

Diyabetes Mellituslu Hastalarda Hastalık Profili ile Depresyon ve Anksiyete İlişkisi

The Relationship Between Disease Profile and Depression and Anxiety in Patients with Diabetes Mellitus

Anıl Uçan¹, Ebru Özden Yılmaz¹, Cafer Balcı², Cevahir Dinçtürk¹

¹Eskişehir Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Şehir Hastanesi, Geriatri Kliniği, Eskişehir, Türkiye

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) causes end-organ damage in patients, as well as directly or indirectly causing many psychological problems that can or cannot be diagnosed. Diagnosing depression in DM patients is limited because of the lack of specific diagnostic criteria and the presence of overlapping symptoms. An optimal method for detecting DM and accompanying psychiatric disorders (depression and anxiety) has not been established. The purpose of our study is to reveal the connection between the course of depression and anxiety and the control of the disease in patients with DM and to show that one of the reasons of the incompatibilities encountered in the course of DM is psychiatric disorders.

Methods: In the study, disease course and complication status, demographic characteristics and Diabetes Anxiety Depression Scale (DADS) scores of patients with type 2 DM between 01.06.2019-01.06.2020 were recorded in Eskişehir City Hospital Internal Diseases Department.

Results: The average age of the patients participating in the study was 53.1 years. 51% (n = 25) of the participants were male and 49% (n = 24) were female. When the DADS scores were evaluated; there was a statistically significant change between the first arrival median values 13 (3-35), the 2nd week values 7 (1-24) and the 6th month values 7 (2-26) (p < 0.001). However, the first controls and HbA1c values of our patients at the 6th month showed a significant decrease, and success was achieved in diabetes regulation (p < 0.001).

Conclusion: DM is a chronic and progressive metabolic disease that is common all over the world with accompanying complications. Depression and anxiety are psychiatric disorders that adversely affect the course of chronic diseases and can impair life comfort. There are studies showing that these psychiatric disorders decrease the treatment motivation of the patients, increase treatment costs and make process management difficult in case of comorbidity with DM. In our findings, it has been revealed that when DADS is administered in patients, it can be a suitable tool for evaluating the response to treatment and managing complications in the future, and scores correlated with the course of DM can be obtained.

Key words: Diabetes mellitus, depression, anxiety

ÖZET

Giriş: Diyabetes Mellitus (DM) hastalarda uç organ hasarı oluşturmasının yanı sıra tanı konulabilen veya konulamayan birçok psikolojik probleme doğrudan veya dolaylı yolla sebep olabilir. DM hastalarında depresyon tanısını koymak, spesifik tanı kriterlerindeki eksiklik ve örtüşen semptomların varlığı nedeniyle sınırlamalara uğramaktadır. DM ve ona eşlik eden psikiyatrik bozuklukların (depresyon ve anksiyete) saptanmasında optimal bir yöntem ortaya konmamıştır. Çalışmamızın amacı; DM'li hastalarda eşlik eden depresyon ve anksiyetenin seyri ile hastalığın kontrolü arasındaki bağlantıyı ortaya çıkartmak ve DM seyrinde karşılaşılan uyumsuzlukların sebeplerinden birinin de psikiyatrik bozukluklar olduğunu göstermektir.

Yöntemler: Çalışmada Eskişehir Şehir Hastanesi İç Hastalıkları bölümünde, 01.06.2019 - 01.06.2020 tarihleri arasında Tip 2 DM tanılı hastaların hastalık seyri ve komplikasyon durumları, demografik özellikleri ve Diyabet Anksiyete Depresyon Skalası (DADS) skorları kaydedildi.

Bulgular: Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması 53,1 yıldır. Katılımcıların %51'i (n = 25) erkek, %49'u (n = 24) kadındır. DADS skorları değerlendirildiğinde; ilk geliş değeri 13 (3-35), 2. hafta değeri 7 (1-24) ve 6. ay değeri 7 (2-26) arasındaki değişimde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p < 0,001). Bununla birlikte hastalarımızın ilk kontrolleri ve 6. aydaki HbA1c değerleri de anlamlı ölçüde azalma göstererek diyabet regülasyonunda başarı sağlandı (p < 0,001).

