

MANIFESTASI KARSINOMA BRONKOGENIK PADA PENDERITA YANG DIRAWAT DI RSUD Dr. ZAINOEL ABIDIN BANDA ACEH PERIODE JULI 2009 - APRIL 2011

Saputra TR, Mulyadi dan Fajriah

Abstrak. Kanker paru pada saat ini merupakan salah satu penyakit keganasan yang tersering di dunia dan 95% merupakan karsinoma bronkogenik. Tingginya mortalitas karsinoma bronkogenik disebabkan oleh sering terjadinya keterlambatan diagnosa suatu karsinoma bronkogenik sehingga pada diagnosis awal kebanyakan pasien sudah dalam stadium lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran manifestasi klinis penderita karsinoma bronkogenik yang dirawat di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zanoel Abidin Banda Aceh periode Juli 2009 s/d April 2011. Jenis penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dan ditinjau secara retrospektif. Populasi dalam penelitian ini adalah semua penderita karsinoma bronkogenik yang dirawat di Bagian/SMF Pulmonologi RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh periode Juli 2009 s/d April 2011 dengan sampel sebanyak 28 orang yang dipilih secara *total sampling*. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan data sekunder yaitu rekam medik. Analisa data yang digunakan pada penelitian ini adalah analisa data univariat dan dari hasil penelitian diperoleh frekuensi gejala intrapulmoner yang tertinggi adalah batuk sebesar 93%, disusul sesak napas sebesar 82%, nyeri dada 68% dan hemoptisis sebesar 29%. Frekuensi gejala intratorasik ekstrapulmoner yang tertinggi adalah gambaran efusi pleura sebesar 39% dan disusul disfagi sebesar 25%, sedangkan suara paru dan SVKS masing-masing memiliki proporsi sebesar 11%. Frekuensi gejala ekstrapulmoner non metastatik yang tertinggi adalah *clubbing finger* sebesar 11%, disusul tromboflebitis sebesar 7%, sedangkan gambaran ginekomastia dan anemia tidak ditemukan. Frekuensi gejala ekstrapulmoner metastatik yang tertinggi adalah tumor tulang sebesar 7%, disusul tumor hati dan tumor otak masing-masing sebesar 4%. (*JKS 2012; 2: 68-74*)

Kata kunci : Karsinoma bronkogenik, manifestasi klinis

Abstract. Lung cancer currently is one of the most common malignant disease in the world and 95% are bronchogenic carcinoma. The high mortality bronchogenic carcinoma caused by the frequent occurrence of delayed diagnosis of a bronchogenic carcinoma so that the initial diagnosis many patients already in an advanced stage. This study aims to know the description of clinical manifestations of patients with bronchogenic carcinoma District General Hospital, dr. Zanoel Abidin Banda Aceh, the period from July 2009 until April 2011. This study was a descriptive study and reviewed retrospectively. The population in this study were all patients with bronchogenic carcinoma were treated at the Section / SMF Pulmonology RSUDZA Banda Aceh, the period from July 2009 until April 2011 with a sample of 28 people chosen at a total sampling. The data was collected using secondary data, medical record. Analysis of the data used in this study is the analysis of univariate data and the results were obtained with the highest frequency intrapulmoner symptoms were cough 93%, followed by 82% shortness of breath, chest pain 68% and haemoptysis were 29%. Frequency of symptoms of extrapulmonary intrathoracic the highest was the feature of pleural effusions 39%, followed by 25% disfagi, while the hoarseness and SVCS each had a proportion of 11%. The highest frequency of non-metastatic ekstrapulmoner were clubbing finger 11%, followed by thrombophlebitis 7%, while the sign of gynecomastia and anemia were not found. The highest frequency of ekstrapulmoner metastatic were bone tumors 7%, then followed by liver tumors and brain tumors each had a proportion of 4%. (*JKS 2012; 2: 68-74*)

Keywords : Bronchogenic carcinoma, clinical manifestations.

Saputra TR adalah Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Mulyadi adalah Dosen Bagian Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh, Fajriah adalah Dosen Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

Pendahuluan

Karsinoma bronkogenik adalah tumor ganas paru primer yang berasal dari saluran pernapasan bagian bawah, bersifat epitelial yang berasal dari mukosa percabangan bronkus dan telah menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada laki-laki maupun perempuan. Karsinoma bronkogenik meliputi sekitar 95% dari tumor ganas paru primer yang ditemukan.¹ Alsagaff dan Mukty mengemukakan bahwa kanker primer paru umumnya dianggap bronkogenik kecuali apabila dapat dibuktikan jenis lain.²

Kanker paru pada saat ini merupakan salah satu penyakit keganasan yang tersering di dunia. Insidensi kanker paru dapat terus meningkat seiring dengan peningkatan konsumsi rokok dan polusi udara.¹

Menurut WHO kanker paru menyebabkan 1,4 juta kematian per tahun dari 7,6 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia pada tahun 2008 dengan jumlah penderita laki-laki sebanyak 948.993 (69%) dan perempuan 427.586 (31%).³ *Center for Disease Control and Prevention* melaporkan ada sekitar 2,4 juta kasus kanker di Amerika Serikat dari tahun 1999 sampai dengan 2004 setengah kasusnya adalah kanker paru yang berhubungan dengan kebiasaan merokok.⁴ *American Cancer Society* memperkirakan bahwa kanker paru di Amerika Serikat mencapai 215.020 kasus pada tahun 2008 yaitu 15% dari kasus kanker yang ditemukan dengan penderita laki-laki sebanyak 114.690 (53%) dan wanita 100.330 (47%). Perkiraan kematiannya mencapai 161.840 yaitu sekitar 29% dari semua kematian akibat kanker.⁵

