



Penggunaan *Lower Limb Strengthening* dan *Balance Exercises* Pada Kasus *Guillain-Barre Syndrome*

Miratiani Sitompul¹, Aditya Denny Pratama¹

¹Program Studi Fisioterapi Program Pendidikan Vokasi, Universitas Indonesia
(Corresponding author: adityadennypratama@gmail.com)

ABSTRAK: Tujuan dari studi kasus ini adalah untuk mengetahui efektivitas dua terapi latihan, yaitu *lower limb strengthening* dan *balance exercises* pada kasus *guillain-barre syndrome*. *Guillain-barre syndrome* merupakan penyakit autoimun yang memengaruhi sistem saraf perifer yang dipicu oleh infeksi bakteri atau virus sehingga menyebabkan adanya kelemahan progresif pada ekstremitas atas dan bawah baik bagian proksimal maupun distal. Dengan adanya kelemahan terutama pada ekstremitas bawah dapat menyebabkan gangguan keseimbangan dalam berjalan yang akan berdampak pada terganggunya aktivitas sehari-hari. Terapi latihan berupa *lower limb strengthening* dan *balance exercises* diperkirakan mampu meningkatkan kekuatan otot ekstremitas bawah dan keseimbangan berjalan sehingga pasien mampu beraktivitas secara optimal. Metode yang digunakan dalam studi kasus ini adalah *evidence-based case report* dengan pertanyaan klinis, “Apakah pemberian *lower limb strengthening* dan *balance exercises* dapat meningkatkan keseimbangan berjalan pada pasien *guillain-barre syndrome*?” untuk dapat menjawab pertanyaan tersebut dilakukan penelusuran bukti pada 3 data base, yaitu EBSCO, Pubmed, dan Scopus. Kata kunci yang digunakan adalah “*lower limb strengthening AND balance exercise AND guillain-barre syndrome*” dengan kriteria inklusi artikel full teks, diagnosa medis *guillain-barre syndrome*, penanganan dengan terapi latihan. Pada penelusuran didapatkan 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Kemudian, tahap pencarian dilanjutkan dengan membaca keseluruhan artikel dan ditemukan artikel yang sesuai sebanyak 3 artikel pada EBSCO, 3 artikel pada Pubmed dan 1 artikel pada Scopus.

Kata Kunci: *lower limb strengthening, balance exercises, guillain-barre syndrome*

Pendahuluan

Seiring berkembangnya zaman, terkadang kita lupa untuk menerapkan pola hidup sehat agar tidak mudah terjangkit berbagai penyakit. Salah satu penyakit yang semakin banyak ditemukan seiring semakin canggihnya alat kedokteran adalah penyakit autoimun. Penyakit autoimun merupakan gangguan yang disebabkan oleh tidak berfungsinya sistem kekebalan tubuh. Walaupun penyebabnya masih belum dapat dipastikan, namun ada beberapa faktor yang dapat memengaruhi, salah satunya pola hidup yang tidak sehat.

Guillain-Barre Syndrome (GBS) merupakan salah satu penyakit autoimun. GBS

merupakan penyakit yang cukup langka dimana sistem imun menyerang sistem saraf perifer, sehingga terjadinya kerusakan yang menyebabkan kelumpuhan atau kelemahan otot yang progresif bagi penderitanya (Mishra, 2017). Kelemahan yang terjadi terutama pada bagian ekstremitas bawah dapat menyebabkan para penderitanya mengalami gangguan keseimbangan berjalan yang akan berdampak pada terganggunya aktivitas sehari-hari. Permasalahan fisioterapi yang muncul pada pasien *guillain-barre syndrome* adalah kelemahan otot, spasme, dan gangguan sensibilitas yang akan berdampak pada gangguan keseimbangan dalam berjalan.



Insiden *Guillain-Barre Syndrome* diperkirakan 0,6 hingga 4 kasus per 100.000 populasi per tahun di seluruh. Untuk di Indonesia, berdasarkan data di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta menunjukkan pada akhir tahun 2010 – 2011 tercatat terdapat 48 kasus dalam setahun yang jumlahnya bervariasi dalam satu bulan (Wahyu, 2018).

