

# NEUROFIBROMATOSIS TIPE 1 PADA ANAK DENGAN MANIFESTASI NEUROFIBROMA PLEKSIFORMIS YANG MENYERUPAI NEVUS BECKER

Putu Ayu Dewita Ganeswari<sup>1\*</sup>, Luh Made Shanti Maheswari<sup>1</sup>, IGAA Dwi Karmila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Dermatologi dan Venereologi  
FK Universitas Udayana/ RSUP Sanglah, Denpasar

## ABSTRAK

*Neurofibromatosis tipe 1 (NF-1) adalah kelainan genetik yang diwariskan secara dominan autosomal, disebabkan oleh mutasi heterozigot gen NF-1, terletak pada kromosom 17q11.2. Neurofibroma pleksiformis merupakan salah satu manifestasi klinis yang dapat ditemui pada NF-1. Seorang anak perempuan, 10 tahun, dirujuk ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Sanglah dengan kecurigaan nevus Becker. Pada anamnesis, diketahui bahwa keluhan bercak cokelat kehitaman awalnya muncul di punggung kiri sejak pasien berusia 6 bulan. Dalam 2 bulan terakhir bercak tersebut mulai menebal dan semakin menonjol. Saat pasien berusia 4 tahun, mulai muncul bintik serta bercak kecokelatan yang semakin banyak dan menyebar di bagian tubuh lainnya. Pasien juga mengeluhkan nyeri tulang punggung sejak 2 tahun yang lalu. Pada pemeriksaan histopatologi didapatkan gambaran sesuai dengan neurofibroma. Tidak ada terapi spesifik untuk pasien ini dan pasien dirujuk ke bagian bedah ortopedi untuk penanganan skoliosis. Secara bertahap, pasien direncanakan untuk dikonsultasikan ke bagian mata, anak, dan saraf untuk penatalaksanaan komprehensif.*

**Kata kunci:** Neurofibromatosis tipe 1, neurofibroma pleksiformis, nevus Becker

# NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 IN A CHILD MANIFESTS AS PLEXIFORM NEUROFIBROMA RESEMBLING BECKER'S NEVUS

## ABSTRACT

*Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is a genetic disorder with an autosomal dominant inheritance pattern. It is caused by heterozygous mutations of the NF-1 gene located within the chromosome 17q11.2. Plexiform neurofibroma is one of several clinical manifestations that can be found in NF-1 cases. A 10-year-old girl was referred to the Dermatovenereology Clinic of Sanglah Hospital with the suspicion of Becker's nevus. From the anamnesis, there were multiple blackish-brown spots in the left back since she was six months of age. Those spots have begun to thicken and protrude during the past two months. The brown spots appeared and spread into other parts of the body since the patient was four years old. Another complaint from the patient was back pain, starting at the age of 8. Histopathological examination supported the diagnosis of neurofibroma. No specific therapy was given in this case. The patient was then consulted to the orthopedic surgery department for her scoliosis. Eventually, the patient is planned to be consulted to the ophthalmology, pediatric, and neurology department for more comprehensive management.*

**Keywords:** Neurofibromatosis type 1, plexiform neurofibroma, Becker's nevus

---

## Korespondensi:

Jalan Diponegoro, Dauh Puri Klod,  
Denpasar, Bali  
No. Telp: 0361-227912  
Email: [tata.swari@yahoo.com](mailto:tata.swari@yahoo.com)

