

Review artikel: Gambaran Penggunaan *Pompa Proton Inhibitor* (PPI) Sebagai Profilaksis *Stress Ulcer* Di Unit Perawatan Intensif

An Article Review: Overview of the Use of Proton Pump Inhibitors (PPI) as Stress Ulcer Prophylaxis in Intensive Care Units

Dewi Wulandari¹, Agung Endro Nugroho^{2*}, Fita Rahmawati²

¹ Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Agung Endro Nugroho | Email: nugroho_ae@ugm.ac.id

Submitted: 11-07-2024

Revised: 13-09-2024

Accepted: 13-09-2024

ABSTRAK

Stress ulcer merupakan cedera mukosa lambung mulai dari erosi hingga ulkus yang biasanya terlihat pada pasien kritis di *intensive care unit* (ICU). Untuk mencegah perdarahan saluran cerna (*stress ulcer*) maka membutuhkan agen profilaksis *stress ulcer*. Agen terapi yang banyak digunakan sebagai profilaksis *stress ulcer* pada pasien perawatan intensif adalah pompa proton inhibitor contohnya omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, dan esomeprazole. Kajian ini bertujuan untuk melihat efektivitas antara golongan PPI sebagai profilaksis *stress ulcer*. Kajian ini merupakan tinjauan naratif (*narrative review*) yang dilakukan dalam empat tahapan berbeda diantaranya identifikasi kata kunci, penetapan kriteria inklusi dan eksklusi, pemilihan literatur yang relevan, dan analisis hasil. Pencarian informasi yang dilakukan dengan mengumpulkan database elektronik seperti Google Scholar, Pubmed, dan Scopus dari tahun 2014 hingga 2024. Efektivitas penggunaan PPI sebagai profilaksis *stress ulcer* yang diamati dengan melihat tidak adanya kejadian perdarahan pada saluran cerna.

Kata kunci: Omeprazole; Pantoprazole; Lansoprazole; Esomeprazole; Profilaksis; Stress ulcer; Efektivitas

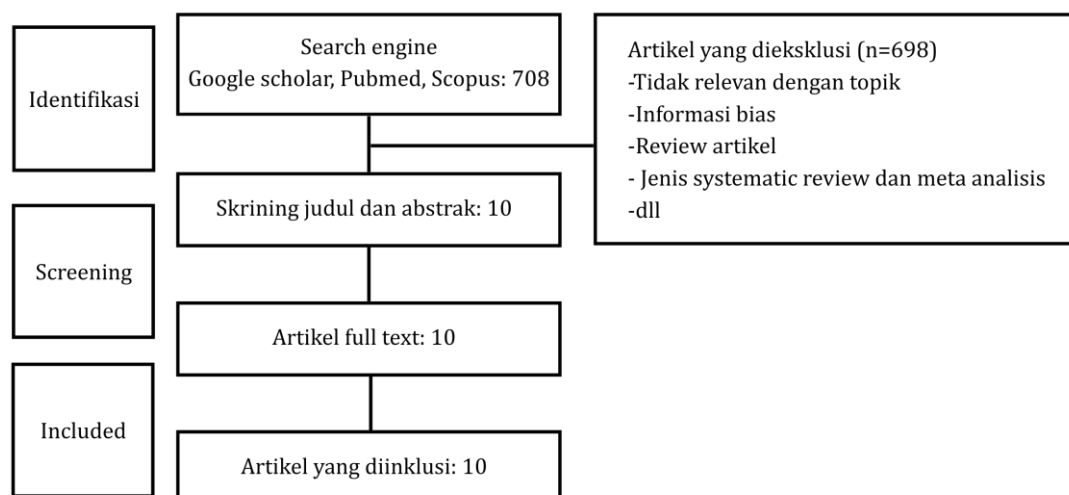
ABSTRACT

Stress ulcers are mucosal injuries ranging from erosion to ulcers usually seen in critical patients in the *intensive care unit* (ICU). To prevent gastrointestinal bleeding (*stress ulcers*), *stress ulcer* prophylaxis agents are needed. Therapeutic agents that are widely used as stress ulcer prophylaxis in intensive care patients are omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, and esomeprazole. This study aims to compare the effectiveness between PPI groups as *stress ulcer* prophylaxis. This research is a *narrative review* that is carried out in four different stages including identification of keywords, determination of inclusion and exclusion criteria, selection of relevant literature, and analysis of results. An information search was conducted by collecting electronic databases such as Google Scholar, Pubmed, and Scopus from 2014 to 2024. The effectiveness of using PPIs as *stress ulcer* prophylaxis was observed by observing the absence of bleeding in the gastrointestinal tract.

