

PROFIL PENGGUNAAN INSULIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS RAWAT INAP YANG MENGALAMI HIPOGLIKEMIA

Studi Observasional di RSUD Ratu Zalecha Martapura Periode 2018 - 2019

Firzatullah Ega Radyastra¹, Nanang Miftah Fajari², Franciscus Xaverius Hendriyono³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Divisi Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email koresspondensi: firzatullahegar@gmail.com

Abstract: *One of the factors that can cause hypoglycemia in diabetes mellitus patients who are hospitalized is the use of insulin therapy. The purpose of this study was to determine the profile of insulin use in inpatient DM patients who experienced hypoglycemia in the subspecialty clinic in the endocrine division of the Ratu Zalecha Martapura Regional Hospital. This research is descriptive with a cross-sectional approach. The technique of taking the subject uses a total sampling technique. There were 30 DM patients who experienced hypoglycemia with insulin therapy. The results showed that the age group that experienced the most hypoglycemia was 46 - 55 years (40%), had diabetes for ≥ 1 year (73.3%), and the most widely used regimen was basal - bolus (70%) then total the daily dose used at the baseline was 11.17 ± 4.47 units and the bolus portion was 20.83 ± 8.83 units. The conclusion of this study is that the most frequently used insulin regimen in inpatients with hypoglycemia is basal - bolus.*

Keyword: *hypoglycemia, diabetes mellitus, insulin, inpatient, hospitalized.*

Abstrak: Salah satu faktor yang dapat menyebabkan kejadian hipoglikemia pada pasien DM rawat inap di rumah sakit adalah penggunaan terapi insulin. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui profil penggunaan insulin pada pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia di Poli subspecialis penyakit dalam divisi endokrin RSUD Ratu Zalecha Martapura. Penelitian ini bersifat deskriptif dengan pendekatan *cross-sectional*. Teknik pengambilan subjek menggunakan teknik *total sampling*. Didapatkan 30 subjek pasien DM yang mengalami hipoglikemia dengan terapi insulin. Hasil penelitian menunjukkan kelompok umur yang paling banyak mengalami hipoglikemia adalah 46 – 55 tahun (40%), telah mengidap DM selama ≥ 1 tahun (73,3%), dan regimen yang paling banyak digunakan adalah basal – bolus (70%) lalu total dosis harian yang digunakan pada bagian basalnya 11.17 ± 4.47 unit dan bagian bolusnya $20,83 \pm 8,83$ unit. Kesimpulan penelitian ini adalah regimen insulin yang paling sering digunakan pada pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia adalah basal – bolus.

Kata - kata kunci: hipoglikemia, diabetes melitus, insulin, rawat inap, rumah sakit.

PENDAHULUAN

Pada tahun 2013, prevalensi kejadian diabetes melitus (DM) di Indonesia adalah sekitar 6,9% dan jumlah ini meningkat pada tahun 2018 menjadi 8,5%.^{1,2} Peningkatan penderita DM ini dapat berdampak pada banyaknya pasien DM yang masuk rumah sakit dan dirawat inap karena penyebab yang beragam.³ Pada pasien DM yang dirawat inap secara umum terapi yang menjadi pilihan utama adalah dengan terapi insulin dikarenakan pada pasien rawat inap sangat diperlukan kontrol glikemik yang baik dan menurunkan glukosa darah dengan cepat agar terhindar dari komplikasi akibat tingginya kadar glukosa darah.⁴ Kerja dari insulin salah satunya adalah mengubah glukosa menjadi glikogen dan disimpan di hati sehingga menurunkan kadar glukosa di dalam darah.⁴ Target kadar glukosa darah pada pasien DM rawat inap dapat dengan mudah tercapai dengan terapi insulin.^{4,5} Namun pada penggunaan terapi insulin terdapat beberapa efek samping, efek samping yang paling umum adalah kondisi yang dinamakan hipoglikemia. Hal ini dikarenakan pada pasien DM rawat inap sangat memerlukan kontrol glikemik yang ketat agar menurunkan risiko terjadinya komplikasi akibat tingginya kadar glukosa darah, namun memiliki risiko efek samping dapat menyebabkan kadar glukosa darah turun dibawah dari target yang diharapkan sehingga terjadi kondisi hipoglikemia.^{4,6}

