



Déterminants du carcinome photo-induit chez les sujets de phototype albinos aux Cliniques Universitaires de Kinshasa

Determinants of photo-induced carcinoma in albino phototype people at the Kinshasa University hospital

Véronique Musumba Kakiessé¹, Mohesa Iteke¹, Richard Nzanza Matanda², Richard Mpileng Nkwembe¹, Jean Marie Ntumba Kayembe³, Prosper Tshilobo Lukusa⁴

Véronique Musumba Kakiessé¹, Mohesa Iteke¹, Richard Nzanza Matanda², Richard Mpileng Nkwembe¹, Jean Marie Ntumba Kayembe³, Prosper Tshilobo Lukusa⁴

Auteur correspondant

Véronique Musumba Kakiessé
Courriel: venikakiessé@gmail.com
BP. 123 Kin XI
Service de Dermatologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Université de Kinshasa

Summary

Context and objective. UV radiation is a known risk factor for photoinduced carcinoma in albinos in high sunlight environments. The present study assessed the extent of photoinduced carcinoma and investigated its main determinants in subjects with albino phototype in Kinshasa.

Methods. In a cross-sectional study, subjects of albino phototype recruited consecutively, were examined from January 1, 2020 to September 30, 2020 in the Dermatology Department of the Kinshasa University Hospital. The carcinoma frequency and determinants were estimated using logistic regression analysis.

Results. One hundred albino phototype subjects were involved in the study. Almost 1 in 2 albinos (44 %) developed carcinoma. In multivariate analysis, age >30 years (OR : 2,68 ; IC95% :1,65-11,10 ; p=0,017), actinic keratosis presence (OR: 3.80; 95% CI: 1.43-7.23; p=0.023) a family history of non-cutaneous cancer (OR : 2,40 ; IC 95% : 1,47-12,35 ; p=0,29), a carcinoma family history (OR : 4,99 ; IC95% :3,0-9,29 ;p < 0,0001) and a polytransfusion personal history (OR :2,30 ; IC95% :1,26-6,20 ;p=0,045) were identified as the main photo-induced carcinoma determinants.

Conclusion. Almost 1 in 2 albinos has photoinduced carcinoma. This justifies the intensification of behavioral and preventive measures against the development of skin cancers, particularly targeting albinos under the

Résumé

Contexte et objectif. Les rayonnements ultra-violet constituent un facteur connu de risque de carcinome photo-induit chez l'albinos en milieu à fort ensoleillement. La présente étude a évalué l'ampleur du carcinome photo-induit et a recherché les principaux déterminants chez les sujets de phototype albinos à Kinshasa.

Méthodes. Dans une étude transversale, des sujets de phototype albinos recrutés de manière consécutive, ont été examinés du 1^{er} janvier 2020 au 30 septembre 2020 au Service de dermatologie des Cliniques Universitaires de Kinshasa. La fréquence du carcinome a été estimée et ses déterminants recherchés à l'aide d'une analyse de régression logistique.

Résultats. Au total 100 albinos ont été inclus. Près d'un albinos sur deux (44 %) a développé un carcinome. En analyse multivariée, l'âge >30 ans (OR : 2,68 ; IC 95% :1,65-11,10 ; p=0,017), la présence des kératoses actiniques (OR: 3.80; IC 95%: 1.43-7.23; p=0.023), un antécédent familial de cancer non cutané (OR : 2,40 ; IC95% : 1,47-12,35 ; p=0,29), un antécédent familial de carcinome (OR : 4,99 ; IC95% :3,0-9,29 ;p=0,000) et un antécédent personnel de polytransfusion (OR :2,30 ; IC 95% :1,26-6,20 ;p=0,045) ont été identifiés comme les principaux déterminants du carcinome photo-induit.

Conclusion. Près d'un albinos sur deux présente un carcinome photo-induit. Ceci justifie l'intensification des mesures comportementales et préventives contre le développement des cancers cutanés ciblant particulièrement les albinos âgés de moins de 30 ans, présentant des kératoses actiniques et ceux avec antécédents familiaux de cancer (carcinome et autres).

