

KAJIAN POTENSI INTERAKSI OBAT ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN HIPERTENSI PRIMER DI INSTALASI RAWAT JALAN RSUD LUWUK PERIODE JANUARI – MARET 2016

Yesia Stevani Mahamudu¹⁾, Gayatri Citraningtyas¹⁾, Henki Rotinsulu¹⁾
¹⁾Program studi farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

ABSTRACT

Drug interaction is an interaction, which occurs when the effect of a drug was modified by the presence of other drugs. Drug interaction is a drug related problems, which can affect treatment outcomes of patients. Hypertensive patients require two or more antihypertensive medications to achieve the targeted blood pressure. Primary hypertension is ranked fifth highest outpatient in hospitals Luwuk 2015 with the number of cases at 714. This study aims to understand the interaction of antihypertensive drugs based on the number of patients, the mechanism and significance levels against patients with primary hypertension in outpatient installations of Luwuk Hospital period of January to March 2016. Data were retrospectively based on medical records. Samples were taken as many as 44 medical records that met the inclusion criteria. Data were analyzed descriptively using literature Stockley's Drug Interaction and Drug Interaction Facts. Forty-four patients with primary hypertension, which may experience drug interactions by 19 patients (43.2%) with the number of 20 cases of interaction. Based on the mechanisms, pharmacodynamic interactions were 18 cases (90%) and pharmacokinetic interactions were 2 cases (10%). Based on the level of significance, 2 out of 20 cases of drug interactions stated the level of significance of 1 and 3.

Keywords: *Drug interactions, antihypertensives, outpatient installation*

ABSTRAK

Interaksi obat adalah suatu interaksi yang terjadi ketika efek suatu obat diubah oleh kehadiran obat lain. Interaksi obat merupakan masalah terkait obat (*drug related problem*) yang dapat mempengaruhi *outcome* terapi pasien. Pasien hipertensi memerlukan dua atau lebih obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah. Hipertensi primer menduduki peringkat kelima tertinggi rawat jalan tahun 2015 di RSUD Luwuk dengan jumlah kasus sebesar 714. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi obat antihipertensi berdasarkan jumlah pasien, mekanisme dan level signifikansi pada pasien hipertensi primer di instalasi rawat jalan RSUD Luwuk periode Januari – Maret 2016. Pengambilan data secara retrospektif yang didasarkan pada data rekam medik. Jumlah sampel yang diambil sebanyak 44 rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi. Data dianalisis secara deskriptif menggunakan literatur *Stockley's Drug Interaction* dan *Drug Interaction Facts*. Dari 44 pasien hipertensi primer, yang berpotensi mengalami interaksi obat sebesar 19 pasien (43,2%) dengan jumlah 20 kasus interaksi. Berdasarkan mekanisme, interaksi farmakodinamik 18 kasus (90%) dan interaksi farmakokinetik 2 kasus (10%). Berdasarkan level signifikansi, 2 dari 20 kasus interaksi obat yang menyatakan level signifikansi 1 dan 3.

Kata Kunci: interaksi obat, antihipertensi, instalasi rawat jalan

PENDAHULUAN

Interaksi obat dengan obat merupakan kejadian interaksi obat yang dapat terjadi bila penggunaan bersama dua macam obat atau lebih (Katzung, 2007). Pemberian obat antihipertensi lebih dari satu dapat menimbulkan interaksi obat (Fitriani, 2007). Interaksi obat merupakan Drug Related Problem (DRP) yang dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan. Hasilnya berupa peningkatan atau penurunan efek yang dapat mempengaruhi outcome terapi pasien (Kurniawan, 2009).

Hipertensi merupakan masalah kesehatan yang serius yang mengakibatkan mortalitas dan morbiditas utama. Sebanyak 6% kematian orang dewasa di seluruh dunia disebabkan oleh hipertensi. Hipertensi merupakan salah satu penyakit kardiovaskular. Hipertensi menyebabkan 7,1 juta kematian dini diseluruh dunia dan 4,5% dari beban penyakit (WHO, 2003).