Sonuç: DM, eşlik ettiği komplikasyonlar ile tüm dünyada yaygın görülen, kronik ve ilerleyici bir metabolik hastalıktır. Depresyon ve anksiyete ise kronik hastalıkların seyrini kötü etkileyen ve yaşam konforunu bozabilen psikiyatrik bozukluklardır. Sözü geçen psikiyatrik bozuklukların DM ile birlikteliği durumunda, hastaların tedavi motivasyonunu düşürdüğünü, tedavi maliyetlerini arttırdığı ve süreç yönetimini zorlaştırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bulgularımızda, DADS hastalarda uygulandığında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve ilerisi için komplikasyon yönetiminde uygun bir araç olabileceği, DM seyri ile korele skorlar elde edilebileceği ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, depresyon, anksiyete

Sorumlu Yazar: Dr. Anıl Uçan, Eskişehir Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Eskişehir, Türkiye

E-mail: ANIL-UCAN@hotmail.com

Eskişehir Med. J. 2021; 2(1):11-15.

Gönderim tarihi:02.01.2021 Kabul tarihi:02.02.2021

Authors: Anıl Uçan (ORCID:0000-0001-8771-6121), Ebru Özden Yılmaz (ORCID: 0000-0002-1984-2481), Cafer Balcı (ORCID: 0000-0002-1478-1106), Cevahir Dinçtürk (ORCID: 0000-0001-5105-6985)

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), plazma glukoz seviyesinin yüksekliği ile seyreden ve ölümcül komplikasyonlara neden olabilecen tüm dünyada 2019 yılında prevalansının %9,3 olan, yaygın görülen, kronik, ilerleyici bir metabolik hastalıktır (1). Diyabet hastalarda uç organ hasarı oluşturmasının yanı sıra tanı konulabilen veya konulamayan bir çok psikolojik probleme doğrudan veya dolaylı yolla sebep olabilir (2). DM hastalarında eşlik eden özellikle nöropati, nefropati gibi bazı komplikasyonlar ve sürekli insülin kullanımının depresyon ve anksiyetenin en güçlü prediktif faktörlerini arasında olduğu birçok araştırmada ortaya konmuştur (3,4). Yapılan çalışmalar genelde diyabet hastalarının %90'ını oluşturan Tip 2 DM hastaları üzerinde olup bu hastalarda %10-30 arasında farklı derecelerde eşlik eden depresif bozukluklar, %14'ünde yaygın anksiyete bozukluğu ve %40'ında anksiyete düzey artışı bulunmuştur (5,6). Epidemiyolojik çalışmalar, diyabet ve depresyonun birlikteliğinin bu hastalıkların yönetimini klinisyenler için güçleştirdiğini, tedaviye cevabı kısıtladığını ve sonuçta hastalık prognozuna kötü yönde etkilediğini göstermektedir (7,8). Egede ve ark. yaptığı bir çalışma, kötü yönetilmiş bir diyabetin, kilo ve iştah azalması, uyku bozuklukları ve yorgunluk gibi depresif semptomların erken tanısında bir bariyer olabileceğini göstermektedir (9).

Depresyon ve Anksiyete insanların yaşam konforunu bozabilen ve tedavi gerektiren psikiyatrik bozukluklardır (10). İç hastalıkları polikliniğinin pratiğinde bu hastalıkların DM ile birlikteliği durumunda, hastaların tedavi motivasyonunu düşürdüğünü, tedavi maliyetlerini arttırdığı ve süreç yönetimini zorlaştırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (11,12). Diyabet ile depresyon ve/veya anksiyetenin varlığı, diyabetin kontrolünde bozulma, HbA1c ve kan şekeri değerlerindeki yükseklik ile dökümanete edilmiş, bu birliktelikler neticesinde hastaların genel yaşam beklentisinin azaldığı gösterilmiştir (13).