Mots-clés : albinos, carcinome, déterminants, Kinshasa

Reçu le 29 septembre 2022

Accepté le 16 janvier 2023

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v16i2.6>

Introduction

L'albinisme oculo-cutané est un problème de santé publique en Afrique subsaharienne (1).



age of 30, with actinic keratosis and those with a family history of cancers (carcinoma and others).

Keywords: albinos, carcinoma, determinants, Kinshasa

Received: September 29th, 2022

Accepted: January 16th, 2023

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v16i2.6>

1 Service de Dermatologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Université de Kinshasa

2 Service d'ORL, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Université de Kinshasa

3 Service de Pneumologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Université de Kinshasa

4 Laboratoire de génétique, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Université de Kinshasa

La ville-province de Kinshasa se situe à 4 degrés de latitude sud et est donc très proche de l'équateur (4). Sa population comme toutes celles vivant autour de l'équateur est exposée à un haut degré de rayonnement ultraviolet toute l'année. Dans ces conditions, l'albinos, phototype 0, melanocompromis du point de vue oculo-cutané et vivant dans nos milieux à fort ensoleillement croissant paraît être la parfaite victime des rayonnements ultra-violet solaires cancérogènes. Le cancer de la peau est la principale cause de décès des albinos africains, mettant fin à leur vie de manière aussi précoce que dramatique (5). En effet, les statistiques dont dispose le Haut-commissariat aux Droits de l'Homme (HCDH) à ce sujet concernent surtout l'Afrique et montrent une tendance préoccupante. Dans le rapport du 18 janvier 2016, il est indiqué que la plupart des personnes vivant avec albinisme (PVA) meurent d'un cancer de la peau entre 30 et 40 ans (6).

En République Démocratique du Congo (RDC), une étude publiée par Kakiesse *et al.* (7) en septembre 2016, sur un échantillon de 200 PVA confirme cette tendance. Sur les 200 sujets, 23 (11,5 %) présentaient un carcinome et 68 (34 %) des lésions précancéreuses. Cet échantillon montre l'ampleur du problème et la nécessité d'une mobilisation urgente.

Cette affection englobe un groupe hétérogène de maladies génétiques à transmission autosomique récessive. Elle se caractérise par une hypopigmentation de la peau, des cheveux et des yeux dus à un déficit ou une absence de pigment mélanique (2). La mélanine, pigment responsable de la couleur de la peau, est photoprotectrice contre les rayonnements ultraviolets solaires cancérogènes (3). En Afrique subsaharienne, l'estimation de la prévalence de l'albinisme tourne autour de 1 pour 5000 à 1 pour 15000 personnes, pouvant s'élever à 1 pour 1000 personnes dans certains groupes spécifiques (1).

Un dépistage cutané inadéquat, des taux de diagnostic extrêmement lents et un manque effroyable d'éducation à la protection solaire sont autant de facteurs qui aggravent la situation et qui peuvent donner un caractère épidémique à cette maladie. De plus, en Afrique, les albinos sont souvent l'objet de discrimination sociale en raison de croyances superstitieuses et de la stigmatisation associée à l'albinisme. Environ 40 % des albinos en Afrique atteints de cancer de peau ne terminent pas leur traitement en raison des contraintes financières (8) ou de l'éloignement des installations médicales et sont perdus de vue (9-11).

Malgré ce constat, à notre connaissance, l'évaluation de l'ampleur des lésions cutanées cancéreuses chez les sujets de phototype albinos n'a jamais été formellement réalisée en RDC. C'est pour combler cette lacune que la présente étude a été entreprise afin de contribuer à la réduction de la prévalence des lésions cutanées cancéreuses chez les albinos à Kinshasa par l'identification des déterminants du carcinome photo-induit.



Résultats

L'analyse a concerné 100 PVA et parmi ceux-ci 44 présentaient un carcinome, soit une fréquence hospitalière de 44 %.

L'âge médian des patients était de 20 ans (extrêmes 12 mois et 61 ans) avec un sex-ratio (F/H) de 1,3. Le tableau 1 résume les caractéristiques de la population étudiée selon le statut tumoral.

