



Aknede Şiddet Değerlendirmesi

© Uzm. Dr. Hasan Aksoy¹, © Prof. Dr. Meltem Önder²

¹Istanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Emekli Öğretim Üyesi, Özel muayenehane, Ankara, Türkiye

Öz

Klinik çalışmalarda ve gündelik pratikte akne ve akne skarı şiddetini değerlendirmek amacıyla çeşitli yöntemlerden yararlanılmaktadır. Lezyon sayısının belirlenmesine dayalı yöntemler kesin ve objektif olmakla birlikte zaman alıcıdır. Global şiddet evreleme yöntemleri, akne/akne skarı şiddetinin tümel bir değerlendirme ile saptandığı, görece kolay uygulanabilir şiddet ölçeklerini içermektedir. Hastaların aknedeki ruhsal ve sosyal etkilenme düzeyi yaşam kalite ölçekleri ile değerlendirilebilmektedir. Objektifliği ve güvenilirliği artırarak ve klinik görünümü kaydetmek için geliştirilen ileri görüntüleme teknikleri ve yapay zeka, halen pahalı ve ulaşılması zor yöntemlerdir.

Anahtar Kelimeler: Akne şiddeti, ölçek, global, evreleme

Abstract

Various methods are being used in clinical studies and daily practice to assess the severity of acne and acne scars. Methods based on determining the number of lesions are definitive and objective but also time consuming. Global grading methods involve relatively easily administered severity scales by which the severity of acne/acne scar is measured through a universal assessment. The extent to which patients are affected by acne emotionally and socially can be evaluated by means of quality of life scales. Advanced imaging techniques and artificial intelligence being developed to increase objectivity and reliability and to record clinical appearance are still expensive and difficult to acquire.

Keywords: Acne severity, scale, global, staging

Giriş

Bilimsel çalışmalarda ve klinik pratikte aknede tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve hasta takibi için akne şiddetini evreleyen ölçeklere ihtiyaç duyulmaktadır. İdeal bir akne evreleme ölçeğinin primer lezyonların çeşidini, sayısını, yerleşimini ve yaygınlığını dikkate alması; geçerli, tekrarlanabilir, duyarlı, özgül, kolay uygulanabilir ve değerlendirici içi/değerlendiriciler arası güvenilirliğe sahip olması beklenmektedir^{1,2}. Bununla birlikte hastalığın çeşitlilik gösteren klinik görünümü, ideal bir ölçeğin geliştirilmesini güçleştirmektedir².

Aknede hastalık şiddetini değerlendirmeye yönelik yaklaşımlar,

lezyon sayısını belirleme, global akne şiddet evrelemesi, yaşam kalite ölçekleri ve gelişmiş görüntüleme teknolojileri şeklinde gruplanabilir. Bu bölümde akne ve akne skarı şiddetinin değerlendirilmesi ile ilgili yöntemler tartışılmıştır.

Akne şiddetinin evrelenmesi

1. Lezyon sayısının belirlenmesi

Lezyon sayımı, aknedeki farklı lezyon tiplerinin tek tek sayılarak kaydedilmesidir. Kesin, objektif, tek lezyona kadar ayırt edici ve istatistiksel analiz için nicel veri sağlayan bir

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Hasan Aksoy,

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: haxoil@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0002-5207-9633

yöntem olması açısından avantajlıdır³. Ancak lezyon sayımı zaman alıcı olduğundan klinik pratikte kullanışı değildir³. Bu yöntemin, lezyonların çapını, dağılımını ve derideki eritemi dikkate almama, eğitim ve pratik gerektirme, değerlendiricinin görme keskinliğine ve aydınlatmaya bağımlı olma gibi kısıtlılıkları da bulunmaktadır³. Plewig ve Kligman⁴ tarafından 1975'te geliştirilen yöntemde ise; yüzün iki tarafında da aynı miktarda lezyon olacağı varsayılarak yüzün bir yarısındaki komedonal ve papülopüstüler lezyonlar ayrı ayrı sayılmış ve çıkan sonuçlar 1 ila 4 arasında derecelendirilmiş; ancak trunkal lezyonlar dikkate alınmamıştır (Tablo 1). Güvenirliği yüksek bir değerlendirme yöntemi olan lezyon sayımı, tedavi araştırmaları için uygun bir seçim gibi görünmektedir^{5,6}.

