasi penyakit dengan kadar serum NO pada psoriasis plak kronis.<sup>20</sup> El-Rahman, dkk. melaporkan bahwa rata-rata kadar serum NO tertinggi ditemukan pada pasien dengan psoriasis pustular generalisata, namun tidak dapat ditarik kesimpulan hubungan antara kadar serum NO dengan tipe psoriasis.<sup>18</sup> Penelitian kami mengukur kadar serum NO pada pasien dengan berbagai jenis psoriasis (plak, gutata, *erythrodermic* dan pustular). Psoriasis pustular generalisata memiliki rata-rata tertinggi (59,07  $\mu\text{mol/l}$ ) namun jumlah total pasien psoriasis pustular generalisata, gutata dan *erythrodermic* psoriasis tergolong rendah sehingga sulit untuk menarik kesimpulan yang pasti.<sup>18</sup>

*Nitric oxide* dapat menstimulasi produksi sel epitel dan merangsang pelepasan *chemokine* serta mediator lain seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan pada proliferasi dan angiogenesis.<sup>21</sup> *Nitric oxide* juga berperan pada vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular, aktivasi *cyclooxygenase*, produksi TNF- $\alpha$ .<sup>22</sup> Studi Matoshvili, dkk. menunjukkan bahwa penurunan kandungan NO dalam darah pada psoriasis menjelaskan adanya transformasi biologis NO menjadi pembentukan spesies nitrogen reaktif lain dari *peroxynitrite* atau *nitrosylated* hemoglobin (HbNO). Perubahan kadar NO selama peradangan jaringan kulit mengakibatkan perubahan respons imun dan aktivitas vasomotor kapiler subkutan.<sup>23</sup> Penelitian Orem, dkk. pada pasien psoriasis menunjukkan terdapat peningkatan produksi serum NO pada pasien dengan skor PASI lebih dari 16. Penelitian tersebut juga menemukan adanya korelasi positif antara kadar serum NO dengan skor PASI.<sup>24</sup> Hal ini berbeda dengan penelitian kami yang menemukan bahwa skor PASI tidak berkorelasi secara bermakna dengan kadar serum NO pada pasien psoriasis ( $p = 0,971$ ). Penelitian ini serupa dengan studi dari Tekin, dkk. di mana tidak ditemukan korelasi antara skor PASI dengan kadar serum NO. Tidak didapatkannya korelasi antara kadar serum NO dengan skor PASI dapat disebabkan karena peningkatan kadar serum NO pada psoriasis hanya menyebabkan inflamasi sistemik dan bukan merupakan *biomarker* keparahan psoriasis.<sup>25</sup>

## KESIMPULAN

Kadar NO dapat memiliki peranan penting dalam patogenesis psoriasis, dapat dianggap sebagai salah satu indikator inflamasi yang sensitivitasnya relatif tinggi saat ini. Korelasi antara level psoriasis dan kadar NO serum ini dapat mengarahkan pada pengobatan baru dalam manajemen psoriasis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, penyunting. *Dermatology*. Edisi 3: Elsevier Saunders; 2012:135-56.
2. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8 ed. Amerika Serikat: Mc Graw Hill Medical; 2012:197-231.
3. World Health Organization. Global Report on Psoriasis. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2016:1-36.
4. Jacob T. Psoriasis: gambaran klinis dan penilaian keparahan. Dalam: Tjarta A, Sularsito S, Kurniati D, Rihatmaja R, penyunting. *Metode diagnostik dan penatalaksanaan psoriasis dan dermatitis seboroik*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2003:1-13.
5. Kurniasari I, Yasmin I, Muslimin, Kaburachman. Karakteristik psoriasis di poliklinik kulit dan kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dalam: Julianto I, Mawardi P, penyunting. *Kumpulan Makalah Lengkap II PIT XII PERDOSKI Solo*. 2012:71-3.
6. Wirawan EP, Dharmawan N. Profil pasien psoriasis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode Januari 2012-Desember 2016. Unpublished. 2017:1-9.
7. Soung J, Leibold M. Clinical presentation psoriasis. Dalam: Gordon KB, Ruderman EM, penyunting. *Psoriasis and psoriasis arthritis an integrated approach*. New York: Springer; 2005: 68-72.
8. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(93):S14-9.
9. Meki AMA, Al-Shobaili H. Serum vascular endothelial growth factor, transforming growth factor  $\beta$ 1, and nitric oxide levels in patients with psoriasis vulgaris: their correlation to disease severity. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(6):496-501.
10. Gunawijaya E, Arhana BNP. Peran nitrogen oksida pada infeksi. *Sari Pediatri* 2000;2(2):113-9.
11. Alyavi SF. Serum nitric oxide metabolites concentration in patients with psoriasis. *Int J Biomed*. 2011; 1(4):210-2.
12. Meglio PD, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. Dalam: Gaspari AA, Trying SK, Kaplan DH, penyunting. *Clinical and basic immunodermatology*: Springer; 2017: 373-95.
13. Nestle FO, Kaplan DH, Jonathan Barker MD. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
14. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis severity and prevalence of medical comorbidity. *JAMA Dermatol*. 2013;149(10):1173-9.
15. Uttjek M, Dufaker M, Nygren N, Stenberg B. Psoriasis care consumption and expectations from a gender perspective in a psoriasis population in northern sweden. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(6):503-8.
16. Ghasemi A, Asl SZ, Mehrabi Y, Saadat N, Azizi F. Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: relation to sex and age. *Life Sciences*. 2008;83(9-10):326-31.
17. Ghasemi A, Zahediasl S, Azizi F. Reference values for serum nitric oxide metabolites in an adult population. *Clin Biochem*. 2010;43(1-2):89-94.
18. El-Rahman SHA, El-Refaei AM. Measurement of serum nitric oxide in different types of psoriasis. *Med J Cairo Univ*. 2014;82(1):559-65.

19. Akturk AS, Ozdogan HK, Bayramgurler D, Cekmen MB, Bilen N, Kiran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *JEADV* 2012;26(7):833-7.
20. Gokhale NR, Belgaumkar VA, Pandit DP, Deshpande S, Damle DK. A study of serum nitric oxide levels in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(3):175-8.
21. Mahmoud A, Abo-Elmaged R, Fahmy H, Nada H. Estimation of nitric oxide level in psoriatic patients and its correlation with disease severity. *EJDV* 2013;33(2):71-5.
22. Davies M, Fulton G, Hagen P. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg*. 1995;82(12):1598-610.
23. Matoshvili M, Katsitadze A, Sanikidze T, Tophuria D, Richetta A, D'Epiro S. The role of nitric oxide in pathogenesis and severity of psoriasis. *Georgian Med News*. 2014; 9(234): 61-4.
24. Orem A, Aliyazicioglu R, Kiran E, Vanizor B, Cimnocodeit G, Deger O. The relationship between nitric oxide production and activity of disease in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 1997;133:1606-9.
25. Tekin NS, Ilter N, Sancak B, Ozden MG, Gurer MA. Nitric oxide levels in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Mediators Inflamm*. 2006;2006(3):1-5.