



**FAKTOR RISIKO KOLONISASI *Staphylococcus aureus***

**PADA ATLET SEPAK BOLA di SEMARANG**

*RISK FACTORS OF Staphylococcus aureus COLONIZATION*

*IN SOCCER ATHLETES IN SEMARANG*

**ARTIKEL ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan  
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**RENI MAWASATI ROBIE**

**G2A007147**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**TAHUN 2011**

## FAKTOR RISIKO KOLONISASI *Staphylococcus aureus*

### PADA ATLET SEPAK BOLA DI SEMARANG

Reni Mawasati Robie<sup>1</sup>, Endang Sri Lestari<sup>2</sup>

#### ABSTRAK

**Latar Belakang:** *Staphylococcus aureus* merupakan flora normal manusia yang ditemukan pada kulit dan saluran pernapasan atas. Atlet merupakan salah satu kelompok yang rentan terhadap kolonisasi *S.aureus*. Penelitian ini bertujuan untuk mencari faktor risiko kolonisasi *S.aureus* pada nares anterior atlet sepak bola di Semarang.

**Metode:** Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pengambilan data secara cross-sectional. Sebanyak 96 atlet sepak bola di Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan pengisian kuesioner untuk mendapatkan variabel faktor risiko dan swab hidung. Identifikasi koloni *S.aureus* dilakukan sesuai standar mikrobiologi. Data diolah menggunakan uji *Chi-square/Fisher-exact test* kemudian dilakukan uji regresi logistik dengan *SPSS 15.0 for windows*.

**Hasil:** Ditemukan kolonisasi *S.aureus* positif pada 38 sampel. Cuci tangan tanpa sabun merupakan faktor risiko terjadinya kolonisasi *S.aureus* pada atlet sepak bola ( $p=0,016$  ; RP 2,909 IK 95% = 1,218 – 6,947) dan kebiasaan berbagi handuk juga merupakan faktor risiko kolonisasi *S.aureus* ( $p= 0,029$  ; RP 2,675 ; IK95% = 1,108 – 6,460). Sedangkan usia pemain ( $p=0,518$ ) dan posisi pemain ( $p=0,986$ ) tidak memiliki pengaruh yang bermakna terhadap kolonisasi *S.aureus* pada atlet sepak bola.

**Simpulan:** Cuci tangan tanpa sabun dan kebiasaan berbagi handuk merupakan faktor risiko kolonisasi *S.aureus* pada atlet sepak bola di Semarang sedangkan usia pemain dan posisi pemain tidak berpengaruh terhadap kolonisasi *S.aureus* pada atlet sepak bola di Semarang.

**Kata kunci:** Faktor risiko, kolonisasi *S.aureus*, atlet sepak bola

<sup>1</sup>Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum Fakultas Kedokteran UNDIP

<sup>2</sup>Staf pengajar Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran UNDIP

**RISK FACTORS of *Staphylococcus aureus* COLONIZATION  
IN SOCCER ATHLETES IN SEMARANG**

**ABSTRACT**

**Background:** *Staphylococcus aureus* is a normal flora in humans found on the skin and in the upper respiratory tract. Athletes are one of those most vulnerable to colonization by *S.aureus*. This study aimed to explore risk factors of *S.aureus* colonization in the anterior nares soccer athletes in Semarang.

**Methods:** This was an observational analytic study with cross-sectional data retrieval. A total of 96 soccer athletes in Semarang who met inclusion and exclusion criteria, filled out a questionnaire to get a variable risk factors and taken their nasal swabs. Identification of *S.aureus* colonization was carried out according to microbiology standard. Data was analyzed by Chi-square/Fisher-exact and then logistic regression in SPSS 15.0 for windows.

**Result:** Positive *S.aureus* colonization was found in 38 samples. Hand washing without soap was a risk factor for colonization of *S.aureus* in soccer athletes ( $p = 0.016$ ;  $RP\ 2.909$   $95\% CI = 1.218$  to  $6.947$ ) and habit of sharing towels was also a risk factor for *S.aureus* colonization ( $p = 0.029$ ;  $RP\ 2.675$  ;  $IK95\% = 1.108$  to  $6.460$ ). While the age of the players ( $p = 0.518$ ) and position players in a soccer game ( $p = 0.986$ ) had no significant effect against *S.aureus* colonization in soccer athletes.

**Conclusion:** Hand washing without soap and towels sharing habits are risk factors for *S.aureus* colonization in athletes soccer in Semarang while the age of the player and the player position in a soccer game has no effect on *S.aureus* colonization in soccer athletes in Semarang.