2. Global akne şiddet evrelemesi

Global akne şiddet evrelemesi, akne şiddetinin, lezyonların metin açıklamaları ya da fotoğraflarla karşılaştırılmasıyla saptanan bütüncül bir değerlendirme yöntemidir². Global evreleme basit ve hızlı uygulanabilir olması, lezyonların tiplerini, boyutlarını ve derideki enflamasyonu dikkate alması ve klinisyene baskın lezyonları izleme imkanı tanınması açısından avantajlıdır^{2,3}. Ancak sübjektiflik ve değerlendiriciler arası güvenilirliğin görece düşük olması gibi kısıtlılıklara sahiptir³. 1997'de Doshi ve ark.⁷ tarafından geliştirilen Global Akne Derecelendirme Sistemi'nde (GADS), her anatomik bölge için yüzey alanı, dağılım ve pilosebace ünite yoğunluğunu yansıtan bir faktör ve her lezyon tipi için

Tablo 1. Plewig ve Kligman⁴ tarafından öne sürülen lezyon sayımına dayalı evreleme

	Komedonal akne	Papülopüstüler akne
Evre 1	10'dan az komedon	10'dan az enflamatuvar lezyon
Evre 2	10-25 arası komedon	10-20 arası enflamatuvar lezyon
Evre 3	25-50 arası komedon	20-30 arası enflamatuvar lezyon
Evre 4	50'den fazla komedon	30'dan fazla enflamatuvar lezyon

Tablo 2. Global Akne Derecelendirme Sistemi (Doshi ve ark.⁷)

Anatomik bölge faktörü	Katsayı	Global skor
Alın	2	Lezyon yok 0 1-18 Hafif
Sağ yanak	2	≥1 komedon 1 19-30 Orta
Sol yanak	2	≥1 papül 2 31-38 Şiddetli
Burun	1	≥1 püstül 3 >39 Çok şiddetli
Çene	1	≥1 nodül 4 Faktör x katsayı = Lokal skor
Göğüs ve üst sırt	3	- Lokal skorların toplamı: Global skor

Tablo 3. Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu tarafından önerilen global evreleme sistemi⁸

Lezyon yok	-
Çok az lezyon	1 papül veya püstül
Hafif	Birkaç papül/püstül, nodül yok
Orta	Çok sayıda non-enflamatuvar lezyon, az sayıda enflamatuvar lezyon, tek nodül
Şiddetli	Çok sayıda enflamatuvar ve non-enflamatuvar lezyon, birkaç nodül

şiddet belirten bir katsayı belirlenmiştir. Bu ölçekte her bölgenin faktörü, o bölgedeki en şiddetli lezyonun katsayısı ile çarpılarak lokal skor, lokal skorlar toplanarak global skor elde edilir (Tablo 2). Lezyonların daha az sayıda anatomik bölgede yoğunlaşması durumunda akne şiddetinin beklenenden düşük saptanması, bu yöntemin en önemli dezavantajıdır. 2002 yılında ise Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) Araştırmacı Global Değerlendirme [Investigator Global Assessment (IGA)] Ölçeğini önermiş, 2005 yılında bu ölçeği basitleştirerek revize etmiştir⁸ (Tablo 3). Tan ve ark.¹, ideal bir global evreleme sisteminin taşınması gereken özelliklerin belirlendiği Delphi konsensüsünün ardından kriterlere uygun 18 global akne evreleme sistemini incelemiş, bu derlemedeki en yüksek skorları Cook ve arkadaşları, Tan ve ark.⁹ [Comprehensive Acne Severity Scale (CASS)] ve Dréno ve ark.¹⁰ [Global Evaluation Acne (GEA)] tarafından oluşturulan ölçekler elde etmiştir (Tablo 4). Benzer şekilde, Agnew ve ark.² tarafından lezyon sayımı ya da global evrelemeye dayanan 23 akne şiddet ölçeğinin kritize edildiği derlemede, Dréno ve ark.¹⁰ tarafından önerilen ölçek (GEA) ile O'Brien ve ark.¹¹ tarafından geliştirilmiş olan Leeds Revize Akne Evreleme Ölçeği en yüksek skorlara sahip bulunmuştur. Söz konusu ölçeklerden CASS (Tan ve ark.⁹), IGA ölçeğinin kapsamının trunkal akneyi de değerlendirecek şekilde genişletilmesi iken GEA (Dréno ve ark.¹⁰), IGA Ölçeği'nin akne şiddet kategorilerini temsil eden fotoğraflarla modifiye edilmesinden ibarettir. Ülkemize ait geliştirilmiş bir global evreleme sistemi henüz yoktur, yapılan çalışmalarda sık olarak GADS'nin (Doshi ve ark.⁷) ve Amerikan Dermatoloji Akademisi'nin önerdiği evreleme yönteminin kullanıldığı görülmektedir⁸.

