****

Modul 10

FEB 326-Evidence-Based Practice Fisioterapi

Materi 12

Critical Appraisal

Terkait Clinical Practice Guidelines (CPG)

Disusun Oleh

Wahyuddin

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2018

1. Pendahuluan

Banyak masalah klinis yang komplek membutuhkan sintesi dari temuan beberapa jenis penelitian. Penanganan pada beberapa kondisi spesifik pasien memerlukan informasi terkait diagnosis, prognosis dan efek intervensi. Hal tersebut membutuhkan waktu untuk mengeksplorasi manajemen pada suatu kasus secara spesifik.

Pedoman klinis memberikan suatu alternatif secara efisien. Pedoman tersebut sebagai sumber informasi merupakan integrasi riset klinis berkualitas tinggi dengan kontribusi dari para ahli dalam bidang klinis serta pasien dalam rangka memformulasikan suatu rekomendasi yang reliabel dalam praktek klinis.

1. Kompetensi Dasar

Memahami proses pencarian, mengkritisi serta menginterpretasikan hasil studi terkait clinical practice guidelines.

1. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari materi ini, diharapkan semua mahasiswa dan mahasiswi memahami proses pencarian, mengkritisi serta menginterpretasikan hasil studi terkait clinical practice guidelines dan memahami pentingnya hal tersebut dalam aspek praktek klinis.

1. Uraian Materi

Apakah Pedoman Praktek Klinis/Clinical Practice Guidelines?

Pedoman praktek klinis/clinical practice guidelines (CPGs) adalah pernyataan yang dikembangkan secara sistematis dirancang untuk memfasilitasi keputusan berbasis bukti untuk pengelolaan kondisi kesehatan tertentu, seperti knee osteoarthritis atau stroke.1 CPGs dibuat berdasarkan bukti dari riset, keahlian klinis, dan, idealnya, perspektif pasien. CPGs dapat dikembangkan untuk memenuhi kebutuhan dari berbagai pemangku kepentingan termasuk klinisi (dari disiplin tunggal atau tim interdisipliner), pasien, pembayar, legislator, otoritas kesehatan masyarakat, dan masyarakat umum.



Gambar 1. Prosedur Pencarian Informasi Clinical Practice Guidelines

Instansi terkait penanganan kesehatan pemerintah dan asosiasi profesional adaah lembaga berperan dalam pengembangan CPGs. Sebagai contoh, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), sebuah badan pemerintah AS, menghasilkan CPGs yang ditargetkan pada penyedia layanan kesehatan Amerika dan publik. Special interest sections of the American Physical Therapy Association (APTA) membuat pedoman untuk fisioterapi yang ditargetkan pada fisioterapis, pembuat kebijakan, dan perusahaan asuransi di Amerika

Jika kita tidak familiar dengan CPGs, mungkin sulit untuk membedakan antara systematic review dan CPG. CPG berkualitas tinggi termasuk tinjauan systematic review dari evidence penelitian dan secara eksplisit rekomendasi mengenai keputusan klinis. CPGs juga cenderung lebih luas dari systematic review, meliputi beberapa aspek penaganan pasien (diagnosis, prognosis, dan intervensi) terkait dengan kondisi kesehatan tertentu. Tabel 1 menggambarkan persamaan dan perbedaan antara CPGs dan sistematis review.





Tabel 1. Komparasi Clinical Practice Guidelines dan Systematic Review

Apa Strategi Pencarian Terbaik untuk CPGs?

Pedoman praktek klinis sering diterbitkan dalam dokumen selain peer-review jurnal. CPG terdapat pada sebuah situs web yang biasanya gratis untuk mengakses) atau dalam bentuk buku atau pamflet berbayar. Dengan demikian, meskipun pencari seperti PubMed dapat mengidentifikasi CPGs, situs tersebut tidak mungkin untuk menghasilkan daftar lengkap. AHRQ mengelola database CPGs di situs Web National Guidelines Clearinghouse (NGC) Web site ([www.guidelines.gov](http://www.guidelines.gov)).