**Key words:** risk factors, *S.aureus* colonization, soccer athletes

## PENDAHULUAN

*Staphylococcus aureus* merupakan mikroflora normal manusia. *S.aureus* juga merupakan patogen penting pada infeksi manusia. *S. aureus* merupakan penyebab penyakit infeksi yang relatif ringan sampai yang dapat mengancam jiwa. Infeksi yang relatif ringan antara lain seperti infeksi kulit dan otitis media. Infeksi yang mengancam jiwa antara lain pneumonia, bakteremia, dan endokarditis.

*S. aureus* sering ditemukan pada kulit dan saluran pernafasan atas seperti hidung dan nasofaring. Hidung biasanya merupakan tempat berkembang kolonisasinya. Pada manusia ditemukan sekitar 40-50% kolonisasi *S. aureus* di hidung. Selain itu kolonisasi ini dapat ditemukan di baju, sarung tidur, dan benda-benda lain yang terdapat di sekitar manusia. Septic, impetigo, dan mata lengket pada neonatus adalah penyebab tersering infeksi piogenik dan menyebabkan beragam infeksi yang meliputi bisul, abses jaringan. Infeksi *S.aureus* dapat juga di sebabkan oleh kontaminasi langsung pada luka, misalnya pada infeksi luka pasca bedah atau infeksi setelah trauma (osteomyelitis kronis setelah fraktur terbuka, meningitis setelah fraktur tengkorak).

Berdasarkan hasil studi, pada orang sehat dari waktu ke waktu pola pembawa *S. aureus* antara lain sekitar 20% adalah karier persisten, 60% karier intermiten, dan 20% tidak pernah membawa *S. aureus*. Penelitian lain di Belanda menyatakan dari 124 pasien dengan umur rata-rata 47 tahun dan 39% -nya perempuan, ditemukan 70 pasien merupakan bukan karier dan 54 pasien merupakan karier. Penelitian di Amerika Serikat menyatakan bahwa prevalensi nasal karier pada populasi di AS 32,40% atau 86.906.811 orang. Pada usia 20 tahun keatas prevalensi nasal karier sebesar 30,67%.

Resiko ini juga akan meningkat apabila ada luka pada pemain, dan terjadi kontak dengan pemain lain. Resiko *S.aureus* meningkat melalui kontak langsung dengan orang ataupun kontak dengan permukaan yang terkontaminasi *S. aureus*. Dan lebih sering tersebar pada tempat-tempat umum dan ramai seperti tempat berganti pakaian. Resiko juga meningkat jika atlet berbagi peralatan pribadi, contohnya berbagi handuk, alat cukur, juga berbagi peralatan latihan. Jika salah

satu atlet terinfeksi, maka seluruh tim dapat mengalaminya juga. Kebanyakan infeksi terjadi ketika *S. aureus* yang berada di kulit atau hidung masuk saat menyentuh kulit atau benda atau melalui kontak dengan atlet lain. Kontak dalam bidang olahraga seperti pada atlet sepak bola baik kontak antara jaringan kulit antar pemain ataupun antara peralatan pribadi. Pada sebuah penelitian dari 108 sampel yang diambil dari ruang ganti pemain sepak bola didapatkan 24% rentan *S.aureus*. Sebuah wabah masyarakat terkait MRSA dan infeksi jaringan lunak terjadi dalam sebuah tim sepak bola perguruan tinggi dari bulan Agustus sampai September 2003. Sebelas pemain telah diidentifikasi dengan tanda umum bisul. Ditemukan penyerang mempunyai resiko paling tinggi yaitu sebesar 18%.

#### **METODOLOGI PENELITIAN**

Untuk mengetahui hubungan faktor risiko dengan kolonisasi *S.aureus*, maka penelitian ini menggunakan metode observasional dengan pendekatan *cross-sectional*.

Populasi dari penelitian ini adalah atlet sepak bola dari Perkumpulan Sepak Bola UNDIP, Sekolah Sepak Bola UNDIP, dan Sekolah Sepak Bola Tugu Muda.

Sampel dalam penelitian ini diperlukan paling sedikit 96 sampel. Untuk memenuhi jumlah sampel tersebut, digunakan metode *consecutive sampling*, yaitu seluruh subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikutsertakan menjadi sampel penelitian hingga terpenuhi seluruh jumlah sampel yang diperlukan. Sampel dalam penelitian ini berupa *nasal swab* yang akan diteliti di laboratorium untuk melihat adanya kolonisasi *S.aures* pada *nares anterior* subyek penelitian. Selain itu, subyek juga mengisi kuesioner yang berisi pertanyaan seputar faktor risiko yang mungkin mempengaruhi adanya kolonisasi *S.aureus* pada pemain sepak bola yang menjadi sampel penelitian, yakni umur, posisi pemain, kebiasaan mencuci tangan tanpa sabun, serta kebiasaan berbagi handuk.