3. Yaşam kalite ölçekleri

Yaşam kalite ölçekleri hastaların aknedeki psikolojik ve sosyal etkilenme derecesini gösterirler. Gupta ve arkadaşları tarafından geliştirilen 9 maddelik Akne Yaşam Kalite (AYK) Ölçeği'nin Türkçe geçerliliği Demirçay ve ark.¹² tarafından gösterilmiştir. Türk toplumunun farklı sosyokültürel özellikleri nedeniyle Türk akne hastalarında geçerliliği AYK Ölçeği'ne göre düşük saptanan Cardiff Akne Kısıtlılık İndeksi ise 5 sorudan oluşan, uygulaması kolay bir ölçektir¹³ (Tablo 5). Tuncayengin ve ark.¹⁴, 0-4 arasında puanlanan 11 sorudan oluşan, yüksek geçerlik ve güvenilirlik katsayılarına sahip AYK Ölçeği'ni geliştirmişlerdir.

Tablo 4. Dréno ve ark.¹⁰ tarafından geliştirilen Global Evaluation Acne Ölçeği

Şiddet	Açıklama
0	Lezyon yok
1	Rezidüel pigmentasyon ve eritem gözlemlenebilir
1	Hemen hemen lezyon yok
2	Saçılmış birkaç açık/kapalı komedon ve oldukça az sayıda papül
2	Hafif
2	Kolaylıkla fark edilebilir: Yüzün yarısından azı tutulmuş. Birkaç açık/kapalı komedon ve birkaç papül ve püstül
3	Orta
3	Yüzün yarısından çoğu tutulmuş. Çok sayıda papül ve püstül, çok sayıda açık/kapalı komedon mevcut. Tek bir nodül olabilir.
4	Şiddetli
4	Yüzün tamamı tutulmuş, çok sayıda papül, püstül ve açık/kapalı komedonla kaplanmış. Seyrek nodüller
5	Çok şiddetli
5	Nodüllerle birlikte yüzün tamamını kaplayan şiddetli enflamatuvar akne

Tablo 5. Cardiff Akne Kısıtlılık İndeksi'nin Türkçe versiyonu¹³

1. Sivilcelerinizi nedeniyle son bir aydır öfke, hayal kırıklığı ya da utanç hissettiniz mi?
a. Gerçekten çok fazla
b. Fazlaca
c. Biraz
d. Hiç
2. Sivilceli olmanızın, son bir aydır, günlük sosyal hayatınızı, sosyal etkinlikleri ya da karşı cinsle ilişkilerinizi engellediğini düşünüyor musunuz?
a. Tüm etkinlikleri ciddi derecede
b. Çoğu etkinliği orta derecede
c. Ara sıra veya sadece bazı etkinlikleri
d. Hiç
3. Sivilcelerinizi nedeniyle, son bir aydır mağazalarda giysi değiştirmekten ya da mayo giymekten kaçındınız mı?
a. Her zaman
b. Çoğu zaman
c. Ara sıra
d. Hiç
4. Son bir aydır derinizin görünümü hakkında hissettiklerinizi nasıl tanımlarsınız?
a. Çok ümitsiz ve perişan
b. Genellikle endişeli
c. Ara sıra endişeli
d. Aldırış etmiyorum
5. Sivilcelerinizi şu anda ne kadar kötü olduğunu düşünüyorsunuz? Lütfen belirtiniz.
a. Olabileceğinin en kötüsü
b. Ciddi bir sorun
c. Önemsiz bir sorun
d. Sorun değil
Her soru 0-3 arasında puanlanır. Toplam skor: 0-15