Gambar 2. Tampilan situs AHRQ

Studi Kasus

Bernice White seorang wanita berusia 72 tahun pensiunan yang tinggal sendirian. Dia janda dengan tiga anak yang sudah dewasa yang tinggal di dekatnya. Bernice menikmati berkebun, jalan-jalan dengan teman-teman, dan sukarelawan untuk gereja. Selama bertahun-tahun, ia telah mengalami peningkatan yang bertahap dalam sakit lutut sekunder akibat osteoarthritis. Dia melaporkan bahwa akhir-akhir ini, nyeri lututnya benar-benar sangat mengganggu. Mrs White memiliki kesulitan naik tangga, berjalan sejauh 3 mil dan berkebun akibat rasa sakit lutut. Komorbiditasnya meliputi Osteoartritis bilateral pinggul dan tangan, obesitas (indeks massa tubuh [BMI] = 31), penyakit arteri koroner, hipertensi, hiperkolesterolemia, dan kadang-kadang serangan asam urat.

Mrs White suka berolahraga dan ingin tahu apa latihan akan membantu untuk mengontrol rasa sakit lututnya. Mrs White berpikir tentang bagaimana untuk mencari informasi tentang latihan terbaik untuk seseorang dengan kondisi yang dialaminya. Hal ini membantu untuk fokus pada masalah secara cepat. Kita ingin tahu apa latihan akan paling efektif untuk Mrs White diberikan terkait dengan masalah utama nyeri lutut sekunder untukakibat osteoarthritis. Oleh karena itu, pertanyaan klinis yang dapat dicari adalah, "Untuk perempuan berusia 72 tahun dengan lutut osteoarthritis, latihan apa paling efektif untuk mengurangi rasa sakit dan meningkatkan fungsi?"

Ketika kita menemukan penelitian bukti untuk menjawab pertanyaan ini, kita dapat menggunakan keahlian kita sendiri dan keadaa-keadaan Mrs White termasuk komorbiditasnya untuk tiba pada pada keputusan bersama tentang program latihan yang paling sesuai untuk dirinya. Kita mencari CPGs di tiga sumber (NGC, PEDro dan PubMed) dan mengidentifikasi potensi pedoman untuk menginformasikan penanganan pada Mrs White seperti pada tabel 1 di bawah ini.



Tabel 1. Hasil Pencarian CPGs

Kita merekomendasikan pencarian CPGs menggunakan NGC. Namun, CPGs harus diserahkan kepada NGC oleh penulis, dan akibatnya tidak semua CPGs dapat ditemukan di situs NGC Web. Oleh karena itu, kita mengikuti kita dapat mencari NGC dengan mencari PEDro dan PubMed. Pedoman asosiasi profesional sering memberikan beberapa aspek terkait penanganan suatu kondisi. CPG ini dapat memberikan rekomendasi yang relevan dengan fisioterapis. Penilaian CPG lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah tepat untuk mengarahkan pada pelayanan fisioterapi.

Selain itu, dalam beberapa tahun terakhir, Orthopedic Section APTA telah mempublikasikan banyak CPGs di Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy. Meskipun CPG relevan dengan Mrs White tidak tidak muncul dalam pencarian kami di situs ini, situs web terkait (www.jospt.org) dan bagian APTA lain bermanffat untuk membantu pencarian. Kita perlu untuk melakukan proses penyaringan sepintas ketika mencari suatu CPGs. Kita akan perlu untuk menilai penerapan dan kualitas sebelum melanjutkan untuk menggunakannya dalam praktek klinis kita



Tabel 2. Relevansi Informasi dan Lokasi Pencarian

Penilaian Clinical Practice Guidelines

Seperti halnya dengan studi terkait intervensi, diagnostik, atau systematic review, atau jenis penelitian lain, kualitas penelitian harus dinilai sebelum dapat diterapkan dalam praktek. Salah satu yang dapat digunakan adalah Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II (AGREE II).

AGREE II adalah suatu produk dari AGREE Collaboration (<http://www.agreecollaboration.org>), yang merupakan kolaborasi internasional gabungan para peneliti dan pembuat kebijakan. AGREE II terdiri dari of 24 item sebagai pertimbangan penilaian yang dapat dibagi dalam enam domain yaitu:

1. Scope and purpose

2. Stakeholder involvement

3. Rigor of development

4. Clarity of presentation

5. Applicability

6. Editorial independence



Gambar 3. Aspek Penilaian Clinical Practice Guidelines

Bagian A: Menentukan penerapan CPG

Sebagai salah satu sumber evidence, penting untuk menentukan apakah CPG relevan dengan praktik klinis kita. Karena rekomendasi dari CPGs ditulis secara luas, kita ingin menentukan apakah tujuan dan pertanyaan klinis untuk suatu pedoman bersifat informatif dalam praktek klinis.