Depresyon ve anksiyetenin yoğunluğunu belirlemek için kullanılan Hasta sağlık anketi 9 (PHQ-9) ve Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) ölçeklerinin birleşiminden oluşan DADS'ı oluşturan ölçeklerden YAB-7, Spitzer ve ark. tarafından DSM-IV-TR ölçütlerine göre geliştirilmiş, yaygın anksiyete bozukluğunu değerlendiren kısa, öz bildirimle doldurulan bir testtir (13). Son 2 hafta içindeki mental durumu değerlendiren ölçek maddelerinde sorulan sorulardan oluşan 7 maddeli ve 4 cevaplı (0=hiç, 1=Birçok gün, 2=günlerin yarısından fazlasında, 3=hemen hemen her gün), kâğıt kalem tipi bir ölçektir. PHQ-9 ise DSM-IV kriterine göre 9 semptomu sorgulayan anksiyete ve depresyon teşhisinde kullanılan bir ankettir. Bu ölçek Kurt Kroenke ve diğerleri tarafından doğrulanmıştır (15). Her soru 0 (hiç değil) ile 3 (neredeyse her gün) arasında puanlanır. Soruların kısa olması ve kolay uygulanabilmesi önemli bir avantajdır. Depresyon ve anksiyetenin yoğunluğunu ölçmek için bu iki ölçeğin birleşiminden oluşan Diyabet Anksiyete Depresyon Skalası (DADS) ve bu skalayı oluşturan ölçeklerin Türk toplumu için geçerliliği ve güvenilirliği Sarı ve ark. ve Konkan ve ark. tarafından doğrulanmıştır (16,17).

Çalışmamızın amacı; bu ölçekleri kullanarak DM'li hastalarda eşlik eden depresyon ve anksiyetenin seyri ile hastalığın kontrolü arasındaki bağlantıyı ortaya çıkartmak ve DM seyrinde karşılaşılan uyumsuzlukların sebeplerinden birinin de psikiyatrik bozukluklar olduğunu göstermektir.

YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmada Eskişehir Şehir Hastanesi İç Hastalıkları bölümünde, 01.06.2019-01.06.2020 tarihleri arası, 18 yaşından büyük, Amerikan Diyabet Birliği'nin güncel ADA 2020 tanı kriterlerine göre tanı almış Tip 2 DM hastalarının, rutin poliklinik kontrollerinde her iki cinsiyetten de çalışmaya katılmaya gönüllü 50 hastadan oluşan hasta grubunun sosyo-demografik özellikleri kaydedildi (18). Çalışmaya katılmak istemeyen 1

hastanın verileri çıkartıldı. Hastaların demografik verileri, ilk geliş, ikinci hafta kontrolü ve altıncı ay kontrolünde değerlendirilen kan parametreleri, DM ile ilgili özellikleri ve DM tedavileri kaydedildi. Glomerüler filtrasyon hızını (GFR) belirlemek için Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü ile tahmini kreatinin klerensi hesaplandı. Diyabet eğitim polikliniğinde uygulanışı hızlı PHQ-9 anketindeki 9 soruya eklenen YAB-7 anketindeki 4 sorudan oluşan 13 soruluk, anksiyete ve depresyon sıklığını değerlendirmek için kullanılan DADS kullanılmıştır [19]. Çalışmamıza 18 yaş altındakiler, DM teşhisi konmamış, psikiyatrik bozukluğu olan ve bilinen psikiyatrik ilaç kullanan hastalar ve gebeler dahil edilmedi.

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (onay numarası 2020/329) etik kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi ilkeleri ve yürürlükteki tüm yönetmeliklerle yürütülmüştür.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows ver. 22.0 programı aracılığıyla yapıldı. Tanımlayıcı veriler yüzde, ortalama ve standart sapma olarak sunuldu, verilerin analizinde Wilcoxon, Friedman ve Spearman analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak

kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması $53,1 \pm 10,45$ idi (Tablo 1). Katılımcıların %51'si ($n = 25$) erkek, %49'i ($n = 24$) kadındı. Hastaların %26,5'i ($n = 13$) yeni tanı olup hastalardaki ortalama diyabet süresi $7,19 \pm 6,50$ yıldır. Bu hastaların %65,3'ü ($n = 32$) insülin ve oral anti diyabetik ilaç tedavilerini kombine olarak alırken, DADS skorları değerlendirildiğinde; ilk geliş ortanca değeri 13 (3-35), 2. hafta ortanca değeri 7 (1-24) ve 6. ay ortanca değeri 7 (2-36) arasındaki değişimde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,001$). Hastalarımızda DM'a en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon olup, hastaların %71,4'ünde ($n = 35$) eşlik etti. En sık görülen DM komplikasyonu ise 22 (%55,1) hastada gözlenen diyabetik retinopati idi. Çalışmaya katılan hastaların diğer özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalarda GRF'yi belirlemek için kullanılan MDRD'ye göre tahmini kreatinin klerensi ortalaması $88,00 \pm 25,02$ olarak hesaplandı.