Masalah-masalah yang ditimbulkan oleh *guillain-barre syndrome* akan menghambat kualitas gerak dan fungsi tubuh sehingga hal ini akan berdampak pada keterhambatan dalam beraktivitas sehari-hari. Terapi latihan menjadi salah satu modalitas fisioterapi dalam menangani kasus-kasus neuromuskular, dan diberikannya latihan berupa *lower limb strengthening* dan *balance exercises* diperkirakan mampu meningkatkan kekuatan otot ekstremitas bawah dan keseimbangan berjalan sehingga akan mengurangi risiko jatuh pada pasien dan pasien dapat beraktivitas kembali secara optimal. Dari latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan sebuah penelusuran berbasis bukti terkait terapi latihan yang diaplikasikan pada pasien yang didiagnosa *guillain-barre syndrome* dengan cara sistematis studi literature yang didapatkan dari publikasi systematic review dan meta analisis. Sehingga penulis dapat memberikan pandangan lain mengenai pemilihan metode terapi latihan yang sesuai dengan masalah yang dihadapi oleh pasien, dalam hal ini pasien *guillain-barre syndrome*.

Tinjauan Pustaka

Guillain-Barre Syndrome adalah neuropati akut yang dimediasi imun yang memengaruhi saraf yang mengontrol kekuatan otot dan saraf yang mentransmisikan rasa sakit, suhu dan sensasi sentuhan. Hal ini dapat menyebabkan kelemahan dan hilangnya sensasi pada tungkai dan atau lengan (WHO, 2016).

Penyebab pasti dari penyakit GBS sampai saat ini belum diketahui. Namun, banyak kasus GBS yang disebabkan oleh infeksi virus ataupun bakteri. Kemungkinan infeksi virus termasuk *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*, *Influenza*, dan *Human Immunodeficiency virus* serta bakteri pemicu seperti *Mycoplasma*, *Haemophilis* dan yang paling umum adalah *Campylobacter jejuni*, salah satu bakteri yang paling umum menyebabkan gastroenteritis, dimana sering didahului sebelum terjadinya GBS, menyumbang 20-30% kasus di Amerika Serikat dan Eropa (Dash et al., 2015).

Berdasarkan *International Classification Functioning (ICF)*, diagnosis fisioterapi pada pasien *guillain-barre syndrome* adalah *Impairment*; gangguan fungsi sensorik yang berhubungan dengan suhu dan stimulus lain, gangguan fungsi mobilitas sendi dan kekuatan serta daya tahan otot, gangguan fungsi otot respirasi dan gangguan fungsi pola jalan. *Functional Limitation* berupa pasien tidak mampu melakukan aktivitas sehari-hari mandiri dan *Participation Restriction* berupa pasien tidak dapat melakukan hobi yang berkaitan dengan orang banyak, serta tidak dapat bekerja (Khan & Pallant, 2011).

Untuk menangani masalah diatas, dilakukan pemilihan intervensi fisioterapi berupa *lower limb strengthening* dan *balance exercises*. *Lower limb strengthening* yang diberikan berupa *single leg glute bridge* untuk meningkatkan kekuatan otot gluteal dan hamstring (Tobey 2018), *clamshell with resistance band* untuk meningkatkan kekuatan otot abductor hip (Kindel et al., 2019), dan *wall squat* untuk meningkatkan kekuatan otot quadriceps (Vecchio dan Daewoud 2018) serta *balance exercise* yang diberikan berupa *single leg stand*, *obstacle ambulation training*, dan *ball training* yang ditujukan untuk meningkatkan keseimbangan dalam berjalan (Munawarah et al., 2017; Kumar & Devi, 2013; Shin & An, 2014).



Metodologi Penelitian

Metodologi penelitian yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah *case report study* dengan resume kasus dan masalah klinis sebagai berikut:

Metode Penelusuran

Untuk menjawab masalah klinis, dilakukan penelusuran kepustakaan secara *online* menggunakan instrumen pencari EBSCO, Pubmed, dan Scopus. Kata Kunci yang digunakan adalah *lower limb strengthening, balance exercise, guillain-barre syndrome*, dengan menggunakan batasan (limit) : studi yang dilakukan pada manusia, publikasi Bahasa Inggris, kata kunci terdapat pada judul atau abstrak, serta jenis publikasi berupa uji klinis, uji klinis terandomisasi, meta-analisis, dan *review*.

