

## SEBUAH LAPORAN KASUS : TERAPI PADA PASIEN FILARIASIS DISERTAI DENGAN GEJALA HIPERTENSI

Andika Nursari Putri<sup>1</sup>, Sherly A Ponga<sup>2</sup>, Tri Setyawati<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Medical Profession Program, Faculty of Medicine, Universitas Tadulako, Palu, Indonesia, 94118

<sup>2</sup>Public health department of Public health center kaleke, palu, Indonesia, 94118

<sup>3</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Tadulako University – Palu, INDONESIA, 94118

<sup>2</sup>Departement of Tropical Diserses and Traumatology, Faculty of Medicine, Tadulako University – Palu, INDONESIA, 94118

### ABTRACT

*Filariasis is an infectious disease caused by the worm Filaria sp. which can attack the lymph nodes and channels. Specific treatment for infections is done by giving a combination of Diethylcarbamazine (DEC) and albendazole. In some cases, the administration of diethylcarbamazine therapy can have various side effects for sufferers. These side effects are caused by an immune reaction from the body. In addition, dead worms are found in the bloodstream so that it interferes with circulation and is at risk for patients with a history of hypertension. In this case special treatment is needed for patients with filariasis accompanied by a history of hypertension.*

### ABSTRAK

Filariasis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh cacing *Filaria sp.* yang dapat menyerang kelenjar dan saluran getah bening. Pengobatan spesifik untuk infeksi dilakukan dengan pemberian kombinasi Diethylcarbamazine (DEC) dan albendazol. Dalam beberapa kasus, pemberian terapi diethylcarbamazine dapat memberikan efek samping yang beragam kepada penderita. Efek samping itu diakibatkan adanya reaksi imun dari tubuh. Selain itu cacing yang mati ditemukan dalam aliran darah sehingga mengganggu sirkulasi dan beresiko terhadap penderita dengan riwayat hipertensi. Dalam hal ini diperlukan penanganan khusus terhadap pasien penderita filariasis disertai dengan riwayat hipertensi.

**Kata Kunci :** Filariasis, Hipertensi, Diethylcarbamazin

### PENDAHULUAN

Filariasis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh cacing *Filaria sp.* pada manusia, yaitu *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*. Filariasis dapat ditularkan oleh seluruh jenis spesies nyamuk penular filariasis yang terdiri dari genus *Anopheles*, *Aedes*, *Culex*, *Mansonia*, dan *Armigeres*.<sup>1,2</sup>

Di Indonesia sampai saat ini dilaporkan terdapat lebih dari 14.932 penderita kasus kronis yang tersebar di 418 kabupaten/kota di 34 provinsi. Sampai tahun 2014 berdasarkan survei dari jari, dari 511 kabupaten/kota di Indonesia ada 241 kabupaten/kota sebagai daerah endemis (*microfilaria* >1%). Rata-rata prevalensi

*microfilaria* di Indonesia tahun 2014 adalah 4,7%.<sup>3-6</sup>

Cacing *Filaria sp.* yang hidup di kelenjar dan saluran getah bening menimbulkan gejala akut dan kronis. Pada fase asimtomatik munculnya pembesaran kelenjar getah bening tanpa nyeri. Pemeriksaan darah biasanya akan menunjukkan keberadaan mikrofilaria dalam jumlah besar disertai peningkatan sel darah putih.<sup>1,7,8</sup> Gejala akut berupa peradangan kelenjar dan saluran getah bening yaitu adenolimfangitis akut (ADL), limfadenitis dini, serta limfangitis filaria akut (AFL). Pengidap ADL akan menunjukkan gejala demam filarial berlangsung 3-5 hari, menggigil, sakit

kepala, muntah, rasa lemah serta dapat pula menjadi abses. Pembengkakan kelenjar getah bening (tanpa ada luka) di daerah lipatan paha, ketiak kemerahan (limfadenitis), panas dan nyeri. Limfedema dini dapat ditemui dengan gejala pembesaran tungkai, lengan, buah dada, kantung buah zakar. Pada wanita berupa mastitis, sedangkan pada laki-laki gejala berupa orkitis, epididimoorkitis, dan funikulitis. Gejala lainnya berupa sesak nafas karena tersumbatnya paru-paru akibat respon imunologik berlebih. Sementara gejala AFL berupa munculnya benjolanbenjolan kecil pada bagian tubuh tempat cacing-cacing dewasa yang mati berkumpul.<sup>1,3,7,8</sup>