Bununla birlikte hastalarımızın ilk kontrollerindeki HbA1c ortalamaları ($9,71 \pm 2,86$) ve 6. aydaki HbA1c

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

Değişken	Ortalama \pm Standart sapma	Minimum – Maksimum Değerler
Yaş	$53,1 \pm 10,45$	33 - 80
Diyabet Süresi	$7,19 \pm 6,50$	0 - 25
Eşlik Eden Hastalık veya Komplikasyon	Sıklık	Yüzde
Hipertansiyon	35	71,4
Koroner Arter Hastalığı	7	14,3
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	2	4,1
Nöropati	13	26,5
Retinopati	22	44,9
Ayak Ülseri	4	8,2
İlaçlar		
İnsülin	12	24,5
İnsülin+Oral Anti Diyabetik	32	65,3
Oral Anti Diyabetik	5	10,2
Anti-Hipertansif kullanımı	10	20,4

ortalamaları ($7,41 \pm 4,15$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değişiklik görüldü ($p < 0,001$). Hastaların ilk başvuru ve 6. aydaki HbA1c değerleri ile DADS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($r = 0,22$, $p = 0,124$).

TARTIŞMA

Her ne kadar DM multisistemik bir endokrin bozukluk olarak tanımlansa da diyabet seyrinde gittikçe artan prevalansı ile birlikte görülen psikolojik bozukluklar ihmal edilmemelidir (20). Özellikle DM hastalarında görülen komplikasyonlar ve DM seyri psikolojik durum değişikliklerine yol açabilir. DM ve bahsedilen psikiyatrik bozuklukların (depresyon ve anksiyete) birlikteliği sanılandan sık olsa da bu bireylerin saptanmasında optimal bir yöntem ortaya konmamıştır. Tanı konusunda oluşturulmayan konsensüs tedavi konusunda da gecikmelere yol açarsa, DM'nin komplikasyon oranlarında artışa sebep olabileceği bilinmektedir (19). Çalışmamızda yer alan hastaların depresyon ve anksiyete durumunu değerlendirdiğimiz DADS skorları arasındaki değişim kaydedildiğinde, ilk kez bu testi yapanlarla, ikinci hafta ve 6. Ayda yapılan skalalar arasında değişimler gözlemlenmiştir.

Yapılan çalışmalar HbA1c'nin hastalık seyrinde kullanılabilir bir ölçek olduğunu göstermiştir (21). Buna göre HbA1c değerlerindeki azalma ve diyabet seyrindeki düzelme ile hastalığın oluşturduğu veya eşlik ettiği anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların daha az görülmesi beklenmelidir (22). Çalışmadaki bulgular literatür ile benzerdir (20). HbA1c değerlerinde, geliş ile kıyaslandığında 6 ay sonraki değerlerde anlamlı azalma eşlik etmiş ve hastaların DM regülasyonunda başarı sağlandığı gözlemlenmiştir.

Hastaların ilk başvuru ve 6. aydaki HbA1c değerleri ile DADS skorları arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmamıştır ($r = 0,22$, $p = 0,124$). Çalışmadaki hasta sayısının az olması sonucu etkileyen en önemli etken olarak düşünüldü. Bununla beraber hastalarda görülen depresyonun diyabet oluşumuna neden

olabileceğini gösteren bir meta analiz literatürde yer alsa da, bu hipotezin doğrulanması için geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (24). Araştırmamızdaki en önemli kısıtlılık bir kontrol grubunun olmamasıydı. İlaveten çalışmamızdaki hastalarda depresyonun ve anksiyetenin değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklerin bir standartizasyonunun olmaması, klinik değerlendirmede sorun yaratan bir kısıtlılık olmuştur. Bu kısıtlılıklara rağmen, çalışmamızın ve literatürün önerdiği verilerin desteklediği sonuçlar diyabet ve psikiyatrik bozuklukların birlikteliğinin hastalığın seyri ile korele olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Diyabet gibi kronik hastalıkların sağlık sistemi üzerinde oluşturduğu maddi yükün önüne geçmek adına, bu hastalıkların kontrolünde yapılacak olan değerlendirmelerin ve hastalığa eşlik eden durumları erkenden saptamanın büyük önemi vardır. Bu konuda sağlık sisteminin tüm basamaklarındaki hekimlere görev düşmektedir.