Berdasarkan pengukuran tekanan darah, prevalensi hipertensi di Indonesia adalah 32,2% (Rahajeng dan Tuminah, 2009). Berdasarkan laporan Sistem Pencatatan dan Pelaporan Terpadu Puskesmas (SP2TP), hipertensi merupakan penyakit ketiga tertinggi dari sepuluh penyakit terbesar di Kabupaten Banggai tahun 2013 dengan jumlah kasus sebesar 9.549 (Dinkes Kab. Banggai, 2013).

METODOLOGI PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2016 – Januari 2017 di Rekam Medik RSUD Luwuk.

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan jenis penelitian non eksperimental dengan pendekatan deskriptif dengan pengambilan data diambil secara retrospektif yang didasarkan pada data rekam medik rawat

Berdasarkan data dari Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Umum Daerah Luwuk, hipertensi essensial atau primer menduduki peringkat kelima tertinggi dari sepuluh penyakit terbanyak rawat jalan tahun 2015 di RSUD Luwuk dengan jumlah kasus sebesar 714. Rahmiawati et al., (2006) dalam penelitian tentang kajian retrospektif interaksi obat di RS pendidikan Dr. Sardjito Yogyakarta melaporkan bahwa interaksi obat yang terjadi pada pasien rawat jalan sebesar 69% (47 kasus interaksi obat – obat).

Interaksi obat antihipertensi yang paling banyak terjadi adalah kombinasi kaptopril dan furosemid. Penggunaan kombinasi kaptopril dan furosemid dapat menyebabkan interaksi farmakodinamik dimana efek hipotensi meningkat (Fitriani, 2007; Rahmiati dan Supadmi, 2012), mengurangi efek dari furosemid, dan meningkatkan resiko hiperkalemia berat (Rahmiati dan Supadmi, 2012).

Efek interaksi obat yang terjadi pada penggunaan kombinasi obat antihipertensi dapat mempengaruhi *outcome* terapi pasien sehingga peneliti terdorong melakukan penelitian tentang Kajian Potensi Interaksi Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi Primer di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Luwuk Periode Januari – Maret 2016. jalan pasien hipertensi primer periode Januari – Maret 2016 di RSUD Luwuk.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi

Populasi dalam penelitian ini yaitu pasien rawat jalan dengan diagnosis hipertensi primer periode bulan Januari – Maret 2016 yang memenuhi kriteria inklusi. Jumlah populasi dalam Januari – Maret 2016 diperoleh sebanyak 78 pasien.

Kriterian inklusi, sebagai berikut:

- 1) Usia minimal 20 tahun dan maksimal 75 tahun.
- 2) Pasien dengan diagnosa tunggal hipertensi primer dan/tanpa penyakit penyerta.
- 3) Pasien rawat jalan di RSUD Luwuk pada bulan Januari – Maret 2016.
- 4) Pasien mendapat terapi 2 jenis obat atau lebih.
- 5) Mempunyai data rekam medik dengan kelengkapan data: nomor rekam medik, jenis kelamin, umur, diagnosis, tekanan darah, dan terapi pengobatan.

Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah data rekam medik pasien hipertensi primer. Banyaknya sampel diperoleh dengan menggunakan rumus slovin, sebagai berikut:

$$n = \frac{N}{1 + N e^2}$$

$$n = \frac{78}{1 + 78 0,1^2}$$

$$n = \frac{78}{1,78}$$

$$n = 43,8 \approx 44 \text{ rekam medik}$$

Keterangan: n = jumlah sampel
 N = jumlah populasi
 e = batas toleransi

kesalahan

Jadi, jumlah sampel yang diambil sebanyak 44 rekam medik.

Pengumpulan Data

Penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data yang diperoleh dari catatan medik pasien di ruang rekam medik RSUD Luwuk yang memenuhi kriteria inklusi. Dilakukan pencarian nomor rekam medik pasien hipertensi primer pada bulan Januari – Maret 2016 dengan memasukkan kode diagnosis I10. Daftar nomor rekam medik digunakan

untuk mengumpulkan data status pasien. Kemudian data berupa nomor rekam medik, jenis kelamin, umur, diagnosis, tekanan darah, dan terapi pengobatan dimasukkan dalam lembar pengumpulan data yang telah disiapkan.