Filariasis kronis terjadi akibat penyumbatan aliran limfe di daerah terjadinya peradangan dan menimbulkan gejala seperti kaki gajah (elephantiasis), limfedema, lymph scrotum, kiluria, dan hidrokkel. Pembesaran menetap membuat pengidapnya tidak dapat melakukan kegiatan sehari-hari dengan normal. Cacing dewasa yang menggumpal menyebabkan limfadenitis dan limfangitis retrograde disusul dengan obstruktif menahun.<sup>2,7</sup>

Limfedema menyebabkan terganggunya aliran sistem limfatik dan membuat sistem imun tubuh menjadi lemah sehingga penderita gampang terkena infeksi sekunder oleh bakteri atau jamur. Limfedema dengan fibrosis jaringan adiposa menyebabkan dermatosklerosis

yaitu adenitis dermatolimfangio akut (ADLA) yang menyebabkan kulit berlipatlipat, timbul nodul dan kutil, papilomatosis, hiperpigmentasi, dan hipertrikosis. Selain itu, stasisnya cairan limfatik dapat menyebabkan ruptur limfe sehingga terjadi chyluria, chylocele, chyloascitis, dan chylotoraks.<sup>1,7,8</sup>

Pemeriksaan fisik filariasis meliputi pemeriksaan kelenjar getah bening umum untuk melihat adanya limfedema dan penebalan kulit, serta pemeriksaan testis dan tes transiluminasi untuk menilai adanya [hidrokkel](#). Pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis dengan menemukan adanya mikrofilaremia.<sup>2,5,9</sup>

Penatalaksanaan terbagi menjadi perawatan umum dan pengobatan spesifik. Perawatan umum meliputi istirahat yang cukup, perawatan kebersihan kaki serta terapi simptomatik dan antibiotik bila terjadi infeksi sekunder dan abses. Pengobatan spesifik untuk pengobatan infeksi dilakukan dengan tujuan menurunkan angka mikrofilaremia pada komunitas dengan pemberian Dietilcarbazine (DEC)<sup>6,12,13</sup>

Pada pasien filariasis dengan mikrofilaremia yang tinggi DEC dikonsumsi dari dosis kecil guna menghindari reaksi efek samping akibat antigenemia yang besar dari mikrofilaria yang dihancurkan.<sup>16,17</sup>

Mekanisme kerja DEC terhadap mikrofilaria adalah melumpuhkan otot

sehingga mikrofilaria tidak dapat bertahan ditempat (dislokasi), juga mengubah komposisi dinding sehingga akan dihancurkan oleh host.<sup>9,16</sup>

## LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 56 tahun dengan keluhan kaki membengkak sejak sepuluh tahun yang lalu. Awal mulanya kaki bengkak hanya dialami pada bagian kaki sebelah kanan, dirasakan bengkak mulai dari daerah paha dirasakan panas dan nyeri. Gejala awal juga dirasakan adanya demam naik turun, sakit kepala dan mual muntah selama beberapa hari. kemudian bengkak dirasakan membesar pada seluruh kaki dan menetap. Sekitar 2 tahun yang lalu keluhan dirasakan pula pada kaki sebelah kirinya. Pasien mengaku belum pernah berobat dikarenakan memiliki riwayat darah tinggi. Namun beberapa bulan terakhir pasien merasakan keluhan memberat dirasakan nyeri luar biasa pada kedua kakinya sehingga pasien sulit berjalan dan tidak dapat beraktivitas seperti biasa. Nyeri terasa seperti ditusuk-tusuk dan keram pada kedua kaki. Serangan sering dirasakan pada malam hari. Demam(+) kadang kadang, mual(-), muntah(-), BAB(+) dan BAK(+) lancar seperti biasa.