SONUÇ

DM, hipergliseminin öncülüğündeki multisistemik komplikasyonlar ile seyreden, ilerleyici ve psikiyatrik bozukluklara neden olabilen bir metabolik hastalıktır. Depresyon ve anksiyete ise insanların yaşam konforunu bozabilen ve tedavi gerektiren psikiyatrik bozukluklardır. Bulgularımız DADS'nin hastalarda uygulandığında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve ilerisi için komplikasyon yönetiminde uygun bir araç olabileceği düşündürmüştür. Ancak, geniş çaplı randomize çalışmalarla DM seyri ile skalanın korelasyonunun doğrulanması gerekecektir.

Çıkar Çatışması: Yazarların çalışma ile ilgili çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843.
2. Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J Clin Psychol.* 2001 Apr;57(4):457-78.
3. Li C, Ford ES, Strine TW, et al. Prevalence of depression among U.S. adults with diabetes: findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Diabetes Care.* 2008 Jan;31(1):105-7.
4. Khan P, Qayyum N, Malik F, et al. Incidence of Anxiety and Depression Among Patients with Type 2 Diabetes and the Predicting Factors. *Cureus.* 2019 Mar 14;11(3):e4254.
5. L Lin EH, Von Korff M, Alonso J, et al. Mental disorders among persons with diabetes--results from the World Mental Health Surveys. *J Psychosom Res.* 2008 Dec;65(6):571-80.
6. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *Lancet.* 2011 Jul 2;378(9785):31-40.
7. Holt RI, Katon WJ. Dialogue on Diabetes and Depression: Dealing with the double burden of co-morbidity. *J Affect Disord.* 2012 Oct;142 Suppl:S1-3.
8. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010 Dec;53(12):2480-6.
9. Egede LE, Zheng D, Simpson K. Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Mar;25(3):464-70.
10. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med.* 2013 Nov;10(11):e1001547.
11. Gülsere L, Gülsere Ş, Hekimsoy Z, et al. Major depresif bozukluğu olan diabetes mellituslu hastalarda fluoksetin ve paroksetinin depresyon-anksiyete, yaşam kalitesi, yeti yitimi ve metabolik kontrol üzerine etkisi: Tek-kör, karşılaştırmalı bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoli Bülteni.* 2001; 11 (1) :1-10.
12. Korkut Y, Kayabaşı A, Onbaşı K. The relationship of depression, anxiety with the type of treatment and age of diabetes in patients with type 2 diabetes. *Turkish Journal of Family Practice* 2020;24(2):58-67.
13. Holt RI, Katon WJ. Dialogue on Diabetes and Depression: Dealing with the double burden of co-morbidity. *J Affect Disord.* 2012 Oct;142 Suppl:S1-3.
14. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006 May 22;166(10):1092-7.
15. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001 Sep;16(9):606-13.
16. Konkan R, Şenormancı Ö, Güçlü O, et al. Validity and reliability study for the Turkish adaptation of the generalized anxiety disorder-7 (GAD-7)scale. *Archives of Neuropsychiatry.* 2013; 50: 53-58
17. Sarı YE, Kokoglu B, Balcioglu H, et al. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Biomedical Research.* 2016; Special Issue: S460-S462
18. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S4-S6.
19. Davis WA, Bruce DG, Dragovic M, et al. The utility of the Diabetes Anxiety Depression Scale in Type 2 diabetes mellitus: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *PLoS One.* 2018 Mar 15;13(3):e0194417.
20. Pouwer F. Should we screen for emotional distress in type 2 diabetes mellitus? *Nat Rev Endocrinol.* 2009 Dec;5(12):665-71.
21. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2007 Apr;24(4):333-43.
22. Bajaj S, Agarwal SK, Varma A, et al. Association of depression and its relation with complications in newly diagnosed type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Sep;16(5):759-63.
23. Uysal Y, Akpınar E. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Hastalık Algısı ve Depresyon. *Cukurova Medical Journal.* 2013; 38 (1): 31-40
24. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, et al. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia.* 2006 May;49(5):837-45.

Cite as: Uçan A, Yılmaz EÖ, Balcı C, et al. The Relationship Between Disease Profile and Depression and Anxiety in Patients with Diabetes Mellitus. *Eskisehir Med J.* 2021; 2 (1): 11-15.