

## Evaluasi penggunaan antibiotika pada pasien febris rawat inap di sebuah rumah sakit swasta di Yogyakarta (periode Januari – Juni 2002)

### Evaluation of antibiotic usage in patient with fever in a private hospital in Yogyakarta (period January – June 2002)

Aris Widayati<sup>1)</sup>, L. Endang Budiarti<sup>2)</sup> dan Imono Argo Donatus<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta

<sup>2)</sup> Instalasi Farmasi Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta

<sup>3)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

---

#### Abstrak

Pasien dengan gejala febris atau demam dapat mempunyai diagnosis definitif bermacam – macam atau tetap febris karena febris merupakan gejala dari banyak jenis penyakit. Penatalaksanaan febris menurut standar pelayanan medis IDI (1998) tidak menggunakan antibiotika, tetapi hasil orientasi menunjukkan penggunaan antibiotika sebesar 70%. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi penggunaan antibiotika pada pasien dengan diagnosis akhir febris (FUO/ *fever of unknown origin*) dengan kriteria evaluasi berupa kesesuaian, efektivitas dan keamanan penggunaan antibiotika.

Penelitian dilakukan dengan rancangan observasional deskriptif - evaluatif, pengumpulan data secara retrospektif menggunakan rekam medik pasien febris periode Januari – Juni 2002. Total pasien yang diteliti sebanyak 157.

Persentase pasien febris terbesar adalah kelompok umur 17 – 60 tahun (63,28%) dengan diagnosis akhir febris (29,58%) dan non febris (70,42%) diantaranya infeksi virus (17,16%), DHF (8,28%), DF (7,10%) dan ISPA (5,92%). Sebesar 79,62% diterapi dengan antibiotika (29 jenis antibiotika) dan terbanyak adalah pefloksasin (13,42%). Pada pasien dengan diagnosis akhir febris (50 pasien) penggunaan antibiotika sebesar 86,00 % (21 jenis) dan terbanyak pefloksasin (17,19%). Lama febris < 5 hari dan ≥ 5 hari semuanya diterapi dengan antibiotika, ini merupakan penggunaan antibiotika yang tidak sesuai karena febris kurang dari 5 hari mengarah ke infeksi virus yang *self-limited*. Ketidaksesuaian berikutnya adalah 48,84% antibiotika digunakan tanpa kultur, 46,51% dilakukan kultur tapi tidak tumbuh, hanya 4,65% hasil kultur tumbuh dan digunakan antibiotika yang sesuai. Efektivitas terapi antibiotika untuk febris ditandai dengan normalnya *vital sign* sebesar 90,70% dan pada terapi tanpa antibiotika sebesar 85,71% tanpa perbedaan bermakna dengan uji nonparametrik *Exact Probability Fisher* (taraf kepercayaan 95%), RR 0,95 (95%; 0,69-1,30). Efektivitas terapi antibiotika untuk febris menghasilkan kesembuhan 88,37% dan tanpa antibiotika sembuh 85,71% yang tidak berbeda bermakna dengan uji *Exact Probability Fisher* (taraf kepercayaan 95%, RR 0,96 (95%; 0,66 – 1,41). Terdapat 2 kasus (4,00%) kontraindikasi dan 12,00% kasus potensial interaksi yang menunjukkan ketidakamanan. Sesuai dengan standar penatalaksanaan febris dan didukung hasil penelitian ini, penatalaksanaan febris seharusnya tanpa antibiotika.

**Kata kunci:** antibiotika, febris, evaluasi

## Abstract

Fever as a symptom may indicate to any other diseases. According to the standard therapy by IDI (1998) fever should be treated without antibiotic, but the fact showed that 70 % antibiotics were used for treatment. This study aimed at describing about fever and evaluating antibiotic usage in patients with fever as a final diagnose by appropriateness, effectiveness, and safety as a criteria of evaluation.

The present study was done with retrospective data collection and descriptive-evaluative design. Data was collected from medical records within a period from 2002 January to June. A number of 157 patients were used for the assesment.