Data yang diperoleh kemudian dianalisa menggunakan uji Chi square. Data diolah dengan program computer *SPSS 15.00 for windows*.

## HASIL

Hubungan antara 2 variabel diuji menggunakan uji *Chi-square*. Apabila tidak memenuhi kriteria, maka digunakan uji *Fischer exact test*.

**Tabel 1.** Analisis bivariat terhadap kolonisasi *S.aureus*

Variabel	<i>S.aureus</i> positif		<i>S.aureus</i> negatif		<i>p</i>	RP	IK 95%
	n	(%)	n	(%)			
Usia					0,518	1,867	0,462-7,535
a. $\geq$ 12tahun	35	(36,5)	50	(52,1)			
b. < 12 tahun	3	(3,1)	8	(8,3)			
Posisi Pemain					0,986	1,008	0,436-2,326
a. non-gelandang	23	(24,0)	35	(36,5)			
b. gelandang	15	(15,6)	23	(24,0)			
Cuci tangan tanpa sabun					0,012	2,913	1,250-6,791
a. Ya	23	(24,0)	20	(20,8)			
b. Tidak	15	(15,6)	38	(39,6)			
Kebiasaan berbagi handuk					0,022	2,680	1,144-6,279
a. Ya	20	(20,8)	17	(17,7)			
b. Tidak	18	(18,8)	41	(42,7)			

Berdasarkan hasil analisis di atas, didapatkan dua variabel yang bermakna secara statistik yang memiliki nilai  $p < 0,05$ , yakni variabel mencuci tangan tanpa sabun dan kebiasaan berbagi handuk. Kemudian, kedua variabel tersebut dilakukan uji multivariat regresi logistik.

Uji analisis multivariat dilakukan setelah didapatkan variabel yang bernilai  $p < 0,25$  pada analisis bivariat. Dari analisis bivariat di atas didapatkan bahwa variabel kebiasaan mencuci tangan tanpa sabun dan kebiasaan berbagi handuk mempunyai nilai  $p < 0,25$  terhadap kolonisasi *S.aureus*. Berikut ditampilkan tabel 4 hasil uji regresi logistik dari kedua variabel tersebut.

**Tabel 2.** Analisis multivariat terhadap kolonisasi *S.aureus*

Faktor Risiko	p	RP	IK 95% Lower	IK 95% Upper
Kebiasaan mencuci tangan dengan sabun	0,016	2,909	1,218	6,947
Kebiasaan berbagi handuk	0,029	2,675	1,108	6,460

## PEMBAHASAN

Usia dalam penelitian ini dibedakan menjadi  $\geq 12$  tahun dan  $< 12$  tahun. Hal ini sesuai dengan Hasan,R dan Alatas,H dalam buku Ilmu Kesehatan Anak Universitas Indonesia yang menyatakan bahwa usia 12 tahun merupakan titik perubahan masa anak menjadi dewasa bagi pria.

Faktor usia dalam penelitian ini bukan merupakan suatu faktor risiko kolonisasi *S.aureus* ( $p= 0,518$  ; RP 1,867 ; IK 95% 0,462 - 7,535). Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Bearman GM,*et al.* Penelitian tersebut mengungkapkan bahwa dari 1000 sampel yang mengikuti penelitian, dengan rata – rata usia 23,5 tahun, dibuktikan bahwa usia yang lebih tua merupakan faktor risiko untuk terjadinya kolonisasi MRSA (OR 1,046 ;  $p=0,040$ ).

Terjadinya perbedaan hasil antara penelitian Bearman,*et al* dengan penelitian ini mungkin disebabkan oleh faktor rentang umur yang berbeda. Dalam penelitian ini, rata – rata usianya 14,27 tahun sementara penelitian Bearman,*et al.* rata – rata umurnya 23,5 tahun.

Posisi pemain dalam suatu pertandingan sepak bola tidak menjadi salah satu faktor risiko kolonisasi *S.aureus*. ( $p = 0,986$  ; RP 1,008 ; IK 95% 0,436 – 2,326). Hal ini tidak mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan pada kelompok sepak bola Amerika atau yang lebih dikenal dengan istilah *rugby*. Penelitian yang dilakukan oleh Kazakova,*et al.* menyatakan bahwa posisi “*lineman*” dan “*linebacker*” lebih berisiko untuk mengalami kolonisasi *S.aureus* dibandingkan dengan posisi “*backfield*” dengan nilai  $p=0,02$ ; RR = 10,6 ; CI 95% = 1,3 -  $\infty$ . Penelitian tersebut mengatakan bahwa posisi “*lineman*” dan

“*linebacker*” lebih sering terjadi kontak dengan pemain lain sehingga kemungkinan untuk terkolonisasi *S.aureus* menjadi lebih besar.