Hipoglikemia adalah suatu keadaan menurunnya kadar glukosa darah ≤ 70 mg/dL atau $\leq 3,9$ mmol/L.⁷ Hipoglikemia adalah masalah yang umum pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan atau tanpa DM. Hipoglikemia juga terlibat dalam perkembangan hasil klinis yang buruk serta berhubungan dengan penyakit berat dan komorbiditas, termasuk peningkatan mortalitas pasien yang dirawat di rumah sakit.^{7,8} Hipoglikemia juga dapat berakibat fatal karena bisa menyebabkan kematian.⁹

Penelitian mengenai profil penggunaan insulin pada pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia belum pernah

dilakukan di RSUD Ratu Zalecha Martapura sebelumnya, padahal angka penderita DM cukup tinggi di Kalimantan Selatan, selain itu kejadian hipoglikemia pada pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia merupakan kejadian yang cukup umum.^{2,8} Padahal hipoglikemia merupakan salah satu akibat karena kontrol glikemik yang terlalu ketat atau perlunya evaluasi mengenai terapi insulin pasien. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil penggunaan insulin pada pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia di RSUD Ratu Zalecha Martapura.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode penelitian deskriptif dengan pendekatan potong lintang. Populasi penelitian ini adalah pasien DM rawat inap yang mendapat terapi insulin di RSUD Ratu Zalecha Martapura periode 2018 - 2019.. Subjek pada penelitian ini adalah pasien DM rawat inap yang mendapat terapi insulin yang mengalami hipoglikemia di RSUD Ratu Zalecha Martapura periode 2018 - 2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek pada penelitian ini diambil dengan menggunakan teknik *non probability sampling*, yaitu *total sampling method*.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien DM rawat inap baik DM tipe 1 maupun tipe 2 yang mendapat terapi insulin di RSUD Ratu Zalecha Martapura dan pasien DM yang mengalami hipoglikemia di ruang rawat inap RSUD Ratu Zalecha Martapura yang mendapat terapi insulin. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang mengalami hipoglikemia yang disebabkan obat anti diabetes (OAD) dan pasien DM yang tidak mendapatkan injeksi insulin selama dirawat di RSUD Ratu Zalecha Martapura. Penelitian ini menggunakan data rekam medis pasien DM di RSUD Ratu Zalecha Martapura. Data yang diperoleh dari hasil pemeriksaan diolah melalui proses editing, tabulasi, dan

pengelompokan. Proses pengolahan data dilakukan dengan *microsoft excel 2016* dan dianalisis secara deskriptif dan dihitung persentasi dari hasil pengumpulan dan pengolahan data serta disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dari penelitian ini terdapat 30 orang pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia dengan terapi insulin yang terdiri dari 10 orang laki – laki dan 20 orang perempuan. Pada pasien DM terdapat peningkatan penggunaan insulin dari 11,7% di tahun 2009 menjadi 21,4% di

tahun 2012. Penggunaan insulin pada terapi diabetes dipercaya dapat berpengaruh pada kemungkinan terjadinya hipoglikemia di masa depannya. Hasil penelitian ini sejalan dengan Shufyani F, *et al* yaitu jenis kelamin yang lebih banyak mengalami hipoglikemia adalah perempuan sebanyak 31 pasien (83,7%).¹⁰ Hal ini kemungkinan disebabkan karena perempuan memiliki sensitivitas insulin yang lebih tinggi sehingga penurunan glukosa lebih cepat.¹¹ Data karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian profil penggunaan insulin pada pasien diabetes melitus rawat inap yang mengalami hipoglikemia di rsud ratu zalecha martapura periode 2018 – 2019