4. Görüntüleme yöntemleri

Akne ile ilgili bilimsel çalışmalarda kullanılmak üzere görece objektif ve değerlendirici içi/değerlendiriciler arası güvenilirliği yüksek yöntemlere ve kalıcı kayıtlara duyulan ihtiyaç, görüntüleme teknolojilerine başvurulmasıyla sonuçlanmıştır. Bununla birlikte bu yöntemler zaman alıcı ve pahalı olmaları, eğitim ve ekipman gerektirmeleri ve palpasyonu içermemeleri açısından dezavantajlıdır³.

Standardize açığı ve aydınlatma ile yapılan konvansiyonel flaş fotoğrafı, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve izlem için faydalı bir yöntemdir. Floresans fotoğrafı ise *Propionibacterium acnes* tarafından üretilen protoporfirin IX'un ultraviyole-A ile görünür ışık floresansı vermesinden yararlanılarak dolaylı bir bakteriyel analiz yapılır. Polarize ışık fotoğrafı, deri yüzeyini daha iyi gösteren paralel-polarize ve yüzeydeki parlamayı azaltarak eritem ve post-enflamatuvar pigmentasyon gibi yüzey altı özellikleri belirginleştiren çapraz-polarize fotoğraflar elde edilir. Bu özelliği ile polarize ışık fotoğrafı, enflamatuvar lezyonların non-enflamatuvar lezyonlardan ayrımında konvansiyonel flaş fotoğrafıya üstündür. Bilgisayar destekli lezyon takibi, çekilen dijital fotoğrafların, çerçeveleme ve açığı uyumsuzlukları bir yazılım yardımıyla giderildikten sonra hasta izleminde kullanılmasını sağlar. Multispektral görüntüleme, akne lezyon tiplerinin ayrımını sağlayan bir başka görüntüleme yöntemidir¹⁵.

Akne şiddetinin insan müdahalesi olmadan tespiti de mümkündür. Bir yapay zeka tarafından 479 akne hastasının multi-polarize fotoğraflarında gerçekleştirilen değerlendirme, IGA skorunu saptamada %85,4 isabet sağlamış ve manuel değerlendirme ile korele bulunmuştur ($p<0,001$)¹⁶.

Akne skarı şiddetinin evrelenmesi

Aknede şiddet değerlendirmesinde skar varlığı da dikkate alınmalıdır¹⁷. Akne skarlarını evrelemek için skar alt tipleri tek tek sayılarak bir skor elde edilebilir. Sayıya dayalı yöntemler kesin ve objektif olmakla birlikte zaman alıcı olmaları ve lezyon dağılımı, boyut, renk gibi klinik özellikleri yansıtmamaları yönüyle dezavantajlıdır¹⁸.

Akne skarı şiddetini belirlemek üzere çeşitli global ölçekler geliştirilmiştir. Goodman ve Baron¹⁹ tarafından geliştirilen kalitatif skar evreleme sisteminde akne skarları, skar tipi, makyajla kapatılabilir, deriyi germe ile düzleşme gibi özelliklerine göre 1-4 arasında evrelenmektedir (Tablo 6). Dréno ve ark.²⁰ geliştirdiği "Acne Scar Clinical Grading" Ölçeği, skar

Tablo 6. Kalitatif Global Skar Evreleme Sistemi (Goodman ve Baron¹⁹)