The highest percentage of patient's fever was a group of 17 – 60 years old (63. 28%). The final diagnose was fever (29.58%) and others (70.42%) such as viral infection (17.16%), DHF (8.28%), DF (7.01%) and acute respiratory traction infection (5.92%). There were 29 kinds of antibiotics (79.62%) that given to the patients as an empirical therapy and the highest was pefloxacin (13.14%). The percentage of antibiotic usage in patients with fever as a final diagnose (50 patients) was 86.00% (21 kinds of antibiotics) and the highest was pefloxacin (17.19%). Both of fever less than 5 days or more than 5 days were treated with antibiotic, which was inappropriate usage because fever less than 5 days related to viral infection. There was only 4.65% had a culture and sensitivity test, which was appropriate antibiotics usage. There were 46.51% no growth of culture and 48.84% without culture, which was inappropriate antibiotics usage. Treatment with and without antibiotics could normalize vital signs each was 90.70% and 85.71% with no significant difference (with non parametric exact probability Fisher analysis, CI 0.05) and RR value (95%, 0.69-1.30). Patient's recoveries were 88.37% and 85.71% with and without antibiotic therapy with no significant difference (CI 95% and 0.96 RR value with CI 95%; 0.66 – 1.41). There were two cases (4.00%) of contraindication and 12.00% of potential drug interactions. According to the standard therapy and supporting data of this study, so that fever should not always be treated with antibiotic.

**Key words:** antibiotic, fever, evaluation.

## Pendahuluan

Febris merupakan gejala yang banyak terjadi pada pasien rawat inap. Di suatu rumah sakit swasta di Yogyakarta ditemukan 207 kasus febris selama kurun waktu Januari 2002 sampai Juni 2002. Febris merupakan manifestasi gejala dari berbagai macam penyakit. Melalui pemeriksaan penunjang dan pengamatan keadaan klinis, pasien dengan gejala febris dapat didiagnosis (diagnosis akhir atau definitif) menjadi suatu penyakit yang definitif atau tetap dinyatakan sebagai febris yang tidak terdiagnosis atau FUO (*Fever of Unknown Origin*) atau febris idiopatik.

Menurut standar IDI (Ikatan Dokter Indonesia) (1998), penatalaksanaan febris tidak menggunakan antibiotika. Menurut Jacobs (2002) di USA persentase kasus febris sesungguhnya atau FUO (*Fever of Unknown Origin*) sebesar 10 % – 15 %.

Demam atau febris merupakan suatu keadaan kenaikan temperatur badan secara reguler mencapai suatu *set-point* tertentu (Schroeder *et al.*, 2002). Demam dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak sendiri, atau oleh bahan – bahan toksik yang mempengaruhi pusat pengaturan temperatur. Faktor – faktor penyebab terjadinya demam atau febris tidak selalu mengindikasikan adanya infeksi, sehingga terapi tidak harus selalu menggunakan antibiotika (Schroeder *et al.*, 2002). Telah dilakukan estimasi bahwa 50% – 70 % dari dokter yang melakukan pemeriksaan terhadap pasien dengan kasus – kasus demam, bronkitis, dan infeksi pernapasan bagian atas memberikan resep antibiotika. Peresepan antibiotika untuk kasus – kasus tersebut sebagian besar tidak sesuai, karena lebih dari 90 % infeksi tersebut disebabkan oleh virus, dan antibiotika secara klinis hanya sedikit saja

memberikan pengaruh untuk pemecahan masalah tersebut (Ernst, 2000).

Strand *et al.* (1998), mengemukakan tanggung jawab farmasis terhadap terapi obat untuk pasien (*patient's drug therapy*) yaitu memastikan terapi obat sesuai untuk pasien (tepat indikasi) / *appropriateness*, efektif / *effectiveness*, aman / *safety*, dan *convenient*.