Resume Kasus

Seorang pria berusia 36 tahun merasakan kesemutan pada kedua kakinya pada 4 Januari 2020. Kemudian, pada 5 Januari 2020, pasien merasakan kesemutan semakin menjalar dari kaki sampai ke paha dan tangan serta tidak dapat menutup mata. Pasien dilarikan ke IGD ke RS Permata Pamulang dan dokter berkata bahwa pasien keracunan obat penetrak.

Pada 6 Januari 2020, pasien melakukan pemeriksaan ke RS Omni Tangerang dan dokter mengatakan bahwa amandel pasien membesar sehingga diberikan obat radang.

Pada 9 Januari 2020, pasien tiba-tiba merasakan badan sangat kaku dan kaki pun terasa kebas sehingga pasien terjatuh. Pasien langsung dilarikan ke RS Omni Tangerang. Saat dilakukan pemeriksaan EMG pasien tidak merasakan sakit sama sekali. Dokter saraf suspect pasien mengalami Guillain-Barre Syndrome 90%. Pasien dianjurkan untuk rawat inap tetapi menolak.

Pada 16 Januari 2020, pasien berobat ke RS Mitra Keluarga dengan memberikan hasil lab, lalu diberikan pengobatan suntik steroid dan dirujuk ke RS PON.

Pada 17 Januari 2020, pukul 2 pagi pasien hampir tidak dapat bernapas sehingga langsung dibawa ke RS PON. Untuk menjadikan hasil 100% pasien mengalami GBS, dilakukan lumbal pungsi dan hasil didapat 100%. Pasien dirawat hingga 21 Januari 2020.

Pada 22 Januari 2020, pasien mulai terapi di klinik sasana karmel stroke service, datang dengan menggunakan kursi roda dan terapi dengan menggunakan O₂. Sampai saat ini pasien sudah hampir 3 minggu melakukan. Pasien sudah dapat berjalan namun masih terdapat gangguan keseimbangan dalam berjalan.

Terdapat kelemahan otot anggota gerak bawah, spasme otot *iliopsoas, quadriceps, hamstring, gastrocnemius* bilateral, gangguan sensibilitas pada *upper* dan *lower extremity* bilateral, gangguan keseimbangan berjalan, dan gangguan pola jalan (*trendelenburg gait*) bilateral.

Untuk pengukuran kekuatan otot ekstremitas bawah ditemukan penurunan dengan MMT 3+. Pengukuran gerak dan sendi ditemukan keterbatasan gerak aktif pada ekstensi-fleksi dan abduksi hip, fleksi knee dan dorso-plantar fleksi ankle. Pengukuran sensibilitas dengan tajam-tumpul dan raba kasar-halus didapatkan defisit sensori sebesar 30% pada *upper extremity* dextra dan sinistra dan sebesar 60% pada *lower extremity* dextra dan sinistra. Untuk pengukuran keseimbangan berjalan dengan *Timed Up and Go Test* didapatkan hasil sebesar 18,71 detik (risiko jatuh ringan).

Masalah Klinis

Terdapat berbagai macam masalah klinis yang timbul akibat *guillain-barre syndrome*.



Fisioterapi menjadi salah satu upaya untuk menghilangkan masalah-masalah tersebut. Masalah fisioterapi yang ditemukan, yaitu kelemahan otot anggota gerak bawah, spasme otot *iliopsoas*, *quadriceps*, *hamstring*, *gastrocnemius* bilateral, gangguan sensibilitas pada *upper* dan *lower ekstremitas* bilateral,

"lower limb strengthening" OR "balance exercise" OR "therapeutic exercise"	AND	Guillain-Barre Syndrome
EBSCO 16	PubMed 37	Scopus 28
↓	↓	↓
Kriteria inklusi: <ul style="list-style-type: none"> • Artikel full teks • Diagnosa medis Guillain-Barre Syndrome • Penanganan dengan terapi latihan 		Kriteria eksklusi: <ul style="list-style-type: none"> • Jurnal melebihi 5 tahun dibawah • Topik yang tidak sesuai
↓	↓	↓
Screening Judul/abstrak		
EBSCO 3	PubMed 3	Scopus 4
↓	↓	↓
Membaca artikel full teks		
EBSCO 3	PubMed 3	Scopus 1

gangguan keseimbangan berjalan, dan gangguan pola jalan (*trendelenburg gait*)