Evre	Hastalık seviyesi	Özellikler	Skar örnekleri
1	Maküler hastalık	Eritematöz, uzaklık fark etmeksizin hekimin ya da hastanın görebildiği hiper- ya da hipopigmente izler	Eritematöz, hiper- ya da hipopigmente izler
2	Hafif hastalık	50 cm ve üzeri sosyal mesafelerden belli olmayan ve makyajla ya da erkeklerde tıraşlanmış sakalın/yüz dışı tutulumda vücut kıllarının gölgesiyle yeterince gizlenebilen hafif atrofi ya da hipertrofi	Hafif "rolling", küçük yumuşak papüller skarlar
3	Orta şiddette hastalık	50 cm ve üzeri sosyal mesafelerden belli olan ve makyajla ya da erkeklerde tıraşlanmış sakalın/yüz dışı tutulumda vücut kıllarının gölgesiyle kolaylıkla gizlenemeyen ancak hala deriyi elle gererek düzleştirilebilen orta şiddette atrofik ya da hipertrofik skarlaşma	Daha belirgin "rolling", sıg "boxcar", hafif-orta şiddette hipertrofik ya da papüler skarlar
4	Şiddetli hastalık	50 cm ve üzeri sosyal mesafelerden belli olan ve makyajla ya da erkeklerde tıraşlanmış sakalın/yüz dışı tutulumda vücut kıllarının gölgesiyle kolaylıkla gizlenemeyen ve deriyi elle gererek düzleştirilemeyen şiddetli atrofik ya da hipertrofik skarlaşma	Delinmiş atrofik (derin "boxcar"), "ice pick" skarlar, köprüleşme ve tüneller, ağır atrofi, distrofik skarlar, belirgin hipertrofi ya da keloid.

A: Fokal, 1 kozmetik ünite. B: Dağınık, 2-3 kozmetik ünite
Sınıflandırma belirtilirken evre ve kozmetik ünite dağılım kategorisi (A/B) birlikte okunur.

tipine ve sayısına dayanan bir başka kantitatif yöntemdir. Bu ölçekte her skar tipi 15-50 arasında bir katsayı alır ve bu katsayı, her skar tipi için o tipin sayısına göre saptanan 0-3 arasındaki skorla çarpılır. Çıkan sonuçlar toplanarak elde edilen toplam skor 0-540 arasında değişmektedir. Bu ölçek karmaşıklık, toplam skor aralığının fazla olması ve sadece yüze uygulanabilmesi gibi kısıtlılıklar barındırmaktadır¹⁸. Tan ve ark.²¹ tarafından geliştirilen SCAR-S Ölçeği ise yüz ve gövdedeki atrofik ve hipertrofik akne skarlarını değerlendirmeye alan 6 kategorilik pratik bir ölçektir (Tablo 7).

Tablo 7. Akne Skar Şiddeti için Global Ölçek (SCAR-S) (Tan ve ark.²¹)

Kategori	Skor	Açıklama
Temiz	0	Görünür akne skarı yok
Neredeyse temiz	1	2,5 metre uzaklıktan güçlükle fark edilebilen skarlar
Hafif	2	Kolay fark edilebilir; etkilenen alanın (yüz, sırt ya da göğüs) yarısından azı tutulmuş
Orta	3	Etkilenen alanın (yüz, sırt ya da göğüs) yarısından çoğu tutulmuş
Şiddetli	4	Tüm alan tutulmuş
Çok şiddetli	5	Belirgin atrofik ya da hipertrofik skarlarla birlikte tüm alan tutulmuş

Yüz, sırt ve göğüs için bağımsız olarak uygulanır. Her bölgenin skorları toplanarak toplam skor elde edilir.