Analisis Data

Data dianalisis dengan metode deskriptif non analitik untuk memperoleh gambaran mengenai kemungkinan adanya interaksi obat menggunakan literatur *Stockley's Drug Interaction Eighth Edition* dan *Drug Interaction Facts*. Data diolah dalam bentuk tabel persentase antara lain:

- 1) Karakteristik pasien, meliputi jenis kelamin dan umur.
- 2) Jumlah kejadian interaksi obat berdasarkan jumlah pasien.
- 3) Jumlah interaksi obat menurut mekanisme berdasarkan jumlah kasus, meliputi interaksi obat antihipertensi dengan obat antihipertensi lain dan interaksi obat antihipertensi dengan obat lain. (Sevilla, 2007)
- 4) Jumlah interaksi obat berdasarkan level signifikansi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Tabel 1. Distribusi Pasien Hipertensi Primer di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Periode Januari – Maret 2016 Berdasarkan Jenis Kelamin dan Umur

No.	Karakteristik Pasien		Jumlah pasien	Persentase (%)
1	Jenis Kelamin	Laki – laki	29	65,9
		Perempuan	15	34,1
	Total		44	100
2	Umur	20 – 39	2	4,5
		40 – 59	26	59,1
		≥ 60	16	36,4
	Total		44	100

Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat bahwa lebih banyak prevalensi hipertensi primer pada laki – laki dibandingkan dengan perempuan. Hasil yang diperoleh sesuai dengan yang dilaporkan oleh Battegay *et al.*, (2005) dalam buku *Hypertension Principles and Practice* bahwa tekanan darah rata – rata biasanya lebih tinggi pada laki – laki dibandingkan pada perempuan. Laki – laki lebih banyak mengalami kemungkinan hipertensi daripada perempuan, seringkali dipicu oleh perilaku tidak sehat (merokok dan konsumsi alkohol), dan depresi (Rahajeng dan Tuminah, 2009).

Karakteristik berdasarkan umur diperoleh sebanyak 2 pasien (4,5%) berumur 20 – 39 tahun, 26 pasien (59,1%) berumur 40 – 59 tahun dan 16 pasien

(25%) diatas umur 60 tahun. Umur merupakan salah satu faktor resiko yang tidak dapat dikontrol. Seiring bertambahnya umur, tekanan darah meningkat dan hipertensi sering terjadi pada usia lanjut (Saseen and Carter, 2005). Rahajeng dan Tuminah (2009) melaporkan bahwa faktor umur mempunyai resiko terhadap hipertensi. Semakin meningkat umur semakin tinggi resiko hipertensi. Tingginya hipertensi sejalan dengan bertambahnya umur, disebabkan oleh perubahan struktur pada pembuluh darah besar, sehingga lumen menjadi sempit dan dinding pembuluh darah menjadi kaku, sehingga meningkatnya tekanan darah sistolik.

Jumlah Kejadian Interaksi Obat Berdasarkan Jumlah Pasien

Tabel 2. Persentase Interaksi Obat pada Pasien Hipertensi Primer di Instalasi Rawat jalan RSUD Luwuk Periode Januari – Maret 2016 Berdasarkan Jumlah Pasien

Kejadian Interaksi	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Terjadi Interaksi	19	43,2
Tidak Terjadi Interaksi	25	56,8
Total	44	100

Dari Tabel 2 dilihat bahwa persentase pasien yang mengalami interaksi obat sebanyak 19 pasien (43,2%) dan 25 pasien (56,8%) tidak mengalami interaksi obat. Sehingga dapat dilihat

bahwa jumlah pasien yang terjadi interaksi obat lebih rendah dibandingkan dengan jumlah pasien yang tidak terjadi interaksi obat