Gambar 1. Tahapan pencarian dan pemilihan artikel yang sesuai

bilateral. Pemilihan latihan yang tepat dapat membantu menurunkan keluhan yang dialami oleh pasien. Berdasarkan hal tersebut, masalah fisioterapi yang diangkat pada tulisan ini adalah gangguan keseimbangan berjalan dan intervensi terapi latihan *lower limb strengthening* dan *balance exercises*.

Sehingga dapat diajukan pertanyaan klinis sebagai berikut: "Apakah pemberian *lower limb strengthening* dan *balance exercises* dapat meningkatkan keseimbangan berjalan pada pasien *guillain-barre syndrome*?"

Hasil Dan Pembahasan

Hasil Penelusuran

Dengan metode pencarian yang telah dijelaskan diatas, didapatkan 81 artikel yang memenuhi kriteria. Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual pada daftar pustaka yang relevan. Setelah penelusuran judul dan abstrak artikel-artikel tersebut, didapatkan 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Kemudian, tahap pencarian dilanjutkan dengan membaca keseluruhan artikel dan ditemukan artikel yang sesuai sebanyak sebanyak 3 artikel pada EBSCO, 3 artikel pada Pubmed dan 1 artikel pada Scopus. Gambar 1 menjelaskan proses pencarian artikel yang sesuai dengan topik yang diangkat.

Pembahasan

Beberapa masalah yang timbul akibat *Guillain-Barre Syndrome* adalah kelemahan otot anggota gerak bawah, spasme otot *iliopsoas*, *quadriceps*, *hamstring*, *gastrocnemius* bilateral, gangguan sensibilitas pada *upper* dan *lower ekstremitas* bilateral, dan gangguan pola jalan (*trendelenburg gait*) bilateral. Masalah-masalah tersebut menyebabkan para penderitanya mengalami gangguan keseimbangan berjalan yang akan berdampak pada terganggunya aktivitas sehari-hari.

Pasien yang kami teliti diberikan tiga jenis terapi latihan, yaitu *stretching*, *lower limb strengthening exercises* yang terdiri dari *single leg glute bridge*, *clamshell with resistance band*, dan *wall squat* serta *balance exercises* yang terdiri dari *single leg stand*, *obstacle ambulation training*, dan *ball training*. Latihan ini dilakukan secara bertahap dan keseimbangan berjalan diukur menggunakan *Timed Up and Go Test*, diperiksa dalam satu kali pemeriksaan setelah melakukan terapi

Evaluasi	I	II	III	IV	V
----------	---	----	-----	----	---

<i>Timed Up and Go Test</i>	18,7	15,6	12,5	09,23	07,20
-----------------------------	------	------	------	-------	-------

Table 1. Hasil Evaluasi Keseimbangan Berjalan

Interpretasi	Risiko jatuh ringan	Risiko jatuh ringan	Risiko jatuh ringan	Kemandirian penuh	Kemandirian penuh
--------------	----------------------------	---------------------	---------------------	-------------------	--------------------------



latihan. Tabel 1. menjelaskan tentang evaluasi keseimbangan berjalan setelah 5 kali diberikan 5 kali latihan.

Untuk mengurangi spasme otot diberikan *static stretching*. *Static stretching* ditujukan untuk meregangkan struktur jaringan lunak untuk memungkinkan mobilitas yang lebih besar yang mengarah pada peningkatan ROM dan fleksibilitas. Saat terjadinya stretching pada otot maka muscle spindle juga ikut terulur. Muscle spindle akan memberikan informasi perubahan panjang dan kecepatan perubahan perubahan serta memberikan sinyal ke medulla spinalis untuk meneruskan informasi tersebut ke susunan saraf pusat. *Muscle spindle* akan memicu stretch refleks untuk menahan perubahan panjang otot yang terjadi oleh golgi tendon organ dengan otot yang diulur akan berkontraksi. Semakin penguluran otot dilakukan tiba-tiba maka respon otot untuk berkontraksi semakin kuat. Namun, jika otot diulur secara perlahan, maka golgi tendon organ akan terstimulasi optimal, sehingga penguluran akan terjadi pada serabut otot dan fascia dimana akan bertambahnya jumlah sarkomer dan fascia terulur (Irfan & Natalia, 2008).