Keywords: Omeprazole; Pantoprazole; Lansoprazole; Esomeprazole; Prophylaxis, *Stress ulcer*; Effectiveness

PENDAHULUAN

Stress ulcer merupakan erosi superfisial pada mukosa lambung yang timbul secara akut akibat stress fisiologis yang dialami pasien kritis dengan manifestasi klinis berupa perdarahan (Sinuraya dkk., 2017). *Stress ulcer* di saluran cerna bagian atas dapat menyebabkan perdarahan gastrointestinal, yang tingkat keparahannya dapat berkisar dari sedang minimal (yaitu tidak ada perdarahan) hingga secara klinis perdarahan gastrointestinal yang berhubungan dengan *stress ulcer* (perdarahan gastrointestinal yang nyata) seperti hematemesis atau melena (Granholm dkk., 2019). Pasien dalam kondisi kritis yang mendapat perawatan di unit perawatan intensif memiliki risiko terjadinya tukak gastrointestinal akibat *stress ulcer* dan perdarahan terkait. Untuk mencegah



Gambar 1. Flowchart proses seleksi artikel

Tabel I. Kata kunci yang digunakan pencarian literatur yang relevan

Database	Keyword
Google scholar (2014-2024)	proton pump inhibitors AND stress ulcer prophylaxis=541
Pubmed (2014-2024)	proton pump inhibitors AND stress ulcer prophylaxis=132
Scopus (2014-2024)	proton pump inhibitors AND stress ulcer prophylaxis=35

terjadinya *stress ulcer* pada pasien perawatan intensif memerlukan profilaksis *stress ulcer* yakni *pompa proton inhibitor* (PPI). PPI mewakili golongan yang paling umum digunakan untuk menghambat sekresi asam lambung (Kasper dkk., 2018). Dalam hal ini, PPI yang digunakan yaitu omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, dan esomeprazole.

Omeprazole merupakan golongan PPI yang paling murah (Spirt MD., 2003). Sedangkan pantoprazole memiliki keuntungan yaitu dapat mengurangi perdarahan berulang, kebutuhan transfusi, dan mengurangi lama rawat inap (*length of stay*) di rumah sakit (Van Rensburg dan Cheer., 2012). Pantoprazole dosis tinggi akan lebih efektif dibandingkan dengan pantoprazole dosis rendah dalam pencegahan perdarahan berulang. Selain itu, pantoprazole memiliki potensi interaksi obat yang lebih rendah dibandingkan obat golongan PPI lainnya (Van Rensburg dan Cheer., 2012). Lansoprazole dan pantoprazole merupakan PPI generasi baru yang belum diteliti secara ekstensif untuk pencegahan *stress ulcer* dibandingkan dengan PPI generasi lama seperti omeprazole. Meski tergolong dalam golongan yang sama, perbedaan farmakokinetik dapat menyebabkan perbedaan efektivitas antara kedua obat tersebut. Lansoprazole memiliki klirens yang lebih besar dibandingkan pantoprazole, waktu yang lebih cepat mencapai konsentrasi maksimum, dan bioavailabilitas lansoprazole yang lebih besar dibandingkan pantoprazole. Literatur lain menyebutkan bahwa lansoprazole lebih hemat biaya dan lebih efektif sebagai profilaksis *stress ulcer* di ICU (Oktavia dkk., 2019).

Pada penulisan artikel review ini dilakukan khususnya di unit perawatan intensif (ICU). Perbedaan dengan penelitian yang sudah dilakukan, review artikel yang banyak ditemui yaitu membahas penggunaan PPI dan H2RA. Namun, pada artikel ini membahas efektivitas penggunaan PPI sebagai profilaksis *stress ulcer* di ICU. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas penggunaan *pompa proton inhibitor* di ICU.