Jumlah Interaksi Obat Menurut Mekanisme Berdasarkan Jumlah Kasus

Tabel 3. Persentase Interaksi Obat pada Pasien Hipertensi Primer di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Periode Januari – Maret 2016 Menurut Mekanisme Berdasarkan Jumlah Kasus

Mekanisme Interaksi	Jumlah Kasus	Persentase (%)
Farmakokinetik	2	10
Farmakodinamik	18	90
Total	20	100

Dari Tabel 3 terlihat bahwa kejadian interaksi farmakodinamik lebih tinggi sebesar 18 kasus (90%) dibandingkan dengan kejadian interaksi farmakokinetik sebesar 2 kasus (10%). Distribusi interaksi obat dibagi menjadi 2

yaitu distribusi interaksi obat antihipertensi dengan obat antihipertensi lain, tersaji pada Tabel 4; dan distribusi interaksi obat antihipertensi dengan obat lain, tersaji pada Tabel 5.

Tabel 4. Distribusi Interaksi Obat Antihipertensi dengan obat Antihipertensi lain pada Pasien Hipertensi Primer di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Periode Januari – Maret 2016 Menurut Mekanisme Berdasarkan Jumlah Kasus

Mekanisme Interaksi	Obat A	Obat B	Jumlah Kasus	Persentase (%)
Farmakokinetik	-	-	-	-
Farmakodinamik	Furosemid	Ramipril	1	7,1
	Amlodipin	Telmisartan	12	85,8
	Candesartan	Spirololakton	1	7,1
	Total		14	100

a. Furosemid dan Ramipril

Interaksi yang terjadi antara furosemid dan ramipril yaitu farmakodinamik sinergis. Kombinasi ramipril (*ACE Inhibitor*) dan furosemid (*Loop Diuretic*) umumnya aman dan efektif, tetapi “*first dose hypotension*” (pusing hingga pingsan) dapat terjadi. Pada semua pasien yang mengkonsumsi diuretik, terapi dengan inhibitor ACE harus dimulai dengan dosis yang sangat rendah. Interaksi yang menyebabkan “*first dose hypotension*” belum sepenuhnya dipahami. Interaksi antara furosemid dan ramipril juga dapat menyebabkan hipokalemia. Penyebab hipokalemia akibat dari efek diuretik yang bekerja memperbanyak pengeluaran kalium dan air (Stockley, 2008).

b. Amlodipin dan Telmisartan

Tidak terjadi interaksi farmakokinetik yang signifikan antara amlodipin dan telmisartan. Dalam sebuah penelitian pada 12 subjek sehat, diberikan telmisartan 120 mg dan amlodipin 10 mg setiap hari selama 9 hari dan tidak terjadi interaksi farmakokinetik di antara kedua obat tersebut. Meskipun tidak ada efek samping yang serius, ringan hingga sedang (paling sering sakit kepala) dapat terjadi pada kombinasi amlodipin dan telmisartan (Stockley 2008). Littlejohn *et al.*, (2009)

dalam jurnal *clinical hypertension* mengemukakan bahwa telmisartan 80 mg dan amlodipin 10 mg merupakan kombinasi yang paling efektif. Pengontrolan tekanan darah perlu dilakukan untuk menghindari hipotensi. Sehingga interaksi yang terjadi antara amlodipin dan telmisartan yaitu interaksi farmakodinamik sinergis.

c. Candesartan dan Spironolakton

Interaksi antara candesartan dan spironolakton yaitu interaksi farmakodinamik sinergis dimana terjadi hipotensi. Kombinasi candesartan (*Angiotensin II receptor antagonis*) dan spironolakton (*Diuretic*) memiliki efek aditif dalam mengendalikan hipertensi. Untuk mengurangi atau menghindari hipotensi, disarankan untuk mengurangi dosis spironolakton dan/atau menggunakan dosis awal lebih rendah dari dosis candesartan. Selain hipotensi, ada peningkatan resiko hiperkalemia jika candesartan (*Angiotensin II receptor antagonis*) diberikan dengan spironolakton yang merupakan diuretik hemat kalium. *Angiotensin II receptor antagonis* mengurangi kadar aldosteron, yang menghasilkan retensi kalium. Sehingga menjadi aditif dengan spironolakton yang berefek menahan kalium. Disarankan untuk monitoring kadar kalium (Stockley, 2008).