Dari hasil pemeriksaan fisik ditemukan keadaan umum sakit sedang, kesadaran komposmentis. Tekanan Darah 140/90 mmHg, Nadi 80 x/menit, Respirasi

20x/menit, suhu 36,7 °C, BB 60 Kg dan TB 155 cm. Pada pemerikaan ekstremitas tungkai bawah didapatkan Inspeksi : pembengkakan (+/+), kulit menebal (+/+), terkelupas (+/+), luka (-/-). Palpasi : edema (+/+), penebalan kulit (+/+), nyeri tekan (+/+).

### Hasil pemeriksaan penunjang darah



Gambar 1. Pembengkakan tungkai bawah pada pasien Filariasis

lengkap Leukosit  $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Hemoglobin 11 g/dL, eosinofil  $3,986/\text{mm}^3$ . Pada pemeriksaan rapid test deteksi antigen/antibodi dengan sediaan darah kapiler didapatkan hasil positif mikrofilaremia.

Atas indikasi adanya infeksi cacing filariasis limfatika kronik (elephantiasis) disertai riwayat hipertensi maka dilaksanakan terapi kontrol tekanan darah dilanjutkan dengan pemberian obat anti filariasis berupa Diethylcarbamazine dengan penurunan dosis kombinasi

bersama albendazole dilakukan dalam satu minggu pertama.

## DISKUSI

Pada kasus ini, diketahui pasien terdiagnosis Filariasis Limfatik kronik memiliki riwayat tekanan darah tinggi. Diagnosis berdasarkan temuan klinik didapatkannya pembengkakan kaki yang menetap sejak 10 tahun yang lalu pada kaki kanan dan 2 tahun yang lalu pada kaki kiri yang diawali gejala demam filarial, sakit kepala, muntah serta bengkak kelanjar getah bening di daerah paha,<sup>1,3,7,8</sup>

Manifestasi kronik, disebabkan oleh berkurangnya fungsi saluran limfe terjadi beberapa bulan sampai bertahun-tahun dari episode akut. Gejala kronis filariasis berupa pembesaran yang menetap (elephantiasis) yang disebabkan oleh adanya cacing dewasa pada sistem limfatik dan oleh reaksi hiperresponsif berupa occult filariasis. Pasien juga mengalami yaitu adenitis dermatolimfangio pada kulit kakinya yang menyebabkan kulit berlipatlipat, timbul nodul dan kutil, papilomatosis, hiperpigmentasi, dan hipertrikosis. Pemeriksaan penunjang filariasis adalah menemukan mikrofilaria pada sediaan apusan darah tepi pengambilan darah malam hari, strip tes deteksi antigen/antibodi cacing, deteksi DNA mikrofilaria pada darah manusia lewat metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Dengan teknik ELISA dan ICT kedua

Teknik ini pada dasarnya menggunakan antibodi monoclonal yang spesifik untuk mendeteksi antigen *W.brancrofti* dalam sirkulasi. Pemeriksaan ultrasonografi dengan menemukan cacing dewasa pada saluran limfatik. Penemuan laboratorium adalah meningkatnya hitung jenis eosinophil. Namun, apabila sudah terdapat limfedema dan berlangsung kronis, hasil laboratorium bisa saja normal. Pada kasus ini ditemukan adanya mikrofilariemia positif yang menguatkan diagnosis pada kasus ini. Apabila jumlah mikrofilaria sangat banyak dapat menyebabkan inflamasi granuloma akut atau kronis akibat destruksi limfa..<sup>5,10,11</sup>

Dosis diethylcarbazine sebagai terapi yang diberikan pada orang dewasa usia >14 tahun adalah DEC 3 tablet 100mg + 1 tablet albendazol 400mg. Kombinasi diberikan sebanyak 1 kali per tahun, selama 5 tahun berturut-turut. Dosis tunggal per oral adalah 6 mg/kgBB/hari (300 mg yaitu 3 tablet 100 mg untuk berat badan 50 kg) diminum 12 hari berturut-turut.<sup>14-16</sup>

Pemberian terapi DEC terkomposisi Albendazole pada kasus pasien dengan riwayat hipertensi perlu perhatian khusus dikarenakan banyak ditemui kasus efek pemberian terapi pada penderita hipertensi dapat menyebabkan gangguan aliran sirkulasi darah hingga menyebabkan kematian.