Variabel	N = 30
Lama menderita DM	
Baru (%)	8(26,7)
Lama (%)	22(73,3)
Waktu hipoglikemia	
Puasa (%)	25(83,3)
Pos-prandial (%)	5(16,7)
Regimen insulin	
Basal (%)	6(20)
Basal – bolus (%)	21(70)
Premix (%)	1(3,3)
<i>Continous pump</i> (%)	2(6,7)
Rerata Kadar glukosa (mg/dL)	46,2 ± 13,3
Rerata Usia (Tahun)	57 (45-81)
Rerata Total dosis insulin (Unit)	
Basal	8,3 ± 2,4
Basal – bolus :	
- Basal	11,2 ± 4,4
- Bolus	20,8 ± 8,8
Premix	16 ± 0
<i>Continous pump</i>	28 ± 14

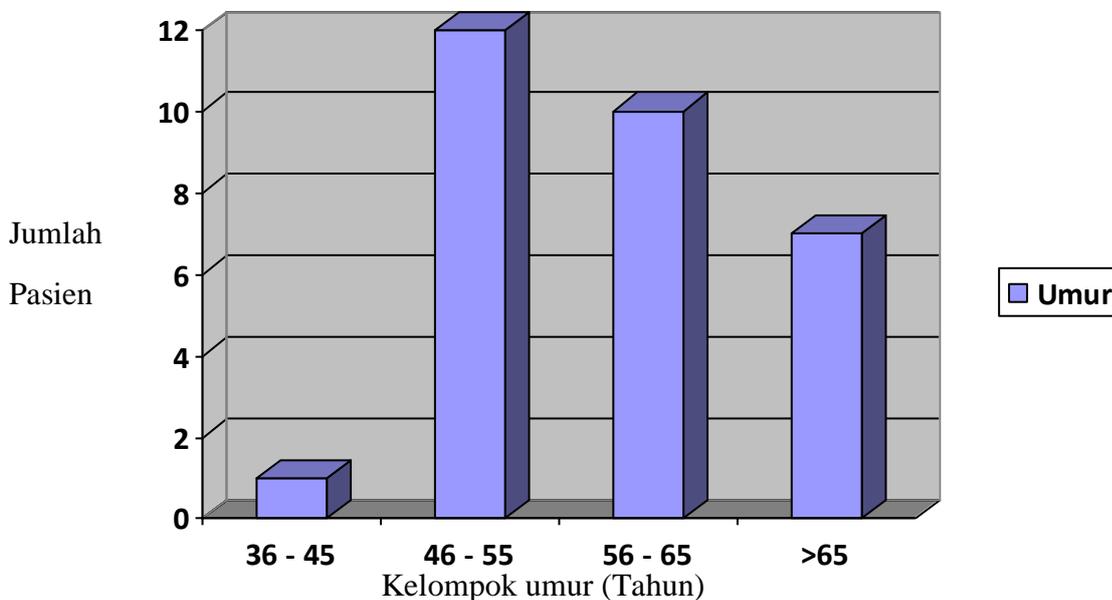
Berdasarkan tabel 1 dapat dilihat rerata ± simpang baku kadar glukosa pada subjek adalah 46,2 ± 13,3 mg/dL. Penurunan kadar glukosa ini dapat terjadi karena beberapa faktor seperti jenis atau regimen insulin yang digunakan, dosis yang diberikan pada pasien rawat inap. Faktor lainnya yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya hipoglikemia adalah usia, jenis kelamin dan lama menderita DM.^{6,10,12}