METODE

Metode yang dilakukan adalah studi literatur yang berasal dari berbagai penelitian relevan. Review ini dilakukan dengan cara mengumpulkan data penelitian dan artikel ilmiah secara online. Tempat penelitian di *intensive care unit* (ICU) dengan desain RCT dan kohort retrospektif. Artikel

yang termasuk dalam penelitian ini dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Komponen yang termasuk dalam kriteria inklusi yaitu 1) artikel asli yang diterbitkan antara tahun 2014-2024; 2) Subyek penelitian adalah pasien dewasa ≥ 18 tahun; 3) Diagnosa *stress ulcer*; 4) Obat yang digunakan sebagai profilaksis *stress ulcer* yaitu golongan PPI. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu: 1) Artikel tidak dapat diakses secara lengkap; 2) Tidak relevan dengan penelitian atau studi ini.

Data penelitian yang diperoleh berasal dari database elektronik seperti Google Scholar, Pubmed, dan Scopus. Data yang diperoleh kemudian disusun secara sistematis sesuai dengan ketentuan penulisan dan format penulisan yang diberikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil penelusuran artikel diperoleh 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi, yang dijabarkan pada tabel II.

Stress ulcer merupakan erosi superfisial pada mukosa lambung yang timbul secara akut akibat stress fisiologis yang dialami pasien kritis dengan manifestasi klinis berupa pendarahan. Di ICU, umumnya PPI paling sering digunakan sebagai profilaksis *stress ulcer* yaitu omeprazole dan pantoprazole. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sukengtyas dkk., (2017) tidak ada perbedaan efektivitas antara omeprazole iv dan pantoprazole iv sebagai profilaksis *stress ulcer* dengan nilai $p=0,512$. Pantoprazole dapat digunakan pada pasien dengan gangguan fungsi organ tanpa penyesuaian dosis dan dengan potensi interaksi obat yang rendah. Efek pengobatan lebih baik pada kelompok pantoprazole dimana 85,5% (65 pasien) tidak mengalami perdarahan dibandingkan dengan 81,6% (62 pasien) pada kelompok omeprazole.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Sinuraya dkk., (2017) menjelaskan bahwa penggunaan omeprazole dan pantoprazole sebagai profilaksis *stress ulcer* sama-sama efektif, namun pantoprazole iv terbukti lebih efisien. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara outcome pantoprazole iv dan omeprazole iv sebagai profilaksis *stress ulcer* ($p=0,347$). Hal ini dikarenakan meskipun kedua obat ini mempunyai profil farmakologi yang berbeda namun memiliki efek yang sama. Menurut Harty dan Ancha (2006) menyatakan bahwa meskipun pantoprazole dan omeprazole mempunyai efektivitas yang sama, namun keduanya mempunyai aspek farmakokinetik yang berbeda. Pantoprazole tidak mempunyai interaksi bila dimetabolisme di hati namun omeprazole mempunyai interaksi yang bervariasi.

Penelitian yang dilakukan oleh Van Rensburg dan Cheer (2012) menyatakan bahwa pantoprazole iv secara signifikan lebih efektif dibandingkan omeprazole iv. Tingkat pendarahan ulang pantoprazole secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan omeprazole dengan nilai $p=0,022$. Selain itu, pantoprazole secara signifikan mengurangi kebutuhan transfusi darah ($p=0,001$) dan lama rawat inap di rumah sakit ($p=0,001$) dibandingkan dengan omeprazole. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Oktavia dkk (2019) menyebutkan bahwa efektivitas lansoprazole dan pantoprazole sebagai profilaksis *stress ulcer* tidak berbeda signifikan dengan nilai $p=0,057$, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan efektivitas lansoprazole dan pantoprazole sebagai profilaksis *stress ulcer* pada pasien ICU yang berisiko tinggi mengalami perdarahan saluran cerna. Dilihat dari profil farmakokinetiknya, lansoprazole memiliki klirens yang lebih besar dibandingkan pantoprazole, waktu yang lebih cepat mencapai konsentrasi maksimum, dan bioavailabilitas lansoprazole yang lebih besar dibandingkan pantoprazole. Literatur lain menyebutkan bahwa lansoprazole lebih hemat biaya dan lebih efektif sebagai profilaksis *stress ulcer* di ICU. Penelitian lain yang dilakukan oleh Larsati dkk., (2019) menyebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan efektivitas secara signifikan penggunaan terapi profilaksis *stress ulcer* pada kelompok omeprazole dan esomeprazole. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Sulaiman dkk (2020), Esomeprazole 40 mg tidak lebih unggul daripada esomeprazole 20 mg dalam pencegahan *stress ulcer* di ICU dengan nilai $p=0,356$. Hal ini tidak ada bukti yang kuat mengenai dosis yang paling tepat penggunaan esomeprazole sebagai profilaksis *stress ulcer* di ICU. Esomeprazole 20 mg memiliki durasi ventilasi mekanis yang lebih rendah dibandingkan dengan esomeprazole 40 mg. Esomeprazole 20 mg memberikan kemanjuran terapeutik yang tepat dalam mencegah *stress ulcer* dan biaya yang lebih rendah pada pasien di ICU. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Clarke dkk., (2022) menyebutkan bahwa pantoprazole tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan plasebo dalam mengurangi perdarahan gastrointestinal. Penelitian yang dilakukan oleh Selvanderan dkk.,