Penelitian ini secara umum bertujuan mengevaluasi penggunaan antibiotika pada pasien rawat inap dengan diagnosis akhir febris (kesesuaian / *appropriateness*, keefektivan / *effectiveness*, dan keamanan / *safety*) sehingga hasil temuannya dapat digunakan sebagai dasar atau acuan untuk perbaikan mutu penatalaksanaan febris.

## Metodologi

Penelitian ini menggunakan rancangan observasional deskriptif-evaluatif, pengambilan data secara retrospektif berdasarkan Rekam Medis (RM). Kriteria inklusi yaitu pasien yang masuk rumah sakit dengan gejala febris non neutropenia. Kriteria evaluasi penggunaan antibiotika yaitu: 1) kesesuaian (*appropriateness*) dengan parameter: a. lama febris kurang dari 5 hari tidak diindikasikan terapi antibiotika karena lebih mengarah ke infeksi virus, lama febris lebih dari 5 hari diindikasikan terapi antibiotika karena lebih mengarah ke infeksi bakterial; b. penggunaan antibiotika harus sesuai dengan hasil kultur dan tes sensitivitas apabila hasil kultur tidak tumbuh atau tidak dilakukan kultur maka tidak dapat dipastikan kesesuaian pilihan antibiotikanya. Apabila memenuhi kedua parameter kesesuaian tersebut (a dan b) maka dikatakan memenuhi kriteria kesesuaian (*appropriateness*);

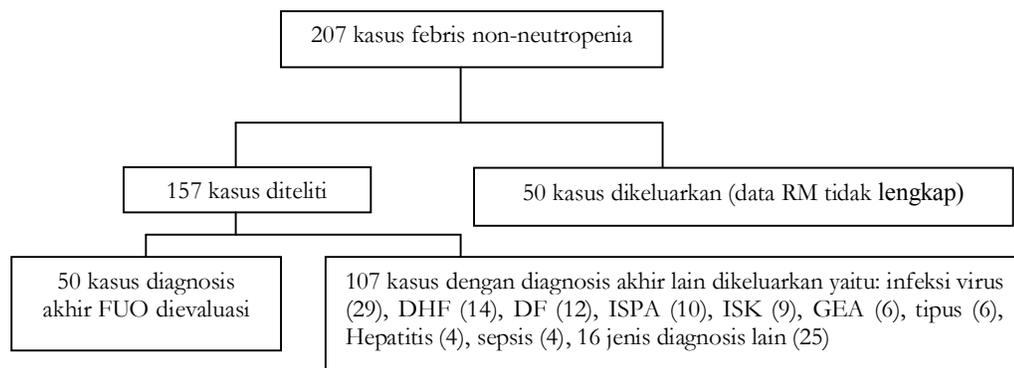
2) efektivitas (*effectiveness*) dengan parameter: a. perbaikan *vital sign* (suhu tubuh, nadi dan pernapasan), b. kesembuhan berdasarkan status pulang pasien (sembuh / tidak sembuh). Apabila memberikan kesembuhan dan perbaikan *vital sign* maka dikatakan memenuhi kriteria efektivitas; 3) keamanan (*safety*) dengan parameter: a. kontraindikasi; b. potensial interaksi obat. Apabila tidak terdapat kontraindikasi dan potensial interaksi obat yang merugikan (dikaji secara teoritis) maka dikatakan memenuhi kriteria keamanan.

## Hasil Dan Pembahasan

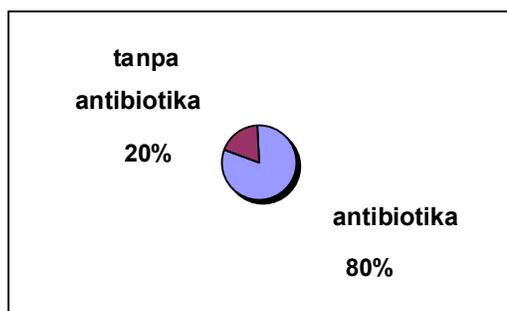
### Profil sampel dan gambaran umum pola persebaran

Total sampel yang memenuhi kriteria inklusi penelitian data rekam medis yang lengkap sebanyak 157 kasus. Pasien dengan gejala febris dapat mempunyai diagnosis definitif yang bermacam – macam (107 kasus DHF, DF, tipoid dan lain – lain) atau tetap febris / FUI (*Fever Unknown of Origin*). Terdapat 50 pasien dengan diagnosis akhir FUI yang akan dievaluasi pada penelitian ini.