Jika dilihat dari usia pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia memiliki nilai median 57 dan minimal – maksimal 45 – 81 tahun. Lalu jika diklasifikasikan berdasarkan kelompok umur yang dapat dilihat pada gambar 1, kelompok umur pasien DM rawat inap yang paling banyak mengalami hipoglikemia karena terapi insulin adalah kelompok umur 46 – 55 tahun sebanyak 12 orang (40%) dan yang terendah pada kelompok 36 – 45 tahun

sebanyak 1 orang (3,33%). Sedangkan pada penelitian dari Shufyani, *et al* kelompok terbanyak yang mengalami hipoglikemia yaitu kelompok pasien berusia lansia (60 – 74 tahun) terdapat 30 orang (81,1%) dan pada pasien berusia dewasa (45 – 59 tahun) terdapat 7 orang (18,9%). Sehingga dapat disimpulkan bahwa peningkatan usia merupakan salah satu faktor risiko peningkatan kejadian hipoglikemia. Hal ini dapat terjadi kemungkinan karena penurunan fungsi atau kondisi fisiologis seperti penurunan bersihan insulin dari dalam tubuh karena menurunnya fungsi hati dan ginjal, penurunan fungsi dan respon dari sistem *glucose counter-regulatory*, dan lain – lain.^{13,14}

Jika dilihat berdasarkan lama menderita diabetes hasil penelitian

menunjukkan kejadian hipoglikemia pada pasien DM rawat inap dengan terapi insulin paling banyak dialami pasien lama menderita DM kelompok lama (≥ 1 tahun) berjumlah 22 orang (73,3%) dan 8 orang (26,7%) pada kelompok baru (< 1 tahun). Hal ini kemungkinan berhubungan dengan lama pasien menderita DM. Hal ini juga berhubungan dengan fungsi dari mekanisme sistem *glucose counter-regulatory*, yaitu jika semakin lama pasien menderita diabetes maka semakin lama pula pemakaian obat penurun glukosa darah sehingga semakin tinggi kemungkinan terjadinya gangguan pada sistem tersebut sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia.¹²



Gambar 1 Diagram distribusi usia pada pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia dengan terapi insulin

Pada penelitian ini jika dilihat berdasarkan waktu terjadinya hipoglikemia mendapatkan hasil bahwa pasien yang mengalami kejadian hipoglikemia puasa (terjadi >5 jam setelah makan) terdapat 25 orang (83%) dan pasien yang mengalami hipoglikemia pos - prandial (terjadi pada 4-5 jam setelah makan) 5 orang (17%). Hipoglikemia pada pagi hari biasanya disebabkan oleh *long-acting insulin*,

hipoglikemia pada siang hari atau malam hari yang terjadi setelah beberapa saat setelah makan biasanya disebabkan oleh *rapid-acting insulin*.⁶ Hal ini didasarkan pada farmakokinetik dan farmakodinamik dari insulin tersebut. Insulin *long-acting* yang biasanya diberikan dalam regimen basal memiliki durasi efek yang lama dan dimaksudkan untuk mengatasi peningkatan kadar glukosa darah puasa dan tidak

berkaitan dengan jumlah dan pola makan pasien. Pada penelitian ini sebagian besar regimen basal yang digunakan adalah detemir, Sedangkan insulin *rapid-acting* digunakan dalam regimen bolus memiliki onset yang cepat dan durasi yang pendek dan digunakan untuk mengatasi peningkatan kadar glukosa darah setelah makan dan pada penelitian ini regimen bolus yang digunakan adalah aspart dan glulisin.^{15,16}

Jika dilihat berdasarkan regimen insulin yang digunakan pada penelitian ini mendapatkan hasil yaitu regimen yang paling banyak digunakan pada pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia adalah regimen basal – bolus sebanyak 21 orang (70%), diikuti oleh regimen basal 6 orang (20%), regimen *continous pump* 2 orang (6,7%) dan regimen premix 1 orang (3,3%). Hal ini sejalan dengan penelitian Syed Tehseen A, *et al* melaporkan bahwa rata – rata kejadian hipoglikemia sedikit lebih tinggi pada kelompok pasien yang menggunakan regimen basal – bolus ($3,9 \pm 1$) daripada pasien yang menggunakan regimen premix ($3,1 \pm 0,8$).¹⁷ Pada beberapa penelitian terapi insulin yang disarankan pada pasien yang dirawat inap di rumah sakit adalah regimen basal bolus karena efektif dalam menurunkan dan mengontrol kadar glukosa pasien. Namun terdapat kemungkinan efek samping dari penggunaan insulin pada kontrol glikemik yang ketat dan efek samping yang paling umum adalah hipoglikemia. Sehingga intensifikasi terapi insulin menggunakan regimen basal – bolus dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya hipoglikemia.¹⁸ Hal ini kemungkinan dikarenakan pada regimen basal – bolus mendapat dosis harian yang lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan regimen bolus ataupun premix.^{18,19} Hal ini juga meningkatkan kemungkinan kejadian hipoglikemia jika mekanisme *counter-regulatory* yang terganggu sehingga penurunan kadar glukosa darah dapat turun dibawah dari target terapi yang diharapkan.