Untuk meningkatkan kekuatan ekstremitas bawah, latihan pertama yang diberikan yaitu *single leg glute bridge*. Latihan ini ditujukan untuk meningkatkan kekuatan otot ekstensor hip, yaitu otot gluteal (gluteus maximus, medius, dan minimus) yang berperan penting menstabilkan postur dan fase saat berjalan, serta otot hamstring, dimana otot ini merupakan otot yang krusial saat berjalan. Sepanjang stance phase, hamstring berperan dalam menstabilkan pelvic girdle dan mendorong tubuh, dan karenanya pusat massa tubuh berpindah kedepan. Semakin cepat langkah berjalan maka semakin banyak aktivitas otot yang diperlukan untuk menjaga stabilitas guna menjaga keseimbangan (Tobey, 2018).

Latihan kedua, yaitu *clamshell with resistance band* ditunjukkan untuk meningkatkan kekuatan otot hip abductor, yaitu gluteus medius. Peran penting dari hip abductor untuk menstabilkan pelvis dalam fase midstance dimana aktivasi dan tekanan terbesar sebagian besar berasal dari otot abductor hip. *Trendelenburg gait* disebabkan karena lemahnya otot gluteus medius. Hal ini menyebabkan pelvic tilt downward pada kaki yang sedang dalam fase swing. Latihan clamshell with resistance band dapat meningkatkan kekuatan otot gluteus medius saat berada pada 30 derajat hip abduksi (Kindel et al., 2019).

Latihan ketiga, yaitu *wall squat* ditujukan untuk penguatan otot *quadriceps* (*rectus femoris, vastus lateralis, vastus medialis, dan vastus intermedius*). Saat melakukan squat, puncak aktivitas otot quadriceps terjadi pada 80-90°. Otot quadriceps memberikan stabilitas selama *stance phase gait cycle* dan support normal postur alignment pada knee (Vecchio & Daewoud, 2018).

Latihan untuk meningkatkan keseimbangan berjalan yang pertama, yaitu *single leg stand*. Dalam melakukan latihan ini, pembebanan pada salah satu tungkai akan menstimulasi otot-otot tungkai, pelvis dan trunk untuk aktif berkontraksi dan menyiapkan kekuatan saat berlangsungnya gerakan. Beberapa hal yang terjadi jika otot-otot ini terstimulasi, yaitu pertama adalah meningkatkan kemampuan mengendalikan posisi tubuh untuk tetap seimbang saat mengalami perubahan keseimbangan dalam melakukan gerakan atau disebut *anticipatory postural adjustment*. Kedua, terstimulasinya otot-otot tungkai dalam berkontraksi untuk membentuk stabilisasi sebagai tumpuan yang akan berpengaruh terhadap proses berjalan dan perpindahan beban tubuh saat berjalan yang akan terjadi dengan baik. Ketiga, meningkatkan kemampuan *ankle strategy* dan kontrol gerakan dari tibia saat digunakan untuk menumpu. Pembebanan pada tungkai



akan meningkatkan stabilisasi pada ankle. Keempat, meningkatkan kemampuan koordinasi otot hamstring dan quadriceps dengan bekerjasama membentuk kontraksi yang tepat saat terjadi perubahan keseimbangan. Kelima, meningkatkan kekuatan ekstensor hip dan pelvis sehingga tungkai akan stabil saat digunakan untuk menumpu (Munawarah et al., 2017).

Latihan kedua, yaitu *obstacle ambulation training* dengan *cone* sebagai haling rintang yang ditujukan untuk melatih keseimbangan dalam berjalan, sebab dalam melakukan latihan ini pasien dituntut untuk menjaga keseimbangan tubuh saat mengayunkan kaki melangkahi halang rintang didepannya. Selain itu latihan ini dapat meningkatkan postural dan trunk kontrol untuk memungkinkan tubuh tetap tegak untuk menyesuaikan dengan pergeseran pada berat badan dan mengontrol gerakan yang melawan tarikan gravitasi (Kumar & Devi, 2013).