Pertanyaan 1: Apakah dijelaskan secara keseluruhan tujuan-tujaun dari pedoman?

Pertanyaan 2: Apakah pertanyaan-pertanyan klinis tergambarkan dalam pedoman?

Pertanyaan 3: Apakah pasien-pasien yang dimaksudkan dalam pedoman digambarkan secara spesifik, dan apakah relevan dengan pertanyaan-pertanyaan klinis?

Bagian B: Menentukan kualitas CPG

Bagian C: Menafsirkan Hasil CPG

CPGs dirancang untuk membuat rekomendasi dalam praktek klinis. Sebagai konsumen dari CPGs, kita percaya penilaian dan penafsiran bukti-bukti dari sumber-sumber primer, namun kita harus menilai kualitas CPG sebelum mengikuti rekomendasi. Berdasarkan AGREE II, domain berikut termasuk item penilaian kualitas CPG dan membantu dalam menafsirkan hasil. Item tersebut adalah stakeholder involvement, rigor of development, and editorial independence.

Stakeholder Involvement

Ada risiko bias ketika penulis CPG menerjemahkan tujuan data ke dalam rekomendasi. Salah satu metode mengurangi bias adalah untuk memastikan bahwa penulis dari berbagai kelompok-kelompok kepentingan terwakili dalam proses pengembangan CPG. Ketika beragam bias terwakili, risiko bias dapat dikurangi.

Pertanyaan 4: Apakah termasuk individu dari semua kelompok profesional yang relevan?

Pertanyaan 5: Apakah terdapat pengamatan dan sudut pandang pasien?

Pertanyaan 6: Apakah ada kejelasan target pengguna pedoman?

Menentukan siapa kelompok profesional yang memberikan penilaian memberikan keseimbangan asessmen dari suatu evidence pada CPG tertentu. Sebagai contoh, CPG tentang rehabilitasi setelah shoulder arthroplasty mungkin termasuk fisioterapis, terapis okupasi, dokter bedah ortopedi, pembayar (perwakilan dari perusahaan asuransi), dan apoteker. Setiap kelompok profesional membawa pendapat dan mungkin bias. Bekerja bersama-sama, mereka lebih mungkin untuk menghasilkan rekomendasi yang menyeimbangkan mereka untuk mendapatkan kepentingan terbaik bagi pasien.

Pandangan dan preferensi pasien sangat penting dalam untuk praktek berbasis bukti/ evidence based practice (EPB). Kelompok stakeholder yang paling penting ini dapat mempengaruhi rekomendasi untuk praktek klinis dan harus dimasukkan dalam pengembangan CPG. Pasien sering dihilangkan dari proses CPG; Namun, ini berubah seiring dengan dengan peningkatan perspektif pasien dalam pengambilan keputusan-keputusan klinis.

Rigor of Development

Pengembangan CPGs adalah suatu proses intensif. Penulis harus melakukan systematic review untuk setiap pertanyaan klinis yang ditangani oleh CPG dan kemudian menentukan rekomendasi untuk praktek melalui proses konsensus di antara para pemangku kepentingan yang beragam. Jika sumber daya terbatas, pengembangan CPG mungkin kurang baik. Dampak dari kemungkinan kompromi harus ditimbang ketika menilai validitas pengembangan suatu CPG.

Pertanyaan 7: Apakah dilakuakan metode sistematis untuk pencarian evidence?

Pertanyaan 8: Apakah kriteria untuk menseleksi evidence digambarkan secara jelas?

Penulis harus menyediakan informasi rinci tentang pencarian database, termasuk syarat dan batas. Juga harus disampaikan kriteria penerimaan dan penolakan. Banyak CPGs tidak memberikan informasi secara detail. Dalam kasus kita harus memutuskan jika informasi yang memadai untuk penilaian validitas rekomendasi CPGs.