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques de la population selon le statut tumoral

Variables	Tous n=100	Carcinome n=44	Pas de carcinome n=56	p
Age (ans)				<0,001
≤20	42 (42,0)	4 (9,1)	38 (67,9)	
21-30	23 (23,0)	14 (31,8)	9 (16,1)	
31-40	19 (19,0)	14 (31,8)	5 (8,9)	
>40	16 (16,0)	12 (27,3)	4 (7,1)	
Sexe				0,205
Masculin	42 (42,0)	21 (47,7)	21 (37,5)	
Féminin	58 (58,0)	23 (52,3)	35 (62,5)	
Etat civil				0,002
Célibataire	81 (81,0)	30 (68,2)	51 (91,1)	
Marié	15 (15,0)	11 (25,0)	4 (7,1)	
Autres	4 (4,0)	3 (6,8)	1 (1,8)	
Niveau d'étude				0,036
Aucun	11 (11,0)	2 (4,5)	9 (16,1)	
Primaire	27 (27,0)	8 (18,2)	19 (33,9)	
Secondaire	40 (40,0)	21 (47,7)	19 (33,9)	
Universitaire	22 (22,0)	13 (29,5)	9 (16,1)	
District				0,100
Lukunga	31 (31,0)	12 (27,3)	19 (33,9)	
Mont Amba	28 (28,0)	16 (36,4)	12 (21,4)	
Funa	30 (30,0)	9 (20,5)	21 (37,5)	
Tshangu	11 (11,0)	7 (15,9)	4 (7,1)	
Ethnie				0,116
Luba	44 (44,0)	15 (34,1)	29 (51,8)	
Ngala	25 (25,0)	11 (25,0)	14 (25,0)	
Kongo	31 (31,0)	18 (40,9)	13 (23,2)	
Religion				0,009
Catholique	23 (23,0)	16 (36,4)	7 (12,5)	
Protestante	12 (12,0)	5 (11,4)	7 (12,5)	
Eglise de réveil	60 (60,0)	23 (52,3)	37 (66,1)	
Autres	5 (5,0)	0	5 (8,9)	
Profession				<0,001
Sans profession	35 (35,0)	17 (38,6)	18 (32,1)	
Activité professionnelle	26 (26,0)	20 (45,5)	6 (10,7)	
Etudiant/Elève	39 (39,0)	7 (15,9)	42 (57,1)	

Plus du tiers des répondants étaient sans profession (35 %) et le plus grand nombre était étudiant (39 %). La majorité des sujets était célibataire (81 %), ressortissants du district de la Lukunga (31 %) et fréquentait les églises de réveil (60 %). L'ethnie luba était la plus représentée (44 %) Dans l'ensemble, la proportion des albinos âgés de moins de 20 ans ne présentant pas un carcinome était plus élevé

par rapport à celle de 21 à 41 ans présentant un carcinome (67,9 % vs 63,3 %, $p<0,001$).

Le statut tumoral n'était pas associé au sexe (62,5 % vs 47,7 % ; $p=0,205$). Concernant l'état civil, les célibataires ne présentant pas un carcinome étaient plus prépondérants que ceux présentant un carcinome (91,1% vs 68,8 %, $p=0,002$).



La présence d'une névralgie ($p<0,001$) d'un saignement ($p<0,001$), d'une plaie ($p<0,001$), d'un prurit ($p<0,001$), d'une mauvaise odeur ($p<0,001$), la fièvre ($p=0,009$), l'asthénie physique ($p=0,018$), une perte de poids

($p<0,001$), la douleur ($p<0,001$) et un torticolis compensatoire ($p<0,023$) étaient les caractéristiques cliniques significativement associées à la présence d'un carcinome (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des albinos en fonction de la présence du carcinome