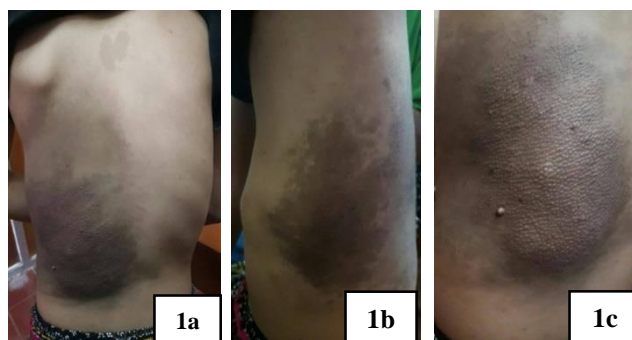
## PENDAHULUAN

Neurofibromatosis tipe 1 (NF-1) adalah kelainan genetik yang diwariskan secara dominan autosomal akibat mutasi heterozigot gen NF-1, yang terletak pada kromosom 17q11.2. Penyakit tersebut dapat menimbulkan manifestasi klinis yang beragam berupa gejala kulit, neurologis, endokrin, dan ortopedi.<sup>1</sup> Neurofibroma pleksiformis merupakan salah satu manifestasi klinis yang dapat ditemui pada kasus NF-1. Kelainan tersebut berupa tumor jinak pada selubung saraf perifer yang melibatkan satu atau lebih fasikula saraf dan sering timbul dari cabang saraf utama. Sebagian besar neurofibroma pleksiformis terlihat pada saat lahir atau menjadi lebih jelas selama beberapa tahun pertama kehidupan. Terkait dengan lesi hiperpigmentasi dan hipertrikosis, neurofibroma pleksiformis sering membingungkan klinisi untuk dibedakan dengan nevus Becker ataupun nevus kongenital.<sup>2</sup> Insidens kasus NF-1 didapatkan pada 1 dari 3000 kelahiran.<sup>3</sup> Umumnya mengenai sekitar 1 di antara 2500 - 3000 orang di seluruh dunia, tanpa memandang jenis kelamin atau etnis.<sup>4</sup> Neurofibroma pleksiformis pada anak yang dijumpai pada kasus ini merupakan manifestasi yang sangat jarang sehingga menarik untuk dibahas lebih lanjut.

## KASUS

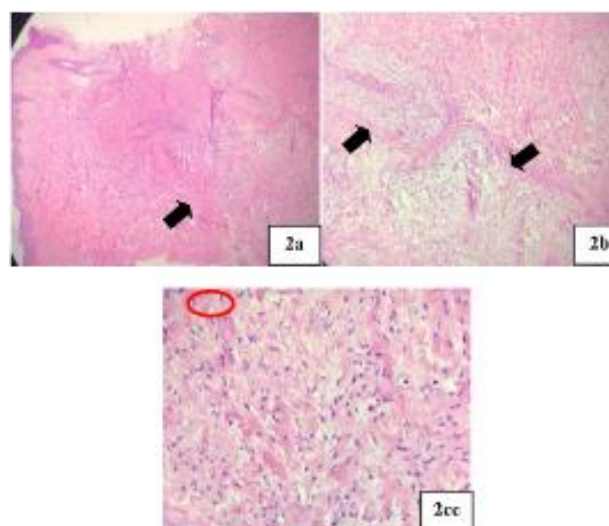
Anak perempuan, 10 tahun, dirujuk ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Sanglah dengan kecurigaan nevus Becker. Ayah pasien mengatakan bahwa keluhan bercak cokelat kehitaman di area punggung kiri tampak sejak pasien berusia 6 bulan. Awalnya bercak tersebut berukuran kecil dan rata dengan permukaan kulit. Bercak semakin melebar dan menebal, terutama dalam 2 bulan terakhir. Saat pasien berusia 4 tahun, muncul pula bintik serta bercak kecoklatan yang rata dengan permukaan kulit, yang semakin banyak dan menyebar di bagian tubuh lainnya. Keluhan disertai nyeri tulang punggung. Punggung pasien tampak bengkok sejak usia 8 tahun. Tidak ada nyeri kepala, penglihatan kabur, gangguan pendengaran maupun pertumbuhan. Ibu kandung pasien menderita benjolan sewarna kulit, yang berjumlah banyak pada hampir seluruh tubuh sejak usia kecil namun tidak pernah diperiksa oleh dokter.

Pada pemeriksaan fisik regio torakalis posterior sinistra hingga garis mid-aksila sinistra ditemukan tumor soliter, berdiameter 6 cm, dengan konsistensi lunak, teraba menyerupai "bag of worms" dengan permukaan tertutup makula hiperpigmentasi, multipel, berbatas tegas, bentuk geografika, ukuran 3x5 cm hingga 6x8 cm. Pada regio torakalis posterior (area sekitar tumor), aksila sinistra terdapat makula hiperpigmentasi, multipel, berbatas tegas, bentuk bulat hingga geografika, dengan diameter 0,5-2 cm hingga 1x3 cm, tersebar diskret (Gambar 1a-c).