Latihan ketiga, yaitu *ball training* berupa melempar, menangkap, dan menendang bola yang dilakukan pada permukaan lantai yang kasar. Saat dilakukannya latihan ini gerakan yang terjadi menyebabkan gesekan antara telapak kaki dan permukaan lantai sehingga bisa menjadi salah satu metode untuk stimulasi taktil guna meningkatkan sensibilitas. Latihan *ball training* ini merupakan program pelatihan keseimbangan yang ditujukan untuk meningkatkan keseimbangan berjalan. Peningkatan kemampuan berjalan dengan pemberiannya latihan ini disebabkan karena dibutuhkan kemampuan dalam memfokuskan dari pergerakan tubuh saat mengeksekusi pergerakan motorik. Mencapai kontrol postural yang efektif saat melempar dan menangkap bola melibatkan interaksi yang kompleks antara visual, somatosensori dan sistem vestibular yang mengontrol hubungan antara segmen tubuh yang berbeda, spasial aspek sehubungan dengan gravitasi dan tubuh dan lingkungan (Shin & An, 2014).

Kesimpulan

Terapi latihan dengan *lower limb strengthening exercises* ditujukan untuk meningkatkan kekuatan otot ekstremitas bawah sehingga akan mampu meningkatkan keseimbangan serta *balance exercises* ditujukan untuk melatih keseimbangan berjalan pasien sehingga dengan kombinasi dari kedua latihan ini akan terciptanya peningkatan keseimbangan berjalan pada pasien yang signifikan dan dapat dilihat dari penurunan waktu dalam melakukan *Timed Up and Go Test*.

Daftar Pustaka

- Dash, S., Pai, A. R., Kamath, U., & Rao, P. (2015). Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome—challenges and needs. *International Journal of Neuroscience*, 125(4), 235-240.
- Irfan M, Natalia. (2008). Beda Pengaruh Auto Stretching dengan Contract Relax and Stretching terhadap Penambahan Panjang Otot Hamstring. *J Fisioter Indones*, 8(1), 65–87.
- Khan, F., & Pallant, J. F. (2011). Use of the International Classification of Functioning, Disability and Health to identify preliminary comprehensive and brief core sets for Guillain Barre syndrome. *Disability and rehabilitation*, 33(15-16), 1306-1313.
- Kindel, C., Brucker, M., Gonzalez-Litan, E., Michael, T., & Onink, M. (2019). How Different Exercise Programs Affect Hip Abduction Joint Moment Over a Strength Curve: A Pilot Study. *Phys Med Rehab Sci*, 1(1), 100002.
- Kumar, C., & Devi, S. A. (2013). Effect of obstacle ambulation training on walking ability for ambulant stroke subjects. *Indian Journal of Physiotherapy and Occupational Therapy*, 7(2), 27.
- Mishra, A., Sai Krishna, G., & Komal Krishna, T. (2017). GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME (GBS)—AN ORPHAN DISEASE.



- Munawarah M, Studi P, Fisiologi M, Universitas O, Kedokteran F, Udayana U, et al. (2017) Active One Leg Standing Exercise Lebih Efektif Daripada Contactual Hand Orientating Response (Chor) Exercise Untuk Meningkatkan Kemampuan Mobilitas Pasien Pasca Stroke, 5(3), 110–7.
- Shin, S. S., & An, D. H. (2014). The effect of motor dual-task balance training on balance and gait of elderly women. *Journal of physical therapy science*, 26(3), 359-361.
- Tobey, K., & Mike, J. (2018). Single-leg glute bridge. *Strength & Conditioning Journal*, 40(2), 110-114.
- Vecchio, L. D., Daewoud, H., & Green, S. (2018). The health and performance benefits of the squat, deadlift. and bench press. *MOJ Yoga & Physical Therapy*, 3(2), 40-47.
- Wahyu, F. F. (2018). Guillain-Barré Syndrome: Penyakit Langka Beronset Akut yang Mengancam Nyawa. *Jurnal Medula*, 8(1), 112-116.
- World Health Organization. (2016). Assessment and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus infection: interim guidance update (No. WHO/ZIKV/MOC/16.4 Rev. 1). World Health Organization.