Minimal 79 diagnosis akhir atau 46,75% (50 kasus febris yang sesungguhnya dan 29 kasus infeksi virus) dari pasien dengan diagnosis awal febris, tidak memerlukan antibiotika untuk penatalaksanaannya, karena bukan infeksi bakterial. Temuan yang ada ternyata bertolak belakang, karena justru penggunaan antibiotika pada pasien dengan diagnosis awal febris sebesar 79,62% dan yang paling banyak pefloksasin (13,42%).



Gambar 1. Profil sampel dan perubahan diagnosis pada pasien rawat inap dengan gejala awal febris di sebuah rumah sakit swasta di Yogyakarta periode Januari – Juni 2002



Gambar 2. Distribusi penggunaan antibiotika pada pasien febris rawat inap di sebuah rumah sakit swasta di Yogyakarta periode Januari – Juni 2002

**Evaluasi kesesuaian (*appropriateness*) penggunaan antibiotika sebagai terapi empirik pada pasien febris rawat inap berdasarkan lama terjadinya febris**

Febris yang berlangsung kurang 5 hari mengarah ke infeksi non bakterial atau virus yang *self limited* dan tidak memerlukan antibiotika, tetapi hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada febris kurang 5 hari antibiotika yang digunakan relatif sama dengan yang  $\geq 5$  hari. Seharusnya pada febris kurang 5 hari, terapi awalnya tanpa antibiotika, atau pada kelompok umur yang lebih beresiko (16 tahun keatas) dapat digunakan antibiotika yang sederhana.

Pefloksasin penggunaannya paling tinggi (10,71 %) pada febris kurang dari 5 hari.

Sedangkan pada febris  $\geq 5$  hari antibiotika yang paling banyak digunakan siprofloksasin (10,71 %). Kemungkinan pasien datang dengan gejala awal febris *suspect* ke demam tipoid, karena kuman *Salmonella* mempunyai masa inkubasi relatif pendek (3 – 7 hari) dan rata – rata pasien datang setelah mengalami gejala febris 3-6 hari. Tetapi mengapa diagnosis akhirnya tetap febris? Apakah pemeriksaan penunjang yang dilakukan dan tanda – tanda klinis yang diamati tidak mampu memberikan petunjuk kearah diagnosis yang definitif? Hal ini perlu diungkap lebih lanjut. Secara teoritis penggunaan antibiotika pada febris kurang 5 hari tidak relevan, karena mengarah ke infeksi virus.

**Evaluasi kesesuaian (*appropriateness*) penggunaan antibiotika sebagai terapi empirik pada pasien febris rawat inap berdasarkan hasil kultur dan tes sensitivitas kuman terhadap antibiotika**

Sebanyak 16,28% hasil kultur yang tidak tumbuh dari pasien dengan lama febris  $\geq 5$  hari, kemungkinan karena sudah minum antibiotika sebelumnya, pengambilan spesimen tidak sesuai, atau media kultur tidak sensitif. Sebanyak 4,65 % (2 kasus) dari kasus febris yang sesungguhnya, hasil kultur kumannya positif. Hasil kultur kuman yang positif, seharusnya telah dapat menunjukkan diagnosis yang definitif, tetapi pasien tetap dengan diagnosis tegak febris. Perlu diungkap lebih

Tabel I. Evaluasi kesesuaian penggunaan antibiotika sebagai terapi empirik pada pasien febris rawat inap berdasarkan lama terjadinya febris di sebuah rumah sakit swasta di Yogyakarta periode Januari – Juni 2002