Tabel II. Hasil penelusuran artikel

Referensi	Rancangan	Jumlah sampel	Intervensi	Hasil
Sukengtyas dkk.,(2017)	Kohort retrospektif	152 Pasien ICU	Omeprazole 40 mg dan Pantoprazole 40 mg	Tidak terdapat perbedaan efektivitas antara omeprazole dan pantoprazole sebagai profilaksis <i>stress ulcer</i>
Sinuraya dkk., (2017)	Kohort retrospektif, prospektif	140 Pasien ICU	Omeprazole 40 mg dan pantoprazole 40 mg	Pantoprazole iv dan omeprazole iv sama-sama efektif, namun pantoprazole iv terbukti lebih efisien
Van Rensburg dan Cheer., (2012)	RCT	164 Pasien ICU	Pantoprazole 40 mg dan omeprazole 40 mg	Pantoprazole secara signifikan lebih efektif dibandingkan omeprazole dalam mengurangi perdarahan saluran cerna akibat <i>stress ulcer</i>
Oktavia dkk., (2019)	Kohort retrospektif	119 Pasien ICU	Lansoprazole 30 mg dan Pantoprazole 40 mg	Lansoprazole dan Pantoprazole tidak terdapat perbedaan signifikan dalam mengurangi perdarahan <i>stress ulcer</i>
Larsati dkk., (2019)	Kohort retrospektif	62 Pasien ICU	Omeprazole 40 mg dan Esomeprazole 40 mg	Terdapat perbedaan efektivitas secara signifikan antara penggunaan omeprazole dan esomeprazole
Sulaiman dkk., (2020)	Kohort retrospektif	387 Pasien ICU	Esomeprazole 20 mg dan 40 mg	Esomeprazole 40 mg tidak lebih efektif dibandingkan dengan esomeprazole 20 mg dalam pencegahan perdarahan GI
Clarke dkk., (2022)	RCT	3298 Pasien ICU	Pantoprazole 40 mg dan plasebo	Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam mengurangi perdarahan akibat <i>stress ulcer</i>
Selvanderan dkk., (2016)	RCT	214 Pasien ICU	Pantoprazole 40 mg dan plasebo	Tidak ada perdarahan yang signifikan secara klinis
Halling dkk., (2022)	RCT	3298 Pasien ICU	Pantoprazole 40 mg dan plasebo	Pantoprazole lebih efektif dalam mengurangi perdarahan GI dibandingkan plasebo
Kasper dkk., (2018)	RCT	3298 Pasien ICU	Pantoprazole 40 mg dan plasebo	Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam mengurangi perdarahan akibat <i>stress ulcer</i>

(2016) menyatakan bahwa pemberian profilaksis pantoprazole tidak dikaitkan dengan perdarahan yang nyata dengan $p=0,05$, konsentrasi hemoglobin dan tingkat transfusi sel darah merah dengan nilai $p=0,06$. Dalam hal ini pemberian profilaksis pantoprazole tidak mengurangi perdarahan GI yang signifikan secara klinis. Penelitian yang dilakukan oleh Halling dkk., (2022) menyebutkan bahwa pantoprazole dapat mengurangi perdarahan GI secara klinis di ICU. Jumlah perdarahan klinis di ICU lebih rendah pada kelompok pantoprazole dibandingkan kelompok plasebo, Hal ini dibuktikan dengan signifikansi nilai $p=0,01$. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Kasper dkk., (2018) yaitu tidak ada perbedaan yang signifikan pada penggunaan pantoprazole dan plasebo dengan signifikansi nilai $p=0,05$. Hal ini dikarenakan setelah pasien mengalami perdarahan pada GI gastroscopi diagnostik tidak digunakan untuk menentukan lokalisasi sumber perdarahan, sehingga pada akhirnya tidak ada perbedaan antara *stress ulcer* dan penyebab perdarahan GI lainnya. Faktor risiko yang dapat menyebabkan perdarahan GI diantaranya penggunaan ventilasi mekanik >48 jam, adanya