Pada tabel 1 dapat dilihat total dosis insulin yang digunakan pada pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan rerata total dosis insulin yang digunakan pada pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia berbeda beda tergantung regimennya. Pada regimen basal memiliki rerata dan simpang baku $8,3 \pm 2,4$ dan rerata total dosis insulin yang digunakan pada regimen basal – bolus terbagi menjadi pada bagian basalnya yaitu $11,2 \pm 4,4$ dan pada bagian bolusnya yaitu $20,8 \pm 8,8$, lalu pada regimen premix yaitu 16 ± 0 dan *continous pump* 28 ± 14 . Dari hasil diatas dapat dilihat bahwa memang pada regimen basal – bolus total dosis harian yang diberikan lebih tinggi dibandingkan regimen lainnya. Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa dosis insulin merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi hipoglikemia pada pasien DM.^{4,6,10} Hal ini dikarenakan semakin tinggi total dosis insulin yang diberikan maka semakin tinggi kemungkinan kejadian hipoglikemia. Namun pada penerapannya untuk pasien rawat inap di rumah sakit yang memerlukan kontrol glikemik yang optimal agar tidak terjadi komplikasi karena tingginya kadar glukosa darah sehingga pengobatan kontrol gula darah harus dilakukan secara ketat. Pada penelitian Shufya, *et al* yaitu kelompok pasien yang mengalami hipoglikemia adalah pasien yang menerima dosis insulin >20 unit sebanyak 26 orang (70,27%).¹⁰ Pada pasien DM yang dirawat inap di rumah sakit biasanya memerlukan dosis insulin yang lebih tinggi untuk mencapai target kadar glukosa karena adanya peningkatan tingkat resistensi insulin, dosis yang lebih tinggi ini diperlukan agar tidak terjadi komplikasi karena keadaan hiperglikemia yang dialami pasien saat rawat inap atau memperbaiki kondisi pasien yang menyebabkan pasien DM menjalani rawat inap, karena tidak jarang penyebab pasien DM yang masuk rumah sakit dapat terjadi karena penyakit lain yang merupakan komplikasi dari

penyakit DM itu sendiri sehingga memperburuk keadaan pasien.⁶

PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan bahwa jumlah pasien rawat inap yang mengalami hipoglikemia dengan terapi insulin di RSUD Ratu Zalecha Martapura periode 2018 – 2019 berjumlah 30 pasien terdiri dari 10 orang laki – laki dan 20 orang perempuan. Kadar glukosa pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia dengan terapi insulin di RSUD Ratu Zalecha Martapura periode 2018 – 2019 memiliki rerata yaitu $46,22 \pm 13,278$ mg/dL. Usia pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia dengan terapi insulin di RSUD Ratu Zalecha Martapura periode 2018 – 2019 lebih banyak ditemukan pada kelompok umur 46 – 55 tahun (40%). Pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia dengan terapi insulin di RSUD Ratu Zalecha Martapura periode 2018 -2019 lebih banyak ditemukan pada pasien yang memiliki riwayat lama menderita DM kelompok lama atau (≥ 1 tahun (73,3%). Waktu hipoglikemia pada pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia dengan terapi insulin di RSUD Ratu Zalecha Martapura periode 2018 – 2019 lebih banyak terjadi pada waktu pagi hari atau bisa disebut hipoglikemia puasa (83,3%). Regimen terapi insulin yang sering menyebabkan hipoglikemia pada pasien DM rawat inap di RSUD Ratu Zalecha Martapura periode 2018 – 2019 yaitu regimen basal – bolus (70%). Lalu Total dosis yang digunakan pada pasien DM rawat inap yang mengalami hipoglikemia dengan terapi insulin di RSUD Ratu Zalecha Martapura periode 2018 – 2019 dengan rerata pada regimen basal $8,33 \pm 2,42$ dan rerata total dosis insulin yang digunakan terdapat pada regimen basal – bolus terbagi menjadi pada bagian basalnya yaitu $11,17 \pm 4,47$ dan pada bagian bolusnya yaitu $20,83 \pm 8,83$, lalu rerata total dosis insulin pada regimen premix yaitu 16