Kontraindikasi absolut DEC adalah pasien dengan riwayat alergi, ibu hamil,

anak usia <2 tahun, gagal ginjal atau hemodialisis, epilepsi atau riwayat kejang, kanker, pasien sakit berat dan demam tinggi, pasien filariasis kronis dengan serangan akut, pasien onchocerciasis okular berat, malnutrisi atau gizi buruk.<sup>6,18,19</sup>

Peringatan penggunaan diethylcarbazine dimana dosis perlu diturunkan adalah pada pasien dengan gangguan ginjal seperti penyakit ginjal kronis, gangguan jantung seperti gagal jantung, dan yang sedang sakit berat. Tunda pemberian diethylcarbazine pada pasien yang sakit berat, berikan setelah sembuh.<sup>16,19,20</sup>

Seperti diketahui cara kerja obat diethylcarbazine yaitu menyebabkan cacing mikrofilaria mati dan beredar dalam siklus aliran darah serta menumpuk pada jaringan endotel. Diethylcarbazine merupakan inhibitor metabolisme asam arakidonat pada mikrofilaria sehingga terjadi imobilisasi dan mikrofilaria menjadi lebih mudah diserang oleh sistem imun tubuh.

Diethylcarbazine memicu fagositosis mikrofilaria yang dimediasi antibodi. Respons imun tubuh yang dapat diamati adalah peningkatan limfosit, eosinofil, makrofag, dan sel natural killer.

Diethylcarbazine juga bekerja mempengaruhi jalur siklooksigenase. Diethylcarbazine menghambat produksi prostanoid, prostaglandin E<sub>2</sub>, dan prostaglandin I<sub>2</sub> oleh sel endotel yang

merupakan hasil akhir jalur siklooksigenase. Prostaglandin merupakan agen vasodilator yang membantu parasit agar mudah bersirkulasi di dalam pembuluh darah. Pemberian diethylcarbazine menyebabkan penurunan prostaglandin yang signifikan sehingga mikrofilaria melekat dan menumpuk di kapiler. Diethylcarbazine menyebabkan peningkatan regulasi ekspresi molekul adhesi sel endotel yang mengakibatkan mikrofilaria semakin menempel pada endotel pembuluh darah. Mobilisasi mikrofilaria semakin terganggu oleh perlekatan granulosit dan agregasi trombosit yang terjadi.

Karena hal tersebutlah pada kasus ini diperlukan pemantauan tekanan darah pasien terlebih dahulu setiap mengkonsumsi obat disertai dengan penurunan dosis obat. Selain itu pasien dianjurkan menjaga tekanan darah dalam kondisi stabil.<sup>20-22</sup>

Pemberian terapi non farmakologi diterapkan dengan cara perawatan umum pada kaki pasien yang mengalami pembengkakan berupa mencuci dan mengeringkan kaki hingga sela-sela jari. Selain itu pasien dianjurkan memeriksa luka serta merawatnya di daerah kaki. Pasien dianjurkan melakukan latihan fisik dengan kakinya dan mengangkat kakinya di posisi lebih tinggi pada malam hari saat tidur.<sup>4,14,15</sup>

Dosis pengobatan diturunkan dengan pemberian bertahap demi menghindari kemungkinan terjadinya efek samping pada pasien. Dosis kecil dapat dimulai dengan pemberian 50 mg di hari pertama, kemudian 3 x 50 mg di hari kedua, 3 x 100 mg di hari ketiga, lalu menggunakan dosis 6 mg/kg/hari dibagi 3 kali pemberian untuk hari keempat selama 10-15 hari dengan demikian akan makin kecil kemungkinan efek samping yang ditimbulkan. Selain itu pasien diberikan terapi Paracetamol sebagai obat simptomatik untuk mengurangi nyeri yang dirasakan pasien. <sup>6,17,18</sup>

Sebelumnya pasien dianjurkan untuk mengontrol tekanan darah dengan tidak mengonsumsi makanan berlemak, bersantan, dan kopi. Pasien juga dianjurkan untuk tidak terlalu banyak bekerja dan menenangkan pikiran serta cukup tidur. Tekanan darah dipantau selama seminggu dengan pemberian obat antihipertensi Amlodipine sebelum pemberian terapi antifilariasis.