Variables	Tous n=100	Carcinome n=44	Pas de carcinome n=56	p
Mode de référence				0,403
Autoréférence	21(21,0)	8(18,2)	13(23,2)	
Référé pour enquête	58(58,0)	24(54,5)	34(60,7)	
Référé médicale	21(21,0)	12(27,3)	9(16,1)	
Motif de consultation				
Névralgie	21(21,0)	19(43,2)	2(3,6)	<0,001
Saignement	45(45,0)	40(90,9)	5(8,9)	<0,001
Plaie	32(32,0)	30(68,2)	2(3,6)	<0,001
Prurit	32(32,0)	23(52,3)	9(16,1)	<0,001
Mauvaise odeur	19(19,0)	18(40,9)	1(1,8)	<0,001
Fièvre	11(11,0)	9(20,5)	2(3,6)	0,009
Asthénie physique	10(10,0)	8(18,2)	2(3,6)	0,018
Perte de poids	15(15,0)	13(29,5)	2(3,6)	<0,001
Douleur simple	45(45,0)	33(75,0)	12(21,4)	<0,001
Etat général				<0,001
Bon	85(85,0)	29(65,9)	56(100,0)	
Assez bon	10(10,0)	10(22,7)	0	
Altéré	5(5,0)	5(11,4)	0	
Couleur de la peau				0,962
Blanche	51(51,5)	22(50,0)	29(52,7)	
Blanc laiteux	16(16,2)	7(15,9)	9(16,4)	
Blanc jaunâtre	32(32,3)	15(34,1)	17(30,9)	
Couleur des cheveux				0,714
Blanche	9(9,0)	3(6,8)	6(10,7)	
Blanc-jaunâtre	62(62,0)	27(61,4)	35(62,5)	
Jaune-orangés	29(29,0)	14(31,8)	15(26,8)	
Couleur des yeux				0,691
Bruns	74(74,0)	34(77,3)	40(71,4)	
Bleus	22(22,0)	9(20,5)	13(23,2)	
Vert	4(4,0)	1(2,3)	3(5,4)	
Troubles oculaires				
Photophobie	98(98,0)	42(95,5)	56(100,0)	0,191
Torticolis	12(12,0)	9(20,5)	3(5,4)	0,023
Trouble de l'acuité visuelle	95(95,0)	43(97,7)	52(92,9)	0,265

Le tableau 3 montre que le modèle de régression logistique estimé a retenu l'âge > 30 ans de l'albinos (OR ajusté 2,68 ; IC95% :1,65-11,10 ; $p=0,017$), un antécédent familial de cancer positif (OR ajusté 2,40 ; IC95% : 1,47-12,35 ; $p=0,29$), un antécédent familial de carcinome positif (OR ajusté 4,99 ; IC95% :3,0-9,29 ; $p<0,0001$) et l'existence d'une notion de polytransfusion (OR

ajusté 2,30 ; IC95% :1,26-6,20 ; $p=0,045$) comme déterminants associés de manière indépendante au carcinome photo-induit chez l'albinos.



Tableau 3 : Déterminants du carcinome en analyse de régression logistique

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	P	OR (IC 95 %)	P	ORa (IC 95 %)
Age (ans)				
≤30		1		1
>30	0,000	7,54 (2,97-9,17)	0,017	2,68(1,65-11,10)
Kératoses actiniques				
Non		1		1
Oui	0,000	5,56(2,31-8,87)	0,023	3,80(1,43-7,23)
Cancer en famille				
Non		1		1
Oui	0,021	3,50(1,20-10,15)	0,029	2,40(1,47-12,35)
Prise des immunosuppresseurs				
Non		1		1
Oui	0,017	2,63(1,93-7,38)	0,796	1,25(0,24-6,57)
Carcinome en famille				
Non		1		1
Oui	0,000	6,00(2,83-13,96)	0,000	4,99(3,0-9,29)
Notion poly transfusion				
Non		1		1
Oui	0,017	2,46(1,67-9,01)	0,045	2,30(1,26-6,20)
Présence de coups de soleil				
Non		1		1
Oui	0,016	2,85 (1,95-8,60)	0,935	1,09(0,13-9,33)
Présence de peau de marin				
Non		1		1
Oui	0,007	3,50 (1,41-8,66)	0,611	1,48(0,33-6,67)

OR a=Odds ratio ajusté, IC=intervalle de confiance

Discussion

L'objectif du présent travail a été de déterminer la fréquence du carcinome photo-induit et d'en rechercher les principaux déterminants chez les sujets de phototype albinos dans la ville province de Kinshasa.