Dalam hal ini *linebacker* dalam *rugby* yaitu pemain yang bertahan sehingga dapat disetarakan dengan kiper dan pemain belakang pada sepak bola. *Lineman* dalam *rugby* yaitu pemain yang menyerang sehingga dapat disetarakan dengan penyerang pada sepak bola. Sedangkan *backfield* dalam *rugby* yaitu pemain yang dapat bertahan dan menyerang sehingga dapat disetarakan dengan pemain tengah pada sepak bola.

Berdasarkan penelitian Kazakova,*et al.* tersebut, penelitian ini mencoba untuk melihat apakah ada hal yang sama, yakni posisi pemain, dapat juga mempengaruhi kolonisasi *S.aureus* pada atlet sepak bola. Oleh karenanya, variabel ini dikelompokkan menjadi gelandang dan bukan gelandang. Adapun kelompok gelandang terdiri dari pemain tengah, sementara kelompok non gelandang terdiri dari pemain belakang, penyerang, dan kiper. Akan tetapi, ternyata variabel ini tidak memiliki kemaknaan dalam mempengaruhi kolonisasi *S.aureus*.

Berdasarkan analisis multivariat, didapatkan bahwa kebiasaan mencuci tangan tanpa sabun mempengaruhi kolonisasi *S.aureus* ( $p=0,016$  ; RP 2,909 IK 95% = 1,218 – 6,947). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ade Nur Prasanti yang menyatakan bahwa tidak mencuci tangan dengan sabun merupakan salah satu fakto risiko terjadinya kolonisasi *S.aureus* pada siswa SMA sehat di Semarang. Demikian juga menguatkan penelitian sebelumnya yang juga menyatakan bahwa mereka yang mencuci tangan dengan sabun mengurangi risiko terkolonisasi *S.aureus* terkait dengan kasus pasien infeksi.

Penelitian yang dilakukan oleh Karabay, *et al.* , menyatakan bahwa terjadi penurunan kolonisasi *S.aureus* pada karier nasal *S.aureus* yang diberikan pembelajaran tentang cara mencuci tangan yang baik dan benar sebesar 22 % ( $p<0,05$ ).

Faktor risiko lain yang memiliki kemaknaan terhadap kolonisasi *S.aureus* dalam penelitian ini adalah kebiasaan berbagi handuk ( $p= 0,029$  ; RP 2,675 ; IK 95% = 1,108 – 6,460). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Miller,*et al.* yang menyatakan bahwa mereka yang berbagi handuk lebih memiliki kemungkinan untuk terkolonisasi *S.aureus* dibandingkan mereka yang tidak mempunyai kebiasaan berbagi handuk ( $p<0,05$  ; OR 2,0 IK 95% 1,1 – 3,7) .

Kebiasaan mencuci tangan tanpa sabun merupakan salah satu faktor risiko kolonisasi *S.aureus* pada pemain sepak bola. Demikian halnya dengan kebiasaan berbagi handuk juga memiliki pengaruh yang bermakna dalam meningkatkan kolonisasi *S.aureus*. Akan tetapi, usia dan posisi pemain tidak memiliki pengaruh yang bermakna dalam menyebabkan terjadinya kolonisasi *S.aureus* pada pemain sepak bola.

Diharapkan dapat dilakukan penelitian lanjutan terhadap faktor – faktor risiko lain yang mempengaruhi kolonisasi *S.aureus* pada pemain sepak bola. Dapat juga dilakukan penelitian terhadap kelompok olahragawan lain untuk mengetahui prevalensi *S.aureus* di masyarakat.