No	Lama febris	Jenis antibiotika	Jumlah kasus	Evaluasi kesesuaian
1	< 5 hari	Amoksisilin, Amoksisilin –asam clavulanat, Sultamisin, sefadroksil, sefotiam, seftriakson, sefpodoksim prosektil, ofloksasin, pefloksasin, kloramfenikol, tiampenikol, kanamisin, kotrimoksazol, (amoksisilin + pefloksasin), (amoksisilin + sulbenisilin), (pefloksasin + kloramfenikol).	28	Tidak sesuai (mengarah ke infeksi virus)
2	$\geq 5$ hari	Ampisilin, amoksisilin, sefadroksil, seftazidim, sefpodoksim prosektil, seftizoksim, siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin, kotrimoksazol, (kotrimoksazol + sefpodoksim), (INH +PZA+ Rifampisin), kloramfenikol	15	Sesuai (mengarah ke infeksi bakteri)
Total			43	

Tabel II. Evaluasi kesesuaian penggunaan antibiotika sebagai terapi empirik pada pasien febris berdasarkan hasil kultur dan tes sensitivitas kuman terhadap antibiotika

No	Kultur kuman dan tes serologis	Lama febris	Jumlah	Persentase (%)	Tes Sensitivitas	Evaluasi kesesuaian
1	Tumbuh	< 5 hari	1	2,32	2	Sesuai hasil kultur dan tes sensitivitas
		≥ 5 hari	1	2,32		
		Total		4,65		
2	Tidak tumbuh	< 5 hari	13	30,23	-	Tidak sesuai
		≥ 5 hari	7	16,28		
				46,51		
3	Tidak kultur	< 5 hari	14	32,56	-	Tidak sesuai
		≥ 5 hari	7	16,28		
		Total		48,84		
Total			43	100,00	2	

lanjut, mengapa kultur kuman yang positif belum mampu memberikan petunjuk kepada *suspect* penyakitnya secara lebih akurat.

**Evaluasi efektivitas penggunaan antibiotika pada pasien febris rawat inap berdasarkan perbaikan vital sign pasien.**

*Vital sign* sebagai parameter untuk mengevaluasi efektivitas penggunaan antibiotika ini meliputi 4 macam, yaitu tekanan darah, suhu badan, nadi, dan pernapasan. Hasil pada tabel 3 menunjukkan bahwa pengelolaan febris tanpa antibiotika memberikan nilai *vital sign* normal lebih besar (85,71 %), dibanding yang tidak normal (14,29 %). Hal ini memberikan gambaran keadaan klinis pasien yang membaik tanpa penggunaan antibiotika.

Pada 1 kasus (14,29%) dengan *vital sign* tidak normal tanpa antibiotika, dievaluasi dari 1 hari perawatan di rumah sakit, dengan keluhan 3 hari febris. Pasien hanya dirawat 1 hari dan pulang atas permintaan sendiri (pulang paksa)

dalam status “tidak sembuh”. Apabila mengacu pada standar penatalaksanaan febris (FUO yang tak terdiagnosis) (IDI, 1998), yaitu tanpa antibiotika dengan lama rawat 3 – 9 hari, masih dimungkinkan untuk kasus tersebut, *vital sign* menjadi normal setelah melewati masa perawatan sampai 9 hari atau kurang.

Hasil analisis statistik non parametrik *exact probability Fisher* dengan taraf kepercayaan 95%, nilai  $P(0,88) > 0,05$ , berarti tidak terdapat perbedaan bermakna antara efektivitas penggunaan antibiotika (90,70 % *vital sign* normal) dan tanpa antibiotika (85,31 % *vital sign* normal) dalam menormalkan *vital sign*. Artinya dengan antibiotika atau tanpa antibiotika untuk penatalaksanaan febris sama – sama efektif dapat menormalkan *vital sign* tanpa perbedaan yang signifikan.