L'affection touche près de la moitié des albinos (44 %) ; et plus particulièrement ceux âgés de plus de 30 ans. Un antécédent familial de cancer (cutané et autre) ainsi qu'un antécédent personnel de polytransfusion apparaissent aussi comme déterminants potentiels du carcinome dans ce groupe d'étude.

La fréquence du carcinome (44 %) sur l'ensemble des personnes vivant avec albinisme est nettement supérieure à celle observée dans la même population à Kinshasa en 2016 (7). Ceci peut être dû à une orientation plus importante des personnes vivant avec albinisme vers les CUK où les consultations

dermatologiques étaient offertes gratuitement par l'équipe de recherche.

Le sexe ne semble pas influencer sur la survenue du carcinome. Par contre, comparativement aux albinos de moins de 20 ans, une proportion plus importante des albinos situés dans la tranche de 21 à 41 ans ont présenté un carcinome. Cette observation corrobore certaines études épidémiologiques qui épinglent la trentaine d'âge comme un tournant dans la survenue des lésions cancéreuses chez l'albinos (12-13). La raison principale serait l'effet du vieillissement cutané précoce dû à l'exposition cumulée au rayonnement solaire.

L'association entre kératoses actiniques et carcinome est un fait connu de la littérature (14-16). En effet, la kératose actinique est une lésion prédisposant au cancer.

Nous avons relevé une association significative entre des antécédents familiaux de cancer (carcinome et autres) et la survenue du



carcinome. Cette observation suggère l'impact de l'hérédité dans la prédisposition à la pathologie cancéreuse cutanée, comme démontré par plusieurs auteurs (17-18). Des mutations génétiques d'un certain nombre de gènes ont été évoquées dans la genèse des carcinomes basocellulaires (19-21).

L'association entre carcinome et l'âge > 30 ans a été également rapportée dans plusieurs études (12-13). Un manque de protection solaire durant l'enfance conjugué à l'effet du vieillissement cutané précoce dû à l'exposition cumulée au rayonnement solaire en seraient les principales raisons. Ce phénomène cumulatif serait encore plus précoce et plus accentué dans ce phototype. Cependant, même les albinos de moins de 30 ans peuvent être affectés dans certains cas, en particulier s'ils passent une importante quantité d'heure au soleil. Enfin, l'association carcinome et antécédent personnel de poly transfusion aurait pour lien l'anémie fréquemment rencontrée dans les cancers, surtout au stade avancé (données non publiées). L'interprétation des résultats de la présente étude accuse néanmoins certaines limites. La premièrement limite relève de la nature transversale de l'étude, qui ne permet pas d'établir clairement une relation causale avec les déterminants identifiés. Deuxièmement, l'exiguïté de l'échantillon et le caractère monocentrique de l'étude ne permet pas une extrapolation à la population générale. Malgré ces limites évoquées, la présente étude a contribué à mettre en exergue, quelques facteurs associés au carcinome photo-induit dans cette catégorie de la population à haut risque en matière de cancer cutané

Conclusion

Quasi un albinos sur deux présente un carcinome photo-induit. Ceci justifie l'intensification des mesures comportementales et préventives contre le développement des cancers cutanés ciblant particulièrement âgés de moins de 30 ans, présentant des kératoses actiniques et ceux avec antécédents familiaux de cancer (carcinome et autres).

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article

Contribution des auteurs

KVM a conçu l'étude et rédigé le manuscrit. IMM a contribué à l'analyse statistique, à la rédaction et à la soumission du manuscrit. MRN a participé à la conception de l'étude, à la rédaction et à la soumission du manuscrit. Nkwembe RM a participé à la récolte des données. Kayembe JMN a participé à la conception et à la révision du manuscrit. Lukusa PT a supervisé l'étude.