Setelah seminggu pasien datang kembali ke Puskesmas dengan diukur tekanan darahnya. Pada pemeriksaan kedua didapatkan tekanan darah pasien stabil 120/80mmhg. Pasien kemudian dianjurkan mengonsumsi obat DEC dikombinasikan Albendazole sesuai dosis selama 3 hari terlebih dahulu untuk dipantau kembali.

Kejadian ikutan pasca pengobatan filariasis perlu dimengerti bahwa berbeda

dengan efek samping penggunaan obat pada umumnya, efek yang tidak diharapkan pada pengobatan filariasis terdiri dari 2 kelompok efek. <sup>6,19,22</sup>

Pertama adalah yang biasa disebut efek samping obat, yaitu disebabkan karena reaksi terhadap obatnya. Efek samping obat ini adalah akibat efek obat terhadap tubuh manusia (efek farmakologi), akibat interaksi obat, intoleransi (tidak cocok obat), idiosinkrasi (keanehan/ketidak laziman respon individu terhadap obat), reaksi alergi obat. Efek samping karena obat biasanya ringan berupa sakit kepala, nyeri sendi, rasa lemas, mengantuk, mual, dan muntah. <sup>4,19,20</sup>

Kedua adalah yang disebut sebagai kejadian ikutan pasca pengobatan, yaitu reaksi tubuh terhadap hasil pengobatan (tubuh makrofilaria & mikrofilaria yang mati adalah benda asing bagi tubuh), bukan terhadap obatnya. Efek samping hasil pengobatan terjadi lebih berat, karena reaksi imun tubuh terhadap mikrofilaria yang mati menjadi benda asing untuk tubuh dan tergantung dari jumlah mikrofilaria yang mati beredar di sirkulasi (pembuluh darah dan limfatik) atau terakumulasi di jaringan, berbanding langsung dengan suksesnya pengobatan, sehingga boleh disebut sebagai efek yang muncul karena pengobatan berhasil membunuh mikrofilaria. Oleh karena itulah pada kasus pasien dengan mikrofilaremia yang tinggi perlu dilakukan pengurangan dosis untuk

mengurangi efek pengobatan yang beresiko terhadap sistem imun dan sirkulasi darah.

12,18,21,22

Efek berupa gatal hingga bengkak di daerah wajah, pembesaran kelenjar getah bening di leher, ketiak, dan inguinal yang teraba nyeri, demam, ruam kulit, penurunan penglihatan atau rabun senja, penyempitan lapang pandang (*tunnel vision*).<sup>14,19</sup>

Pasien datang 3 hari kemudian dengan kondisi umum baik dan tekanan darah stabil. Kemudian pasien dianjurkan untuk melanjutkan terapi hingga 14 hari. pasien dianjurkan untuk tetap menjaga tekanan darah dalam kondisi stabil.

## KESIMPULAN

Dalam beberapa kasus, terapi kombinasi diethylcarmazine dengan albendazole dapat memberikan reaksi yang berbeda pada setiap orang. Sistem kerja obat ini yang memberikan efek cacing mati beredar dalam aliran darah dapat mengganggu sistem sirkulasi sehingga perlu pemantauan khusus.

Pada pasien dengan riwayat hipertensi sebaiknya dilakukan penanganan untuk tekanan darahnya terlebih dahulu sebelum melakukan terapi demi menghindari resiko. Pemantauan tekanan darah dapat dilakukan setiap hari selama pemberian terapi agar terapi lebih terkontrol. Dosis terapi juga dapat diturunkan demi mengurangi efek samping yang dapat ditimbulkan.

Dianjurkan juga perawatan nonfarmakologi pada pasien baik untuk mengurangi tekanan darah agar tetap dalam kondisi stabil maupun untuk menjaga pembengkakan pada kaki pasien dalam kondisi yang baik.