Tabel III. Evaluasi efektivitas penggunaan antibiotika berdasarkan perbaikan *vital sign* pasien febris rawat inap di sebuah rumah sakit swasta di Yogyakarta periode Januari - Juni 2002

<i>Vital sign</i>	Terapi febris		Total	Evaluasi efektivitas
	Antibiotika	Tanpa antibiotika		
Normal	39 (90,70%)	6(85,71%)	45	Efektif
Tidak normal	4(9,30%)	1(14,29%)	5	Tidak efektif
Total	43 (100,00%)	7(100%)	50	

Tabel IV. Evaluasi efektivitas penggunaan antibiotika berdasarkan perbaikan status kesembuhan pasien febris rawat inap di sebuah rumah sakit swasta Yogyakarta Periode Januari – Juni 2002

Perbaikan status	Terapi febris		Total	Evaluasi efektivitas
	Antibiotika	Tanpa antibiotika		
Sembuh	38 (88,37%)	6 (85,71%)	44	Efektif
Tidak sembuh	5 (100,00%)	1 (14,29 %)	6	Tidak efektif
Total	43 (100,00%)	7 (100,00%)	50	

Tabel V. Evaluasi keamanan penggunaan antibiotika berdasarkan potensial interaksi obat (dikaji secara teoritis) pada pasien febris rawat inap di sebuah rumah sakit swasta di Yogyakarta periode Januari – Juni 2002

No	Jenis Antibiotika	Jenis Interaksi	Mekanisme Interaksi
1	Amoksisilin dan sefadroksil dengan Nifedipin	Farmakokinetika (fase absorpsi)	Nifedipin meningkatkan absorpsi amoksisilin dari usus dan menaikkan konsentrasi serum dari sefadroksil
2	Kotrimoksazol + kaolin – pectin	Farmakokinetika (fase absorpsi)	Kaolin – Pectin menurunkan konsentrasi kotrimoksazol
4	Metronidazol + Prednison	Farmakokinetika (fase metabolisme)	Prednison meningkatkan ekskresi metronidazol
5	Siprofloksasin , Pefloksasin + antasida	Farmakokinetika (fase absorpsi)	Konsentrasi serum siprofloksasin dan pefloksasin akan turun oleh antasida
6	Pefloksasin + ferro fumarat	Farmakokinetika (fase absorpsi)	Ferro fumarat akan mereduksi absorpsi dari pefloksasin

Risiko Relatif atau RR (*Relative Risk*) 0,95 (95%; 0,69-1,30) berarti terapi febris tanpa antibiotika mampu memberikan proteksi terhadap nilai *vital sign* tidak normal tanpa perbedaan bermakna dibandingkan dengan terapi antibiotika.

**Evaluasi efektivitas penggunaan anti-biotika pada pasien febris berdasarkan perbaikan status kesembuhan pasien.**

Pengelolaan febris tanpa antibiotika, 14,29 % dari 7 kasus yang ada dinyatakan tidak sembuh dengan lama rawat hanya 1 hari di rumah sakit. Pasien ini dirawat selama 1 hari di rumah sakit dan pulang atas permintaan sendiri (pulang paksa) dengan status belum sembuh. Menurut IDI (1998) penatalaksanaan febris tanpa antibiotika dengan lama perawatan 3 – 9 hari, maka kemungkinan pasien tersebut dapat dinyatakan sembuh apabila menjalani perawatan sesuai dengan standar tersebut.

Penatalaksanaan dengan antibiotika, 88,37 % pasien dinyatakan sembuh. Masih harus dievaluasi lebih lanjut, apakah kondisi tersebut merupakan efek antibiotika. Sesuai

mekanisme kerjanya, antibiotika beraksi terhadap kuman penginfeksi, tetapi febris disini tidak diketahui penyebabnya. Hasil penelitian tentang kultur kuman, sebesar 46,51 % kultur tidak tumbuh, 48,84% tidak dilakukan kultur, dan 4,65 % kultur positif bakteri. Dari informasi tersebut, hanya sebesar 4,65 % (2 kasus) yang layak dan positif untuk mendapat terapi definitif dengan antibiotika sesuai dengan hasil kultur dan tes sensitivitas. Dari analisis tersebut, masih dipertanyakan apakah status sembuh pasien merupakan hasil kerja antibiotika yang sebenarnya, mengingat diagnosis tidak definitif sebagai infeksi.