Références

1. Hong ES, Zabeed H, Repacholi MH. Albinism in Africa as a public health issue. *BMC Public Health* 2006; **6**:212-213.
2. Sengupta M, Sarkar D, Mondal M, Samanta S, Sil A, Ray K. Analysis of MC1R variants in Indian oculocutaneous albinism patients: highlighting the risk of skin cancer among albinos. *Journal of Genetic* 2013; **92** (2): 305-308.
3. Arveleir B, Lasseaux E, Morice-Picard F. Clinique et génétique de l'albinisme. *Press Med* 2017; **46** : 648-654.
4. Données mondiales.com.Climat en République Démocratique du Congo, disponible sur [https:// www.donneesmondiales.com](https://www.donneesmondiales.com), consulté le 17 juillet 2019.
5. Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st century perspective. *Arch Dermatol* 2003; **139**: 66-70.
6. Conseils des droits de l'homme. Rapport de l'Experte indépendante sur l'exercice des droits de l'homme par les personnes atteintes d'albinisme. New-York: Etats-Unis, Organisation des Nations Unies 2016.
7. Kakiesse VM, Iteke M, Nkwembe RM, Mayuba JP, Mazebo SP, Kayembe JMN. Lésions cutanées observées dans l'albinisme oculo-cutané : résultats d'une campagne de dépistage dans la



ville-province de Kinshasa. *Ann Afr Med* 2016; **9** (4): 2395-2399.

8. Mabula JB, Chalya PL, Mchembe MD, Jaka H, Giiti G, Rambau P et al. Skin cancers among Albinos at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 64 cases. *BMC Dermatol* 2012 Jun 8; **12**:5. doi :10.1186/1471-5945-12-5.
9. Wood NH, Khammisa R, Meyerov R, Lemmer J, Feller L. Cheilitis actinique : rapport des cas et revue de la littérature. *European Journal of Dentistry* 2011; **5**: 101-106.
10. Lund PM, Gaigher R. Un programme d'intervention sanitaire pour les enfants atteints d'albinisme dans une école spéciale en Afrique du Sud. *Health Education Research* 2002 ; **17**: 365-372.
11. Cruz-Inigo AE, Ladizinski B, Sethi A. L'albinisme en Afrique: Campagnes de stigmatisation, d'abattage et de sensibilisation. *Cliniques dermatologiques* 2011; **29** : 79-87.
12. Macon CR, Moraes JC, De Olivas Ferreira MAM, Oliari CB. Dermatological and epidemiological profiles of patients with albinism in Sao Paulo, Brazil, between 2010 and 2017: a cross-sectional study. *Dermatology* 2019; **236**: 219-227.
13. Saka B, Akakpo SA, Teclessou JN, Gnossike P, Adam S, Mahamadou G, et al. Skin cancers in people with albinism in Togo in 2019: results of two rounds of national mobile skin care clinics. *BMC Cancer* 2021; **21**:26.
14. Cribier B. Kératoses actiniques : diagnostic anatomoclinique. *Ann Dermatol Venereol* 2019; **146**: IIS10-IIS15.
15. Velter C. Epidémiologie des kératoses actiniques. *Ann Dermatol Venereol* 2019; **146**: IIS3-IIS9.
16. Hermes F. Prise en charge des kératoses actiniques. *Ann Dermatol Venereol* 2019; **146**: IIS22-IIS30.
17. Scherer D, Bermejo JL, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Hemminki K, Kumar R. *MCR1* variants associated susceptibility to basal cell carcinoma of Skin: interaction with host factors and *XRCC3* polymorphism. *International Journal of cancer* 2008; **122** (8): 1787-1783.
18. Bale AE, Yu KP. The hedgehog pathway and basal cell carcinomas. *Hum Mol Genet* 2001; **10**: 757-62.
19. Zhang H, Ping XL, Lee PK, Wu XL, Yao YJ, Zhang MJ, et al. Role of PTCH and p53 genes in early-onset basal cell carcinoma. *Am J Pathol* 2001; **158**: 381-385.
20. De Zwaan SE, Haas NK. Genetics of basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2010; **51**: 81-92.
21. Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA, Lear JT. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006; **154** (Suppl. 1): 5-7.

Comment citer cet article: Kakiesse VM, Itেকে M, Matanda RN, Nkwembe RM, Kayembe JMN, Lukusa PT. Déterminants du carcinome photo-induit chez les sujets de phototype albinos aux Cliniques Universitaires de Kinshasa. *Ann Afr Med* 2023; **16** (2): e5067-e5073. <https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v16i2.6>