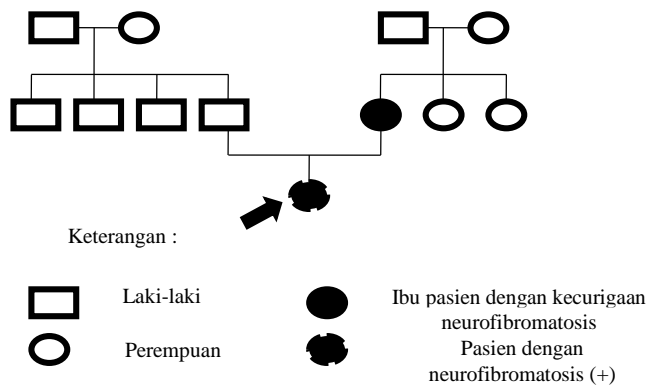


**Gambar 1.** Gambaran klinis pasien 1a-1b. Lesi makula hiperpigmentasi, multipel dengan ukuran bervariasi, terdapat kecurigaan adanya kelainan tulang belakang berupa skoliosis. 1c. Perbesaran lesi area punggung kiri, tampak tumor soliter yang ditutupi makula hiperpigmentasi.

Pasien didiagnosis sebagai neurofibromatosis tipe 1 dengan diagnosis banding nevus Becker. Pada pasien dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk menegaskan diagnosis. Hasil pemeriksaan histopatologi sedian biopsi yang diambil dari lesi tumor didapatkan potongan jaringan dilapisi kulit mengandung massa tumor terdiri atas proliferasi sel-sel neoplastik yang tersusun difus dan sebagian pleksiformis. Sel-sel neoplastik tersebut berbentuk kumparan/spindle, sitoplasma eosinofilik, inti berbentuk kumparan, berujung runcing, sebagian comma-shaped, hiperkromatik. Mitosis sulit ditemukan. Simpulan gambaran morfologi sesuai dengan neurofibroma (Gambar 2).



**Gambar 2.** Gambaran histopatologi 2a-2b. Tanda panah hitam menunjukkan adanya massa tumor terdiri atas proliferasi sel-sel neoplastik yang tersusun difus sebagian pleksiformis. 2c. Sel-sel neoplastik tersebut berbentuk kumparan, sitoplasma eosinofilik, inti berbentuk kumparan, berujung runcing. Pada lingkaran merah tampak gambaran comma-shaped, dengan inti hiperkromatik.



Gambar 3. Genogram

Pasien didiagnosis oleh bagian Kulit dan Kelamin sebagai neurofibromatosis tipe 1. Pasien kemudian dirujuk ke bagian bedah ortopedi untuk penanganan skoliosisnya. Pasien dan orang tua diberikan edukasi mengenai penyakit dan pola pewarisannya.

## DISKUSI

Neurofibromatosis tipe 1 (NF-1) merupakan kelainan genetik yang menimbulkan efek pada berbagai organ tubuh, terutama kulit dan sistem saraf. Banyak pasien mengalami manifestasi klinis ringan, namun seiring bertambahnya usia, komplikasi dapat menjadi lebih serius.<sup>1,2</sup> Terdapat tiga bentuk neurofibromatosis, yaitu NF-1, neurofibromatosis tipe 2 (NF-2)/ *bilateral acoustic*/ neurofibromatosis sentral, dan Schwannomatosis.<sup>3</sup> Neurofibromatosis ini merupakan predisposisi tinggi untuk menjadi tumor jinak maupun ganas, baik pada sistem saraf pusat maupun sistem saraf perifer.<sup>4</sup> Pasien NF-1 dengan neurofibroma kulit sering mengalami masalah kosmetik dan sosial yang serius.<sup>5</sup>

Secara epidemiologi, lebih dari 90% kasus neurofibromatosis merupakan NF-1.<sup>3</sup> Insidens penyakit ini 1 di antara 3000 kelahiran dengan distribusi jenis kelamin sama tanpa predisposisi etnik yang jelas. Sekitar 50% kasus NF-1 timbul secara sporadik karena terjadi mutasi baru.<sup>3,4,6</sup> Terdapat hubungan yang kuat antara penyakit ini dengan riwayat keluarga. Pada kasus ini, ibu kandung pasien juga mengalami neurofibromatosis tipe 1 dengan manifestasi klinis yang berbeda, berupa benjolan sewarna kulit, berjumlah banyak dan menyebar hampir di seluruh tubuh.