## REFERENSI

1. Gandahusada, S. *Parasitologi Kedokteran*. (Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2014).
2. Zulkoni, A. *Parasitologi Untuk Keperawatan, Kesehatan Masyarakat dan Teknik Lingkungan*. (Nuha Medika, 2011).
3. Wahyono, T. Y. M., Supali, T. & Purwastyastuti. *Filariasis di Indonesia*. vol. 1 (Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kementrian Kesehatan RI, 2010).
4. Widoyono. *Penyakit Tropis :Epidemiologi, Penularan, Pencegahan Dan Pemberantasannya - Perpustakaan Terpadu*. (Erlangga, 2011).
5. Specht, S., Suma, T. K., Pedrique, B. & Hoerauf, A. Elimination of lymphatic filariasis in South East Asia. *BMJ* k5198 (2019) doi:10.1136/bmj.k5198.
6. Departemen Kesehatan RI, Indonesia. *Pedoman penanggulangan kejadian ikutan pasca pengobatan filariasis Direktorat Jenderal PP & PL*.

- (Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jendral PP & PL, 2009).
7. Sudoyo, A., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M. & Setiati, S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. (Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2014).
  8. Cabral, S. *et al.* Knowledge, attitudes and perceptions regarding lymphatic filariasis: study on systematic noncompliance with mass drug administration. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* **59**, (2017).
  9. Molyneux, D. H. Advancing toward the Elimination of Lymphatic Filariasis. *N. Engl. J. Med.* **379**, 1871–1872 (2018).
  10. Kamgno, J. *et al.* A Test-and-NotTreat Strategy for Onchocerciasis in *Loa loa* – Endemic Areas. *N. Engl. J. Med.* **377**, 2044–2052 (2017).
  11. Singh, A., Agarwal, L., Lakhmani, K., Sengupta, C. & Singh, R. Detection of anti-filarial antibody among hydrocele patients living in an endemic area for filariasis. *J. Fam. Med. Prim. Care* **5**, 553 (2016).
  12. Chami, G. F., Kabatereine, N. B. & Tukahebwa, E. M. Profiling the best-performing community medicine distributors for mass drug administration: a comprehensive, data-driven analysis of treatment for schistosomiasis, lymphatic filariasis, and soil-transmitted helminths in Uganda. *BMC Med.* **17**, 69 (2019).
  13. Dickson, B. F. R. *et al.* The prevalence of lymphatic filariasis infection and disease following six rounds of mass drug administration in Mandalay Region, Myanmar. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **12**, e0006944 (2018).
  14. Santoso & Sudomo, M. *Filariasis di Indonesia: strategi dan tantangan POPM filariasis menuju eliminasi tahun 2020*. (2016).
  15. Amarillo, M., Belizario, V. Y., Sadiang-abay, J. T., Sison, S. & Dayag, A. Factors associated with the acceptance of mass drug administration for the elimination of lymphatic filariasis in Agusan del Sur, Philippines. *Parasit. Vectors* **1**, 14 (2008).
  16. King, C. L. *et al.* A Trial of a Triple-Drug Treatment for Lymphatic Filariasis. *N. Engl. J. Med.* **379**, 1801–1810 (2018).
  17. Morris, C. P., Evans, H., Larsen, S. E. & Mitre, E. A Comprehensive, Model-Based Review of Vaccine and Repeat Infection Trials for Filariasis. *Clin. Microbiol. Rev.* **26**, 381–421 (2013).



18. Soedarto. *Pengobatan Penyakit Parasit.* (Sagung Seto, 2009).
19. Herrick, J. A. *et al.* Posttreatment Reactions After Single-Dose Diethylcarbamazine or Ivermectin in Subjects With Loa loa Infection. *Clin. Infect. Dis.* **64**, 1017–1025 (2017).
20. Obeyesekere, I. & Peiris, D. Pulmonary hypertension and filariasis. *Heart* **36**, 676–681 (1974).
21. Obeyesekere, I. & De Soysa, N. 'Primary' pulmonary hypertension, eosinophilia, and filariasis in Ceylon. *Heart* **32**, 524–536 (1970).
22. Ribeiro, E. L. *et al.* Diethylcarbamazine: A potential treatment drug for pulmonary hypertension? *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **333**, 92–99 (2017).