koagulopati, komplikasi perdarahan meningkat seperti adanya terapi katekolamin, syok, sepsis, penyakit hati atau gangguan ginjal, penyakit maag, dan usia >50 tahun.

Farmakologi PPI

PPI (lansoprazole, omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole) adalah benimidazole pengganti yang bekerja menghambat sekresi asam lambung. PPI diprotonasi menjadi agen sulfenamida aktif yang berikatan secara kovalen dengan residu sistein dari pertukaran proton/kalium adenosin triphospat (pompa proton enzimatis sel parietal). Ikatan sulfhidril menonaktifkan pompa secara irreversibel sehingga tidak bisa mengeluarkan asam lambung. PPI diaktifkan di bagian sel parietal, PPI menghambat pompa proton yang aktif mensekresi. Sehingga aktivitas PPI mungkin tidak terjadi selama 2 hari setelah memulai terapi (Jung and Maclaren., 2002). Pantoprazole turunan benimidazole tersubstitusi, yaitu PPI yang menurunkan sekresi asam dari sel parietal lambung. Pantoprazole diindikasikan untuk pengobatan perdarahan tukak lambung, pencegahan pendarahan berulang, dan sebagai profilaksis *stress ulcer*. Farmakokinetik pantoprazole dapat diserap dan mencapai konsentrasi plasma maksimum (C_{max}) 2-3 jam setelah dosis tunggal. Obat tersebut mengalami *low first pass effect* metabolisme di hati. Farmakokinetik pantoprazole bersifat linear setelah pemberian oral dan iv, dengan area di bawah kurva (AUC) dan C_{max} meningkat sebanding dengan dosis iv. Berbeda dengan PPI lainnya, pantoprazole tidak terakumulasi di dalam tubuh setelah pemberian berulang. Meskipun eliminasinya cepat, durasi penghambatan asam pantoprazole yang lama mungkin disebabkan oleh ikatannya yang kuat dan berkepanjangan dengan pompa proton. Pantoprazole dieliminasi terutama melalui hati melalui sitokrom P450 (CYP2C19 dan CYP3A4). Metabolisme tidak bergantung pada rute pemberian. Pantoprazole memiliki potensi interaksi obat yang rendah yang dimediasi oleh CYP450. Tidak ada perubahan klinis yang signifikan dalam farmakokinetik pantoprazole pada usia lanjut, atau pada pasien dengan insufisiensi ginjal, sehingga pemberian pantoprazole tanpa penyesuaian dosis (Van Rensburg dan Cheer 2012).

KESIMPULAN

PPI yang banyak digunakan yaitu omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, dan esomeprazole. Pantoprazole memiliki efektivitas lebih baik dalam mengurangi perdarahan gastrointestinal di ICU dibandingkan dengan omeprazole. Selain itu pantoprazole memiliki interaksi obat yang lebih rendah dan tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis pada pasien yang mengalami insufisiensi ginjal atau kerusakan organ. Penggunaan lansoprazole dan pantoprazole di ICU, tidak memiliki perbedaan efektivitas. Namun, lansoprazole memiliki klirens yang lebih besar dibandingkan pantoprazole, waktu yang lebih cepat mencapai konsentrasi maksimum, dan bioavailabilitas lansoprazole yang lebih besar dibandingkan pantoprazole. Literatur lain menyebutkan bahwa lansoprazole lebih hemat biaya dan lebih efektif sebagai profilaksis *stress ulcer* di ICU. Penggunaan omeprazole dan esomeprazole tidak terdapat efektivitas yang signifikan dalam mengurangi perdarahan *stress ulcer* di ICU. Penggunaan esomeprazole 40 mg tidak lebih unggul daripada esomeprazole 20 mg. Hal ini belum ada bukti yang kuat terkait dosis yang tepat sebagai profilaksis *stress ulcer* di ICU. Namun esomeprazole 20 mg memiliki durasi ventilasi mekanis yang lebih rendah daripada esomeprazole 40 mg, memberikan kemanjuran terapeutik yang tepat dalam mencegah *stress ulcer* dan biaya yang lebih rendah pada pasien di ICU.