Pertanyaan 9: Apakah kekuatan dan keterbatasan evidence digambarkan secara jelas?

Penulis CPG harus menyediakan ringkasan jelas dan ringkas dari kekuatan dan keterbatasan evidence kepada pembaca. Informasi ini memungkinkan untuk dengan cepat menilai kualitas evidence penelitian yang ada untuk membuat rekomendasi praktik klinis.

Pertanyaan 10: Apakah metode untuk merumuskan rekomendasi digambarkan secara jelas?

Pertanyaan 11: Apa manfaat, efek samping dan resiko kesehatan yang dipertimbangkan dalam memformulasikan rekomendasi?

Pertanyaan 12: Apakah ada hubungan yang jelas antara rekomendasi dan evidence pendukung?

Tujuan CPGs adalah untuk memberikan rekomendasi terkait praktek. Metode yang transparan untuk merumuskan rekomendasi harus disediakan untuk menentukan manfaat klinis CPG. Mengintegrasikan tiga sumber bukti — penelitian, perspektif pasien dan keahlian klinis ke dalam rekomendasi CPG untuk praktek adalah proses yang kompleks dan metode untuk merumuskan rekomendasi bervariasi antara pedoman. Penulis harus mengekspresikan tingkat kepercayaan dalam rekomendasi klinis dari CPG.

Suatu mekanisme penting untuk mengkonfirmasikan validitas rekomendasi adalah menghubungkan ringkasan evidence menjadi suatu rekomendasi. Kita harus mampu mengidentifikasi sumber-sumber evidence tertentu yang digunakan untuk membuat setiap rekomendasi. Jika rekomendasi menjadi suatu hal yang independen terkait sintesis evidence, ada alasan kecurigaan bahwa rekomendasi lebih banyak dipengaruhi oleh pendapat informal daripada evidence penelitian, pengalaman klinis secara sistematis atau perspektif pasien

Pertanyaan 13: Apakah pedoman ditinjau oleh pakar secara eksternal?

CPGs harus dibuat melalui suatu proses peer reviewed, seperti halnya dengan penelitian primer dan sekunder. CPGs mungkin dipublikasikan dalam peer-review jurnal. CPGs lain dapat melaporkan proses peer-review sebagai bagian dari metode bahkan jika mereka tidak diterbitkan dalam peer reviewed jurnal.

Pertanyaan 14: Apakah ada prosedur untuk memperbarui pedoman?

Pada akhirnya suatu CPGs dapat dengan cepat menjadi out of date. Evidence riset baru mungkin mempengaruhi atau bertentangan dengen rekomendasi CPG sebelumnya. Selain itu, perubahan dalam lingkungan pelayanan kesehatan dapat mempengaruhi perspektif pasien dan keahlian klinis. CPGs harus diterbitkan dengan rencana khusus untuk revisi. Sebuah rencana yang umumnya diterima adalah bahwa CPG diperbarui ketika penelitian baru yang penting baik diterbitkan atau setiap 5 tahun.

Editorial Independence

Jika CPGs dikembangkan dalam hubungannya dengan pendanaan eksternal, maka sangat penting bahwa para penulis mengembangkan CPG tanpa pengaruh yang tidak semestinya dari badan pendanaan. Sebagai contoh, jika sebuah lembaga pendanaan memiliki bias intervensi klinis yang spesifik, kemudian penulis harus editorial independence untuk merekomendasikan atau menentang penggunaan intervensi harus berdasarkan evidence terbaik yang tersedia.

Pertanyaan 15: Apakah terlihat bahwa badan pendanaan telah mempengaruhi isi pedoman?

Pertanyaan 16: Apakah ada catatan terkait konflik kepentingan dalam pembuatan CPG?

CPG harus memiliki pernyataan yang mendefinisikan sumber dana dan secara eksplisit menyatakan bahwa pandangan dan kepentingan badan pendanaan tidak mempengaruhi rekomendasi CPG. Konflik kepentingan individu penulis harus disampaikan. Sebagai contoh, pertimbangkan seorang orthotist sebagai salah satu penulis CPG tentang penggunaan orthotics dan prosthetics. Jika orthotist memiliki sebuah perusahaan fabrikasi orthotic, konflik kepentingan harus dilaporkan dalam CPG.