± 0 dan rerata total dosis insulin pada regimen *continuous pump* yaitu 28 ± 14 .

Adapun saran yang dapat diberikan berkaitan dengan penelitian ini diantaranya diperlukan penelitian lanjutan untuk mengetahui bagaimana hubungan antara jenis regimen yang digunakan dengan kejadian hipoglikemia pada pasien DM rawat inap sehingga dapat berguna dalam optimalisasi terapi pasien.. Untuk peneliti selanjutnya dapat menambahkan beberapa faktor risiko seperti nutrisi, penyakit komorbid dan lainnya. Serta dapat melakukan analisis hubungan jenis insulin dan kejadian hipoglikemia agar dapat memberikan informasi secara statistik mengenai hal tersebut..

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Laporan Nasional 2013. 2013.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. InfoDATIN : Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI. 2019;1–8.
3. McAlisster david A, Hughes KA, Lone N, Al E. Stress Hyperglycaemia in Hospitalised Patients and Their 3-Year Risk of Diabetes: A Scottish Retrospective Cohort Study. *Plos Med.* 2014;11(8).
4. Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin Therapy in Hospitalized Patients. *Am J Ther.* 2020;27(1):E71–8.
5. Low Wang CC, Draznin B. Insulin use in hospitalized patients with diabetes: Navigate with care. *Diabetes Spectr.* 2013;26(2):124–30.
6. Mansyur AMA. Hipoglikemia Dalam Praktikum Sehari - Hari. Makassar: Departemen IPD Universitas Hasanuddin; 2018.
7. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015. PB PERKENI. 2015;

8. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon S V., Greenwood B, Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1153–7.
9. Pelle C, Pondaag L, Bataha YB. Hubungan pengetahuan penggunaan insulin dengan hipoglikemia pada pasien diabetes melitus pancaran kasih manado. *e-journal Keperawatan*. 2016;4(2).
10. Shufyani F, Wahyuni FS, Armal K. Evaluasi Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Hipoglikemia Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Yang Menggunakan Insulin. *Sci J Farm dan Kesehat*. 2017;7(1):12.
11. Willer A, Herreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2016;37(3):278–316.
12. Carey M, Boucai L, Zonszein J. Impact of hypoglycemia in hospitalized patients. *Curr Diab Rep*. 2013;13(1):107–13.
13. Borzi V, Frasson S, Gussoni G, Di Lillo M, Gerloni R, Augello G, et al. Risk factors for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes, hospitalized in internal medicine wards: Findings from the FADOI-DIAMOND study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:24–30.
14. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia Unawareness in Older Compared with Middle-aged Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;20:135–41.
15. G B, Katzung. *Farmakologi Dasar & Klinik Edisi 10*. 10th ed. Jakarta: EGC; 2010.
16. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). *Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015*. PB PERKENI. 2015
17. Akhtar ST, Mahmood K, Naqvi IH, Vaswani AS. Inpatient management of type 2 diabetes mellitus: Does choice of insulin regimen really matter? *Pakistan J Med Sci*. 2014;30(4):895–8.
18. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, Sanchez C, Dieguez M, Riestra M, et al. Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2211–6.
19. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Häring HU. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes, Obes Metab*. 2010;12(2):115–23.