Penyakit ini disebabkan oleh mutasi gen yang terletak di kromosom 17q11.2 dengan kode protein besar yang disebut neurofibromin.<sup>1,4,7,8</sup> Mutasi gen tersebut menyebabkan penurunan ekspresi protein neurofibromin yang berfungsi sebagai regulator sinyal untuk proliferasi dan diferensiasi sel melalui aktivitas enzim *triphosphatase ras guanosine*. Neurofibroma terbentuk akibat proliferasi sel yang tidak terkontrol ketika kedua alel NF-1 sel Schwann mengalami mutasi. Hilangnya fungsi kedua alel akan menimbulkan

manifestasi neurofibroma. Hal tersebut menunjukkan bahwa neurofibromin bertindak sebagai gen supresor tumor.<sup>1</sup>

Menurut *The National Institutes of Health Consensus Conference*, diagnosis NF-1 ditegakkan bila setidaknya terdapat dua gambaran klinis berikut, yaitu terdapat 6 atau lebih bercak *café au lait* yang berdiameter lebih dari 15 mm pada dewasa dan lebih dari 5 mm pada anak, *freckle* di area ketiak/ lipatan paha, dua atau lebih neurofibroma atau 1 neurofibroma pleksiform, dua atau lebih nodul Lisch, displasia skeletal, riwayat keluarga dengan neurofibromatosis, dan tumor optik glioma.<sup>1,2,3,9</sup> Bercak *café au lait* dapat terjadi di bagian tubuh manapun tanpa predileksi yang spesifik, dapat muncul saat lahir tetapi lebih sering pada beberapa bulan awal kehidupan. Bintik-bintik *café au lait* mula-mula berukuran kecil kemudian berkembang menjadi massa tumor.<sup>3</sup> Neurofibroma pleksiformis merupakan varian NF-1 yang tidak umum dengan insidens mencapai 30%. Neurofibroma muncul dari beberapa saraf sebagai massa yang menonjol dengan deformitas pada jaringan ikat dan lipatan kulit. Neurofibroma pleksiformis dapat superfisial atau lebih dalam, terjadi pada sekitar 25% anak, merupakan fibroma memanjang difus sepanjang perjalanan saraf dan melibatkan beberapa fasikula. Lesi ini dapat tidak teraba, mungkin tampak dengan batas tegas, atau menjadi besar dengan konsistensi "*bag of worms*". Hipertrikosis dapat juga terjadi. Neurofibroma pleksiformis dapat menyebabkan nyeri, kelemahan otot, atrofi, atau kehilangan fungsi sensorik. Lesi hiperpigmentasi dan hipertrikosis pada neurofibroma pleksiformis sering membingungkan klinisi untuk dibedakan dengan nevus Becker ataupun nevus kongenital.<sup>3,10,14</sup>

Diagnosis NF-1 dapat ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis. Pemeriksaan histopatologis pada kasus neurofibromatosis jarang diperlukan, namun dalam kondisi tertentu dapat dilakukan untuk membedakan neurofibroma terhadap keganasan tumor selubung saraf perifer. Pemeriksaan genetik dapat dilakukan untuk memastikan mutasi pada NF-1.<sup>1</sup>

Pada kasus ini, diagnosis ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan histopatologis. Manifestasi klinis yang ditemui yaitu terdapat 6 atau lebih bercak *café au lait* yang berdiameter lebih dari 5 mm pada anak, *freckle* di area ketiak, neurofibroma pleksiform, dan riwayat keluarga dengan neurofibromatosis. Pemeriksaan histopatologis dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis banding nevus Becker. Kriteria klinis yang ditemukan disertai konfirmasi hasil pemeriksaan histopatologis pada kasus ini mendukung diagnosis NF-1.

Manifestasi sistemik juga dapat terjadi pada NF-1. Ketidakmampuan dalam mengikuti pelajaran di sekolah merupakan manifestasi yang paling sering, sekitar 30%-70% terjadi pada anak. Manifestasi okular berupa nodul Lisch (ditemukan pada 90% usia dewasa, 43% pada anak usia di bawah 12 tahun), glioma optik (hanya pada 15%

pasien). Tumor otak berupa meningioma dapat mengenai 23% pasien NF-1. Manifestasi skeletal yang sering ditemui, yaitu deformitas dada (24%), skoliosis (10%), dan displasia tulang tibia (1%-4%), terjadi akibat densitas mineral tulang yang rendah. Modifikasi gaya hidup berupa peningkatan intensitas olahraga dan mengonsumsi suplemen kalsium atau vitamin D dibutuhkan pada pasien dengan kondisi tersebut. Gambaran klinis lain yang mungkin ditemukan pada anak adalah nyeri kepala (30%-40%), makrosefali (24%), perawakan pendek (10%), dan hipertensi (1%).<sup>3</sup>

Manifestasi sistemik yang tampak pada kasus ini adalah manifestasi skeletal berupa kelainan tulang belakang yang dicurigai sebagai skoliosis. Manifestasi sistemik lainnya masih dalam penelusuran lebih lanjut.