Bagian D: Ringkasan Clinical Bottom Line CPG

Langkah terakhir dalam menilai CPG adalah untuk menentukan jika rekomendasi dapat dimanfaatkan dalam praktek klinis. Kita sudah mengetahui bahwa CPG untuk membantu, memberikan rekomendasi yang jelas selama proses pencarian.

Kejelasan Presentasi

Pertanyaan 17: Apakah rekomendasi spesifik dan jelas?

Pertanyaan 18: Apakah terdapat penjelasan perbedaan pilihan untuk manajemen kondisi?

Pertanyaan 19: Apakah kunci rekomendasi mudah diidentifikasi?

CPGs terbaik memberikan dukungan rekomendasi dengan baik dan spesifik yang didasarkan pada bukti sistematis yang dikumpulkan, dinilai dan memadukan evidence. Rekomendasi yang paling berguna didukung oleh evidence kuat dan memiliki dampak langsung pada penanganan pasien.

Atensi Implementasi

Pertanyaan 20: adalah CPG didukung dengan alat-alat untuk aplikasi?

Pertanyaan 21: Apakah ada penjelasan terkait fasilitator dan penghambat aplikasi CPG?

Pertanyaan 22: Apakah saran dan/atau alat-alat yang disediakan pada CPG dapat dilaksanakan ke dalam praktek?

Pertanyaan 23: Apakah CPG mengarahkan pada potensi implikasi sumber daya dalam menerapkan rekomendasi?

Pertanyaan 24: Apakah suatu CPG menyediakan kriteria pemantauan dan/atau audit?

Mengubah praktek kesehatan berdasarkan evidenc baru adalah suatu hal yang bersifat menantang. Para penulis CPGs berada dalam posisi yang sangat baik untuk menyediakan metode untuk melaksanakan rekomendasi mereka agar dapat berhasil. Sebagai contoh, alat peraga yang mudah digunakan oleh klinisi dan pasien dapat memfasilitasi pelaksanaan rekomendasi CPG. Implikasi keuangan, personil, dan biaya lainnya harus diatasi. Pertimbangkan CPG yang merekomendasikan bahwa pasien yang menjalani prosedur operasi tertentu harus menerima tindakan fisioterapi selama rawat inap dalam jangka waktu 1 minggu. CPG harus mengarahkan pada dampak yang terhadap lama tinggal di layanan rumah sakit. Itu juga mungkin merujuk pada implikasi dari biaya untuk menyediakan layanan ini dibandingkan dengan fisioterapi yang bersifat home care.

CPGs semakin digunakan untuk memantau kualitas pelayanan CPGs harus memberikan kriteria review yang dapat digunakan untuk memantau atau audit kepatuhan terhadap pedoman. Sebagai contoh, CPG tentang pencegahan jatuh pada orang tua harus memberikan daftar "terbaik" kriteria praktek yang bisa dinilai melalui grafik tinjauan dengan berbagai multidisiplin.

Penggunaan Clinical Practice Guidelines dalam Praktek Klinis

Kita mungkin akan kecewa pada kurangnya dari rincian yang disediakan dalam rekomendasi dari CPGs. Sebagai contoh, rekomendasi AAOS7 tidak memberitahu kita berapa banyak latihan aerobik yang harus dilakukan Mrs White, apa yang harus dia lakukan jika latihan menyebabkan peningkatan rasa sakit, atau apakah latihan penguatan quadriceps dilakukan pada posisi weight-bearing atau non–weight-bearing.

Kurangnya kekhususan terkait spesifikasi dapat dijelaskan melalui tiga isu utama yaitu:

1. Pedoman rekomendasi tidak dimaksudkan untuk menjadi lengkap. Melainkan, mereka dirancang untuk merangkum sebagian besar evidence dan menyaring informasi ke dalam rekomendasi-rekomendasi umum yang dapat diterapkan untuk kebanyakan pasien dengan kondisi tertentu.

2. Pedoman rekomendasi dapat terlalu umum atau terbatas karena kurangnya bukti penelitian. Dan selalu ada kesenjangan antara pertanyaan yang kita miliki dan bukti yang tersedia.