Analisis dengan metode statistika non parametrik *exact probability Fisher*, taraf kepercayaan 95%,  $P 0,87 > 0,05$ , berarti penggunaan antibiotika (88,37 % sembuh) dan tanpa antibiotika (85,71 % sembuh) tidak memberikan perbedaan bermakna dalam menghasilkan status sembuh. Artinya penatalaksanaan febris dengan antibiotika dan tanpa antibiotika sama – sama efektif dapat menghasilkan kesembuhan pasien tanpa

perbedaan yang signifikan. Risiko relatif atau RR (*Relative Risk*) sebesar 0,96 (95%; 0,66 – 1,41) berarti terapi febris tanpa antibiotika mampu memberikan proteksi dari “tidak sembuh” tanpa perbedaan bermakna dengan terapi antibiotika.

#### **Evaluasi keamanan penggunaan antibiotika pada pasien febris rawat inap berdasarkan kontraindikasi dan potensial interaksi obat**

Ditemukan dua kasus kontraindikasi yang merupakan parameter keamanan penggunaan antibiotika yaitu 1 kasus penggunaan antibiotika siprofloksasin untuk pasien umur 11 tahun dan 1 kasus penggunaan ofloksasin untuk pasien umur 10 tahun. Menurut Anderson *et al.* (2002), antibiotika golongan kuinolon dikontraindikasikan pemakaiannya untuk anak berumur kurang dari 16 tahun, sehubungan dengan efek yang potensial terjadi

berupa artrofati, dan belum terbukti efektivitasnya pada kelompok usia tersebut.

Peresepan pasien bersifat individual sehingga adanya interaksi obat yang terjadi dan bermakna secara klinis akan merupakan kejadian yang berbahaya. Terlihat pada tabel V, ditemukan 6 kasus potensial interaksi obat yang dikaji secara teoritis.

#### **Kesimpulan**

Penggunaan antibiotika pada pasien dengan diagnosis akhir febris atau FUO / *Fever Unknown of Origin* terdapat ketidaksesuaian berdasarkan lama febris dan hasil kultur, memberikan hasil terapi yang tidak efektif berdasarkan nilai normal vital sign dan tingkat kesembuhan pasien, dan ditemukan ketidakamanan berdasarkan adanya kontraindikasi dan potensial interaksi obat. Penatalaksanaan febris seharusnya tanpa antibiotika.

#### **Daftar Pustaka**

- Anderson, O.P., Knoben, J.E., Troutman, G.W., 2002, *Handbook of Clinical Drug Data*, 10<sup>th</sup> Edition, p.166, Mc.Graw Hill, New York.
- Ernst, J.E., 2000, Infectious Disease: Introduction, in Herfindal, T.E., Gourley, R.D., (eds): *Textbook of Therapeutics Drug and Disease Management*, 7<sup>th</sup> Ed., p.1357, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- IDI, 1998, *Standar Pelayanan Medis*, Departemen Kesehatan RI.
- Jacobs, A.R., 2002, General Problems in Infectious Disease, in Tierney, M.L., McPhee, J.S., Papadakis, A.M (eds): *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 41<sup>st</sup> Ed., p.1295, The McGraw-Hill, New York.
- Schroeder, S.A., Pignone, M., McPhee, J.S., 2002, General Approach to the patient; Health maintenance & Disease Prevention; & Common Symptoms, in Tierney, M.L., McPhee, J.S., Papadakis, A.M., (eds): *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 41<sup>st</sup> Ed., p.27, The McGraw-Hill, New York.
- Strand, M.L., Cipolle, J.R., Morley, C.P., 1998, *Pharmaceutical Care Practice*, p.14,26,75,78,132., McGraw-Hill, New York.