Salah satu diagnosis banding kasus ini adalah nevus Becker. Nevus Becker disebut juga melanosis Becker atau *pigmented hairy epidermal nevus*, merupakan nevus jinak dengan gambaran klinis berupa makula hiperpigmentasi dan umumnya disertai dengan hipertrikosis.<sup>11,15</sup> Nevus ini menunjukkan distribusi unilateral dan umumnya muncul di daerah leher, bahu, dada bagian depan, punggung serta lengan bagian atas.<sup>12</sup> Rasio pria dan wanita berkisar antara 4:1 sampai 6:1. Hipertrikosis dapat berkembang setelah lesi pigmentasi muncul. Nevus Becker biasanya dijumpai pada usia remaja, namun beberapa kasus dilaporkan dapat terjadi pada saat lahir.<sup>13</sup> Sebuah penelitian genetik menjelaskan bahwa nevus Becker terjadi akibat mutasi somatik selama proses embriogenesis yang menyebabkan pembentukan kelompok sel homozigot.<sup>11</sup> Berbagai malformasi skeletal telah dilaporkan pada orang dengan nevus Becker, yang terkait dengan kondisi penyakit lain yaitu neurofibromatosis, nevus depigmentosus segmental, nevus pada jaringan ikat.<sup>13</sup>

Pada kasus ini, awalnya didiagnosis banding dengan nevus Becker karena manifestasi klinis yang tampak berupa tumor, unilateral, dengan makula hiperpigmentasi di permukaan tumor sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang histopatologi untuk menyingkirkan diagnosis banding tersebut. Pemeriksaan histopatologi yang dapat ditemui pada lesi neurofibroma berupa sel-sel *fascicles* tipis, masing-masing inti berbentuk kumparan. Terdapat sel kumparan dengan inti tertekuk atau berbentuk "S". Beberapa sel mast juga dapat ditemukan. Pada nevus Becker, gambaran histopatologi menunjukkan akantosis, elongasi *rete ridge*, proliferasi melanosit tidak selalu jelas, terkadang ditemukan peningkatan jumlah dan ukuran folikel rambut dan kelenjar sebacea.<sup>1</sup> Pada kasus ini dilakukan pemeriksaan histopatologi dan didapatkan kesimpulan sesuai dengan gambaran neurofibroma.

Seseorang dengan NF-1 paling optimal dirawat dengan pendekatan multidisiplin. Pasien harus menjalani pemeriksaan mata *slit-lamp* pada kunjungan pertama untuk memastikan nodul Lisch. Kunjungan tahunan memungkinkan dokter untuk mengidentifikasi komplikasi dini NF-1,

dan memberikan informasi lebih rinci terkait dengan NF-1. Selain itu, tulang belakang seharusnya diperiksa rutin setiap tahun untuk tanda-tanda awal skoliosis.<sup>3</sup> Saat ini, belum ada perawatan khusus baku yang tersedia untuk NF-1 dan komplikasinya.<sup>8</sup>

Data mengenai mortalitas pada pasien NF-1 masih terbatas. Terdapat banyak kemungkinan komplikasi yang terjadi misalnya berbagai macam tumor kulit dan keganasan, kebutaan akibat tumor yang mengenai saraf optik, hipertensi yang ditimbulkan oleh *pheochromocytoma* atau vaskulopati, skoliosis yang menandai kompresi saraf tulang belakang, *pseudoarthrosis* tibia, ketidakmampuan dalam mengikuti pelajaran, defisit perhatian dan gangguan hiperaktif, serta keterlambatan perkembangan motorik kasar.<sup>1</sup>

Terapi NF-1 masih belum tersedia hingga saat ini. Penatalaksanaan yang diberikan hanya bersifat simptomatik. Manifestasi kulit jinak yaitu bercak *cafe au lait* dan *freckle* di area ketiak atau lipatan paha tidak memerlukan perawatan khusus. Neurofibroma kulit dapat diterapi apabila ada keluhan gatal atau sangat mengganggu secara kosmetik.<sup>1</sup>