Tabel 5. Distribusi Interaksi Obat Antihipertensi dengan Obat Lain pada Pasien Hipertensi Primer di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Periode Januari – Maret 2016 Menurut Mekanisme Berdasarkan Jumlah Kasus

Mekanisme Interaksi	Obat A	Obat B	Jumlah Kasus	Persentase (%)
Farmakokinetik	Amlodipin	Simvastatin	2	33,3
	Amlodipin	Gliseril Trinitrat	1	16,7
Farmakodinamik	Amlodipin	Isosorbit Dinitrat	2	33,3

Amlodipin	Ibuprofen	1	16,7
Total		6	100

a. Amlodipin dan Gliseril Trinitrat; Isosorbit Dinitrat

Interaksi yang terjadi antara amlodipin dan gliseril trinitrat serta amlodipin dan isosorbit dinitrat yaitu interaksi farmakodinamik sinergis. Peningkatan efek hipotensi dapat terjadi ketika *calcium – channel blocker* diberikan bersamaan dengan nitrat. Peningkatan efek hipotensi dan pingsan akibat efek yang bersifat aditif dari *calcium – channel blocker* dan nitrat. Produsen amlodipin mengatakan bahwa penggunaan bersama gliseril trinitrat dan amlodipin bersifat aman. Pada pasien yang menggunakan kombinasi ini memerlukan penyesuaian dosis serta memonitor tekanan darah (Stockley, 2008).

b. Amlodipin dan Ibuprofen

Interaksi yang terjadi antara amlodipin dan ibuprofen yaitu interaksi farmakodinamik antagonis. Ada beberapa bukti bahwa OAINS dapat meningkatkan tekanan darah pada pasien hipertensi yang diobati dengan obat antihipertensi. OAINS menghambat sintesis prostaglandin ginjal sehingga menyebabkan retensi garam dan air. Hal ini dapat meningkatkan tekanan

darah dan mempengaruhi terapi antihipertensi (Stockley, 2008).

c. Amlodipin dan Simvastatin

Interaksi yang terjadi antara amlodipin dan simvastatin yaitu interaksi farmakokinetik. Amlodipin secara signifikan meningkatkan AUC *HMG-CoA reductase inhibitors* setelah pemberian simvastatin. Karena obat ini sering digunakan bersamaan untuk pasien dengan hipertensi dan hiperkolesterolemia. Amlodipin dapat digunakan lebih aman dengan simvastatin dari diltiazem (Nishio *et al.*, 2005). Penggunaan kombinasi simvastatin dan amlodipin tidak perlu dihindari, namun disarankan agar pengobatan dengan statin pada pasien hipertensi dimulai dengan dosis statin serendah mungkin. Produsen simvastatin menyarankan untuk membatasi dosis sampai 20 mg setiap hari. (Stockley, 2008).

Jumlah Interaksi Obat Menurut Level Signifikansi Berdasarkan Jumlah Kasus

Tabel 6. Distribusi Interaksi Obat pada Pasien Hipertensi Primer di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Periode Januari – Maret 2016 Berdasarkan Level Signifikansi

Significance	Obat A	Obat B	Jumlah Kasus	Persentase (%)
1	Candesartan	Spironolakton	1	50
2	-	-	-	-
3	Furosemid	Rampiril	1	50
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
	Total		2	100

Interaksi candesartan dan spironolakton memiliki tingkat keparahan major yaitu efek yang berpotensi mengancam nyawa atau mampu menyebabkan kerusakan permanen. Tingkat kepercayaan dikategorikan *suspected* yaitu interaksi obat diduga terjadi tetapi butuh penelitian lebih lanjut. Sedangkan interaksi kombinasi kedua obat ini memiliki onset *delayed* dimana efek klinis timbul dalam beberapa hari atau beberapa minggu (Tatro, 2009).