DAFTAR PUSTAKA

- Clarke, K., Adler, N., Agrawal, D., Bhakta, D., Sata, S.S., Singh, S., dkk., (2022). Indications for the Use of Proton Pump Inhibitors for Stress Ulcer Prophylaxis and Peptic Ulcer Bleeding in Hospitalized Patients. *The American Journal of Medicine*, **135**: 313–317.
- Granhölm, A., Marker, S., Krag, M., Zampieri, F.G., Thorsen-Meyer, H., Kaas-Hansen, B.S., dkk., (2019). Heterogeneity of treatment effect of stress ulcer prophylaxis in ICU patients: A secondary analysis protocol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **63**: 1251–1256.
- Halling, C.M.B., Møller, M.H., Marker, S., Krag, M., Kjellberg, J., Perner, A., dkk., (2022). The effects of pantoprazole vs. placebo on 1-year outcomes, resource use and employment status in ICU

- patients at risk for gastrointestinal bleeding: a secondary analysis of the SUP-ICU trial. *Intensive Care Medicine*, **48**: 426–434.
- Jain, R. dan Ahmed, A., (2020). Stress Ulceration, dalam: Encyclopedia of Gastroenterology. Elsevier, hal. 522–525.
- Jung, R. dan MacLaren, R., 2002. Proton-Pump Inhibitors for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients.
- Kasper, P., Janssens, U., dan Michels, G., (2019). Welchen Stellenwert haben Protonen pumpen inhibitoren im Rahmen der Prophylaxe von Stressulzerationen und stressassoziierten gastrointestinalen Blutungen bei Patienten auf Intensivstation? *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, **114**: 350–354.
- Krag, M., Marker, S., Perner, A., Wetterslev, J., Wise, M.P., Schefold, J.C., Borthwick, M (2018). Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *New England Journal of Medicine*, 2199-2208.
- Octavia, M., Ikawati, Z., dan Andayani, T.M., (2019). Kajian Efektivitas Lansoprazol dan Pantoprazol sebagai Profilaksis Stress Ulcers di Intensive Care Unit (ICU). *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, **2**: 165–172.
- Selvanderan, S. P., Summers, M. J., Finnis, M. E., Plummer, M. P., Ali Abdelhamid, Y., Anderson, M. B., Deane, A. M. (2016). Pantoprazole or Placebo for Stress Ulcer Prophylaxis. *Critical Care Medicine*, **44(10)**, 1842–1850
- Sinuraya, R.K., Gondodiputro, S., dan Djuhaeni, H., (2017). Proton Pump Inhibitor For Stress Ulcer Bleeding Prophylaxis In Critically Ill PatientsS: A Cost Analysis Study. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **10**: 128.
- Spirt, M.J., 2006. Acid Suppression in Critically Ill Patients: What Does the Evidence Support? *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **23**: .
- Sulaiman Al, K., Al Aamer, K., Al Harthi, A., Jaser, S., Al Anazi, A., Al Subaie, S., dkk., (2020). Comparison between esomeprazole 20 mg Vs 40 mg as stress ulcer prophylaxis (SUP) in critically ill patients: A retrospective cohort study. *Pharmacology Research & Perspectives*, **8**: e00624.
- Sukengtyas,, D.A.T., Andayani,, T.M. dan Budiarti, L.E. (2017) 'Kajian Efektivitas Dan Biaya Terapi Penggunaan Omeprazol dan Pantoprazol Sebagai Profilaksis Stress Related Mucosal Disease di ICU the Effectiveness and Cost Analysis of Omeprazole and Pantoprazole', *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, **7(2)**, hal 57–64.
- Van Rensburg, C.J. dan Cheer, S., (2012). Pantoprazole for the Treatment of Peptic Ulcer Bleeding and Prevention of Rebleeding. *Clinical Medicine Insights*