Sonuç

Akne ve akne skarı şiddetinin değerlendirilmesinde, evrensel kabul gören tek bir yöntem yoktur. Lezyon sayımını savunan yazarlarla global evrelemeden yana olanlar arasındaki tarihsel tartışmalar, herhangi bir yöntemin üstünlüğü ile sonuçlanmamıştır. Lezyon sayımına dayalı yöntemler kesinlik ve objektiflik ihtiyacına cevap verirken, global şiddet ölçekleri klinik görünümüne bütünsel bir bakış sağlamaktadır. Gelişmiş görüntüleme teknikleri ve yapay zeka gibi teknolojik değerlendirmeler ise halen ulaşılması zor yöntemlerdir. FDA, akne ilaçlarının etkinliğinin belirlenmesinde lezyon sayımını ve global evrelemeyi birlikte önermektedir²². Tedavi araştırmalarında ve bilimsel çalışmalarda lezyon sayımının, görece kabul görmüş global ölçeklerin ve yaşam kalite ölçeklerinin; gündelik pratikte ise kolay uygulanabilir olmaları yönüyle global ölçeklerin ve yaşam kalite ölçeklerinin kullanımı akılcı bir yaklaşım gibi görünmektedir⁶.

Kaynaklar

1. Tan JKL, Jones E, Allen E, Pripotnev S, Raza A, Wolfe B: Evaluation of essential clinical components and features of current acne global grading scales. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:754-61.

2. Agnew T, Furber G, Leach M, Segal L: A Comprehensive critique and review of published measures of acne severity. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016;9:40-52.
3. Barratt H, Hamilton F, Car J, Lyons C, Layton A, Majeed A: Outcome measures in acne vulgaris: Systematic review. *Br J Dermatol* 2009;160:132-6.
4. Plewig G, Kligman AM: Classification of Acne vulgaris. In: Plewig G, Kligman AM eds. *Acne Morphogenesis and Treatment*. 1st ed. Berlin. Heidelberg Springer-Verlag, 1975;162-3.
5. Tan JK, Fung K, Bulger L: Reliability of dermatologists in acne lesion counts and global assessments. *J Cutan Med Surg* 2006;10:160-5.
6. Tan JK: Current measures for the evaluation of acne severity. *Expert Rev Dermatol* 2008;3:595-603.
7. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ: A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997;36:416-8.
8. Ünal E, Balta İ: Akne şiddetinin derecelendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2016;9:34-40.
9. Tan JK, Tang J, Fung K et al: Development and validation of a comprehensive acne severity scale. *J Cutan Med Surg* 2007;11:211-6.
10. Dréno B, Poli F, Pawin H, et al: Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:43-8.
11. O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ: The Leeds revised acne grading system. *J Dermatolog Treat* 1998;9:215-20.
12. Demirçay Z, Şenol A, Seçkin D, Demir F: [Reliability of Turkish version of acne quality of life scale in patients with acne vulgaris]. *Turkderm* 2006;40:94-7.
13. Atsu N, Seçkin D, Özaydin N, Çalı S, Demirçay Z, Ergun T: Validity and reliability of cardiff acne disability index in turkish acne patients. *Turkderm* 2010;44:25-7.
14. Tuncayengin Ö, Gürel MS, Şimşek Z: Türkçe akne yaşam kalite ölçeği geliştirilmesi ve yaşam kalitesinin akne şiddeti ile değişimi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2010;20:117-25.
15. Becker M, Wild T, Zouboulis CC: Objective assessment of acne. *Clin Dermatol* 2017;35:147-55.
16. Melina A, Dinh NN, Tafuri B, et al: Artificial Intelligence for the objective evaluation of acne investigator global assessment. *J Drugs Dermatol* 2018;17:1006-9.
17. Jacob CI, Dover JS, Kamminer MS: Acne scarring: A classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:109-17.
18. Clark AK, Saric S, Sivamani RK: Acne scars: How do we grade them? *Am J Clin Dermatol* 2018;19:139-44.
19. Goodman GJ, Baron JA: Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. *Dermatol Surg* 2006;32:1458-66.
20. Dréno B, Khammari A, Orain N, et al: ECCA grading scale: An original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. *Dermatology* 2007;214:46-51.
21. Tan JK, Tang J, Fung K, et al: Development and validation of a Scale for Acne Scar Severity (SCAR-S) of the face and trunk. *J Cutan Med Surg* 2010;14:156-60.
22. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry; acne vulgaris: Establishing Effectiveness of Drugs Intended for Treatment; May 2018;1-7. Last Accessed Date: 28.04.2020. Available from: URL: <https://www.fda.gov/media/71152/download>.