3. Konsensus CPGs dengan desain, mengurangi aspek detail yang terdapat dalam rekomendasi. Kelompok-kelompok besar beragam stakeholder dapat menyetujui rekomendasi umum tetapi sering mengalami kesulitan menyetujui petunjuk untuk praktek klinis secara rinci.

Mengingat sifat umum kebanyakan CPG adalah rekomendasi, kita mungkin menemukan bahwa hal tersebut bermanfaat untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan klinis tentang populasi pasien. Misalnya, kita dapat memperbarui pengetahuan dan praktek bagi pasien dengan cedera lutut meniskus menggunakan Orthopedic Section of the APTA’s CPG, “Knee Pain and Mobility Impairments: Meniscal and Articular Cartilage Lesions.”. CPG ini memberikan wawasan yang sangat baik terkait penelitian terbaik yang tersedia dan evidence ahli klinis untuk banyak pertanyaan klinis yang penting untuk populasi tersebut.

Akhirnya, CPGs adalah sumber yang penting untuk mengidentifikasi artikel penelitian utama yang memberikan rincian lebih spesifik untuk menginformasikan latihan. Sebagai contoh, CPG oleh Logerstedt et al memberikan rekomendasi pada level B bahwa neuromuscular electrical stimulation dapat digunakan pada pasien-pasien dengan meniscal injuries untuk meningkatkan kekuatan otot quadriceps. Artikel khusus yang terkait dengan rekomendasi yang akan membantu untuk mendapatkan informasi lebih lanjut tentang protokol neuromuscular electrical stimulation yang paling efektif.

Penilaian evidenece penelitian dan menerjemahkan dalam satu set kohesif CPG rekomendasi adalah suatu proses yang kompleks. Penelitian yang termasuk dalam CPG dapat bervariasi dalam desain (tipe dan kualitas), outcome pengukuran, karakteristik peserta dan hasil. Rekomendasi untuk praktek klinis muncul dari suatu proses multi-tahapantermasuk melakukan systematic review literatur, mencirikan kekuatan dan keterbatasan literatur dan mengembangkan rekomendasi berbasis konsensus. Sebagai konsumen dari CPGs, sangat penting untuk memiliki wawasan ke dalam keragaman sistem yang digunakan untuk mengkonversi evidence menjadi rekomendasi.

Secara tipikal, CPGs menyajikan temuan-temuan dalam dua bagian:

1. ringkasan dari evidence penelitian yang berkualitas, dan
2. rekomendasi yang mencakup kekuatan rekomendasi.

Umumnya, level numerik evidence yang digunakan untuk mengkarakteristikkan kualitas penelitian. Level nilai rekomendasi yang digunakan untuk mengkarakteristikkan rekomendasi dalam praktek.





Tabel 3. Level Evidence

Proses yang digambarkan dalam tabel di atas adalah paling sering diamati pada rehabilitasi yang terkait CPGs. Namun, sistem lain yang disebut GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation sebagai alternatif yang populer untuk mencirikan kualitas literatur dan mengkomunikasikan kekuatan rekomendasi.





Tabel 4. Kualitas Evidence Penelitian

Ringkasan

CPGs berkualitas tinggi menyediakan informasi bagi klinisi yang berisi ringkasan evidence penelitian dengan pertimbangan dari berbagai pemangku kepentingan, idealnya termasuk perspektif pasien. CPGs bukan evidence penelitian, tetapi berdasarkan tinjauan sistematis literatur penelitian. CPGs dikembangkan oleh para ahli untuk memfasilitasi EBP dengan mengembangkan rencana penanganan pasien berdasarkan pertanyaan klinis yang spesifik. CPG dikembangkan mengurangi kebutuhan untuk menilai setiap studi penelitian utama yang terkait dengan populasi pasien. Karena CPGs diterbitkan melalui berbagai metode, berbagai strategi diperlukan. Beberapa sumber termasuk the National Guidelines Clearinghouse database PEDro dan PubMed.

Tabel 5 berikut menunjukkan pertanyaan-pertanyaan kunci untuk penilaian dari Clinical Practice Guidelines.





Tabel 5. Pertanyaan-Pertanyaan kunci Penilaian CPG

1. Daftar Pustaka

Linda Fetters, Julie Tilson, Evidence Based Physical Therapy, F.A Davis Company, Philadelphia, 2012), pp 101-107