#### **UCAPAN TERIMAKASIH**

Terimakasih yang tulus saya ucapkan dr. Endang Sri Lestari, PhD dan Marijo, SPd. MPd. sebagai dosen pembimbing saya, yang telah banyak memberikan bimbingan selama penelitian dan penyusunan laporan penelitian. Terima kasih kepada Woeryanto, A.Md.M., S.H., Msi. serta seluruh staf laboratorium mikrobiologi yang telah membantu pelaksanaan penelitian selama di laboratorium mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Juga terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Hendro Wahyono, MscTropMed, DMM, Sp.MK (K) selaku Kepala Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, orang tua, teman-teman dan semua pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini dan penyusunan laporan penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Quintero B, Araque M, Jongh CvdG-d, Escalona F, Correa M, Morillo-Puente S, et al. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* colonization in healthy Venezuelan children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(1):7-19.
2. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Mikrobiologi Kedokteran Jawetz, Melnick&Adelberg. 23 ed. Elferia RN, Ramadhani D, Karolina S, Indriyani F, Rianti SSP, Yulia P, editors. Jakarta: EGC; 2004.
3. Kluytmans J, Belkum Av, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* : epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Jul;10(3):505-20.
4. Wertheim H, Kleef MV, Vos M, Verbrugh H, Fokkens W. Nose picking and nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Aug 27;27(8):863-7.
5. Mainous Ar, Hueston W, Everett C, Diaz V. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S.aureus* in the United State, 2001-2002. *Ann Fam Med*. 2006 Mar-Apr;4(2):132-7.
6. Weber K. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in the Athlete. *Sports Health*. 2009;1(5):405-10.
7. Oller AR, Province L, Curless B. *Staphylococcus aureus* Recovery From Environmental and Human Locations in 2 Collegiate Athletic Teams. *J Athl Train*. 2010 May - Jun;45(3):222-9.
8. Nguyen D, Mascola L, Brancoft E. Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team. *Emerg Infect Dis*. 2005 Apr;11(4):526-32.

9. Todar K. *Staphylococcus aureus* and Staphylococcal Disease. Science Magazine. 2011;304:1.
10. Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran Edisi Revisi. Jakarta: Bina Rupa Aksara; 1994.
11. Freeman-Cook L, Freeman-Cook K. *Staphylococcus aureus* infections. USA: Chelsea House Publisher; 2006.
12. Wertheim H, Melles D, Vos M, Leeuwen Wv, Belkum Av, Verbrugh H, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Lancet Infect Dis. 2005 Dec;5(12):751-62.
13. Purnamasari I. Sensitivitas dan spesifitas tes koagulase metode *slide test* dengan menggunakan *rabbit plasma* untuk identifikasi *Staphylococcus aureus*. 2009.
14. Rahmatiyah S. Sensitivitas dan spesifitas tes koagulase metode *slide* menggunakan *human plasma* untuk identifikasi *Staphylococcus aureus*. 2009.
15. Kazakova S, Hageman J, Matava M, Srinivasan A, Phelan L, Garfinkel B, et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. N Engl J Med. 2005 Feb 3;352(5):468-75.
16. Kampf G, Kramer A. Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. Clin Microbiol Rev. 2004 Oct;17(4):863-93.
17. Wilkoff L, Westbrook L, Dixon G. Factors affecting the persistence of *Staphylococcus aureus* on fabrics. Appl Microbiol. 1969 Feb;17(2):268-74.
18. Begier E, Frenette K, Barret N, Mshar P, Petit S, Boxrud D, et al. A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. Clin Infect Dis. 2004 Nov 15;39(10):1446-53.

19. Atmaningtyas E. Perbedaan Kejadian Kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada Kulit Pasien Dermatitis Atopik dan Bukan Pasien Dermatitis Atopik di Poliklinik Kulit dan Kelamin RS Dr. Moewardi Surakarta2007: Available from: <http://digilib.uns.ac.id>.
20. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2002,Oct 25:1-44.
21. Hasan R, Alatas H. BUKU KULIAH ILMU KESEHATAN ANAK. Jakarta: Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.
22. Bearman G, Rosato A, Assanasen S, Kleiner E, Elam K, Haner C, et al. Nasal carriage of inducible dormant and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an ambulatory population of predominantly university students. *Int J Infect Dis*. 2010 Sep 14 Suppl 3:e18-24.
23. Hyman MD, Macmilan GSWR. Big Ten Football,Its Life and Times, Great Coaches, Players, and Games. Wikipedia1977.
24. Prasanti AN. Faktor- faktor yang mempengaruhi karier *Staphylococcus aureus* pada siswa SMA yang sehat di Semarang. 2010.
25. Nerby J, Gorwitz R, Leshner L, Juni B, Jawahir S, Lynfield R, et al. Risk Factors for Household Transmission of Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 May 25.
26. Karabay O, Otkun M, Yavuz M, Otkun M. Nasal carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in nursing home residents in Bolu, Turkey. *West Indian Med J*. 2006 Jun;55(3):183-7.
27. Miller M, Cook HA, Furuya EY, Bhat M, Lee M-H, Vavagiakis P, et al. *Staphylococcus aureus* in the community: colonization versus infection. *PLoS One*. 2009 Aug 20;4(8):e6708.