Interaksi furosemid dan ramipril memiliki tingkat keparahan minor yaitu efek yang timbul biasanya ringan atau mungkin tidak timbul dan tidak mempengaruhi *outcome* terapi. Tingkat kepercayaan dikategorikan *suspected* yaitu interaksi obat diduga terjadi tetapi butuh penelitian lebih lanjut. Sedangkan interaksi kombinasi kedua obat ini memiliki onset *delayed* dimana efek klinis timbul dalam beberapa hari atau beberapa minggu (Tatro, 2009).

KESIMPULAN

1. Dari 44 pasien hipertensi primer, terdapat 19 pasien (43,2%) yang berpotensi mengalami interaksi obat dengan jumlah 20 kasus interaksi.
2. Berdasarkan mekanisme interaksi obat, interaksi farmakodinamik sebesar 18 kasus (90%) dan interaksi farmakokinetik sebesar 2 kasus (10%). Berdasarkan level signifikansi, terdapat 2 dari 20 kasus interaksi obat yang menyatakan level signifikansi 1 dan 3.

DAFTAR PUSTAKA

Battegay, E. J., G. Y. H., Lip., and G. L. Bakris. 2005. *Hypertension Principles and Practice*. Taylor and Francis Group, New York.

Dinkes Kab. Banggai. 2013. *Profil Kesehatan Kabupaten Banggai*. Dinas Kesehatan Kabupaten Banggai, Luwuk.

Fitriani. 2007. *Profil Peresepan dan Evaluasi Interaksi Obat Antihipertensi pada Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta Tahun 2005* [skripsi]. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta, Yogyakarta.

Katzung, B. G. 2007. *Basic and Clinical Pharmacology*. 10th Edition. Mc Grow Hill, USA.

Kurniawan, R. 2009. *Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Potensial Kategori Interaksi Obat pada Pasien Hipertensi Geriatri di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta* [skripsi]. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.

Littlejohn T. W., C. R. Majul., R. Olvera., M. Seeber., M. Kobe., R. Guthrie., and W. Oigman. 2009. Results of Treatment With Telmisartan-Amlodipine in Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. **11 (8)**. John Wiley & Sons, New York.

Nishio S., H. Watanabe., K. Kosuge., S. Uchida., H. Hayashi., And K. Ohashi. 2005. Interaction between Amlodipine and Simvastatin in Patients with Hypercholesterolemia and Hypertension. *Hypertens Res*. **28 (3)**. Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics

and Department of Internal
Medicine III, Hamamatsu
University School of Medicine,
Hamamatsu, Japan.

Rahajeng, E., dan S. Tuminah. 2009.
Prevalensi Hipertensi dan
Determinannya di Indonesia. *Maj
Kedokt Indon.* **59(12)**: 580-587.

Rahmiati, F., R. Handayani., dan V. Gosal.
2006. Kajian Retrospektif Interaksi
Obat di Rumah Sakit Pendidikan
Dr. Sardjito Yogyakarta. *Majalah
Farmasi Indonesia.* **17(4)**: 177-
183.

Saseen, J. J., and B. L. Carter. 2005.
Hypertension in Dippiro, J. T., R. L.
Talbert., G. C. Yee., G. R. Matzke.,
B. G. Wells., and L. M. Posey
(Eds). *Pharmacotherapy: A
Pathophysiologic Approach.* 6th
Edition. Appleton and Lauge,
USA.

Sevilla, C.G. 2007. *Research Methods.*
Rex Printing Company, Quezon
City.

Stockley, I. H. 2008. *Stockley's Drug
Interaction.* 8th Edition.
Pharmaceutical Press, Great
Britain.

Tatro, D. S. 2009. *Drug Interaction Facts.*
A Wolters Kluwer Company, St
Louis Missouri.

WHO. 2003. International Society of
Hypertension (ISH) statement on
management of hypertension.
Journal of Hypertension. **21(11)**:
1983-1992. Lippincott Williams
and Wilkins.