Pemantauan terhadap pasien dengan NF-1 termasuk penilaian pada kulit untuk memantau perkembangan neurofibroma, pemeriksaan oftalmologi, evaluasi tekanan darah, penilaian pertumbuhan dan hal-hal lain terkait dengan gejala klinis yang muncul. Pasien dan keluarga dianjurkan untuk mencari informasi mengenai keluarga (terkait genetik), dan penyesuaian diri terhadap efek psikososial.<sup>1</sup>

Pada kasus ini tidak diberikan terapi khusus untuk lesi kulitnya. Penatalaksanaan difokuskan untuk menangani manifestasi klinis lain yang lebih berat dan menurunkan kualitas hidup pasien. Prognosis NF-1 bervariasi, bergantung pada keparahan penyakit dan keterlibatan organ, serta kemungkinan terjadi keganasan seiring dengan perjalanan penyakitnya.

Pemantauan perkembangan emosi, psikososial, dan edukasi bahwa penyakit genodermatosis tidak menular sangat diperlukan. Motivasi pada orang tua penting untuk dapat menerima pasien apa adanya agar anak tidak merasa dikucilkan dan rendah diri sehingga dapat tumbuh kembang layaknya anak normal.<sup>16</sup> Orang tua pasien juga perlu mendapat penjelasan terkait pola pewarisan penyakit, jika nantinya ingin memiliki anak lagi maka terdapat kemungkinan mengalami hal yang sama.

## KESIMPULAN

Neurofibroma pleksiformis, meskipun jarang ditemui, merupakan salah satu manifestasi klinis NF-1. Kelainan tersebut sering kali menyerupai nevus Becker atau nevus melanositik kongenital. Penegakkan diagnosis dapat dilakukan secara klinis (bila memenuhi setidaknya 2 dari 6 kriteria NF-1) dan pemeriksaan histopatologis kulit. Diperlukan kerjasama multidisiplin untuk penatalaksanaan yang

komprehensif. Prognosis kasus ini *quo ad vitam, quo ad fungsionam*, dubia ad bonam, sedangkan *quo ad sanationam* dubia ad malam.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Sirvaitis A, Sirvaitis R, Perusek T, Zuazaga JG. Early cutaneous signs of neurofibromatosis Type 1. *J Dermatol Nurs Assoc*. 2017;9:191-3.
2. Listernick R, Charrow J. The neurofibromatoses. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Co;2019.h.2465-77.
3. Hurwitz, S. Disorders of pigmentation. Dalam: Paller AS, Mancini AJ, penyunting. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence*. Edisi ke-5. Edinburgh: Elsevier;2016.h.268-72.
4. Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, Heidary G, Dombi E, Packer RJ, Widemann BC. Orbital/Peri-orbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis type 1: Multi-disciplinary Recommendations for Care. *HHS Public Access*. 2017;124(1):123-32.
5. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y. Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Dermatol*. 2018;45(1):53-7.
6. Canon A, Chen MJ, Li P, Boyd K, Theos A, Redden DT, dkk. Cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis type I: a quantitative natural history study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):31.
7. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am*. 2019;103(6):1035-54.
8. Sabatini C, Milani D, Menni F, Tadini G, Esposito S. Treatment of neurofibromatosis type 1. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(26):2-11.
9. Sayah C, Benmahmoud M, Soualili Z. Neurofibromatosis Type 1: Case report and review of literature. *J Child Dev Disorders*. 2016;2:1-3.
10. Tchernev G, Chokoeva A, Patterson JW, Bakardzhiev I, Wollina U, Tana C. Plexiform neurofibroma a case report. *Medicine*. 2016;95(6):e2663.
11. Rodrigues M, pandya AG. Hypermelanoses. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Co;2019. h.1351-62.
12. Sadlier M, O'Regan GM. Becker's nevus. *N Engl J Med*. 2015;372:1249-50.
13. Patterson JW. Disorders of pigmentation. Dalam: Hosler, GA. *Weedon's Skin Pathology*. Edisi ke-4. New York: Elsevier;2016. h.485-6.
14. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, dkk. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1 related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2550-60.
15. Patel P, Malik K, Khachemoune A. Sebaceous and Becker's nevus: overview of their presentation, pathogenesis, associations, and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(03):197-204.
16. Adisty DR, Zulkarnain I. Studi Retrospektif: Insidensi dan Penatalaksanaan Genodermatosis. *BIKKK*. 2016;28(2):35-41.