Berdasarkan laporan Ditjen Pelayanan Medik tahun 2004 dalam sepuluh peringkat penyakit neoplasma ganas terbanyak pasien rawat inap di rumah sakit di Indonesia, neoplasma ganas bronkus dan paru menduduki peringkat ke enam dengan jumlah penderita 2.124 orang. Tahun 2005, jumlah penderita kanker paru rawat inap meningkat menjadi 2.703 orang, tahun 2006 turun menjadi 2.402 orang dan

kembali meningkat di tahun 2007 menjadi 2.847 orang.⁶ Laporan Dinas Kesehatan Kota Semarang menunjukkan bahwa pada tahun 2009 kanker bronkus dan paru menduduki peringkat ke-4 dengan jumlah kasus sebanyak 278 kasus.⁷ Data rekam medik RSUD. Dr. Soetomo Surabaya tahun 2000-2004 menunjukkan bahwa kanker paru secara konsisten menduduki peringkat 2 dibawah tuberkulosis paru dengan frekuensi 16,0 - 19,08%.⁸

Tingginya mortalitas karsinoma bronkogenik disebabkan prognosinya yang buruk. Spiro et al menyatakan bahwa hal ini akibat sering terjadinya keterlambatan diagnosa suatu karsinoma bronkogenik sehingga pada diagnosis awal kebanyakan pasien sudah dalam stadium lanjut.⁹

Gejala, tanda dan hasil pemeriksaan laboratorium yang abnormal yang berhubungan dengan karsinoma bronkogenik dapat diklasifikasikan menurut hubungannya dengan lesi primer, desakan intratorasik, metastasis dan yang berhubungan dengan sindrom paraneoplastik.¹⁰

Dari beberapa penelitian yang ada, Beckles et al menyimpulkan bahwa hanya sebagian kecil yang asimtomatik sedangkan lebih dari 90% pasien datang dengan gejala yang bervariasi. Sebagian kecil gejala berhubungan dengan tumor primer dan selebihnya memiliki gejala nonspesifik sistemik seperti anoreksia, penurunan berat badan dan fatigo, maupun gejala spesifik akibat metastasis.¹⁰

Beberapa penelitian di Indonesia yang dilakukan juga memperlihatkan variasi gambaran manifestasi klinis karsinoma bronkogenik. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Widyastuti di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) H. Adam Malik Medan pada tahun 2000-2002 dari 178 pasien penderita kanker paru rawat inap didapatkan keluhan tertinggi berupa batuk darah sebanyak 98 orang (55,1%), keluhan batuk darah disertai nyeri dada 47 orang (26,4%) dan yang mengalami batuk 33 orang (18,5%).¹¹ Sedangkan hasil

penelitian Melindawati pada tahun 2004-2008 di rumah sakit yang sama terhadap 200 pasien penderita kanker paru rawat inap didapatkan keluhan paling banyak yaitu batuk 143 orang (71,5%), nyeri dada 119 orang (59,5%), sesak nafas 117 orang (58,5%), batuk darah 43 orang (21,5%) dan disfagi 5 orang (2,5%).¹²

Menurut hasil penelitian Situmeang di Rumah Sakit Santha Elisabeth Medan pada tahun 2004-2007, ditemukan pasien penderita kanker paru rawat inap 114 orang dan didapatkan keluhan sesak nafas sebagai keluhan tertinggi dengan proporsi sebanyak 73 orang (64%) dengan *Case Fatality Rate (CFR)* sebesar 20,18%.¹³

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Syahrudin et al di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2005 ditemukan pasien penderita kanker paru sebanyak 39 orang dengan gambaran klinis berupa sesak napas 26 orang (67%), batuk darah 4 orang (10%), nyeri dada 3 orang (7%), efusi pleura masif 19 orang (49%), anemia 13 orang (13%) dan sindrom vena kava superior 5 orang (13%).¹⁴

Berdasarkan latar belakang di atas, maka perlu dilakukan penelitian tentang gambaran manifestasi klinis penderita karsinoma bronkogenik yang berobat di RSUDZA Banda Aceh guna meninjau tingkat perkembangan karsinoma bronkogenik yang dapat terus meningkat seiring dengan peningkatan konsumsi rokok sekarang ini.

Metode Penelitian

Penelitian ini bersifat deskriptif untuk menggambarkan manifestasi klinis karsinoma bronkogenik yang dirawat di RSUDZA Banda Aceh periode Juli 2009 s/d April 2011.

Kriteria inklusi sebagai berikut:

1. Menjalani pengobatan di RSUDZA Banda Aceh.
2. Laki-laki dan perempuan.
3. Diagnosa karsinoma bronkogenik berdasarkan hasil pembacaan Patologi Anatomi (PA).

Kriteria eksklusi sampel dalam penelitian ini adalah pasien yang tidak dapat tegak diagnosa berdasarkan hasil PA.

Jumlah sampel yang digunakan bersifat *total sampling*, yaitu sebanyak 28 sampel. Pengumpulan data dilakukan dengan alat ukur berupa rekam medik, selanjutnya data yang diperoleh dianalisis menggunakan analisa univariat untuk mengetahui gambaran manifestasi klinis penderita karsinoma bronkogenik yang dirawat di RSUDZA Banda Aceh yang disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dari tiap variabel.

Hasil dan Pembahasan

1. Gejala Intrapulmoner

Gejala intrapulmoner meliputi keluhan batuk, hemoptisis, sesak napas dan nyeri dada sebagai berikut:

Tabel 1. Gejala Intrapulmoner

No	Manifestasi Klinis	F	%
1.	Batuk		
	Positif	26	93
	Negatif	2	7
	Jumlah (n)	28	100
2.	Hemoptisis		
	Positif	8	29
	Negatif	20	71
	Jumlah (n)	28	100
3.	Sesak napas		
	Positif	23	82
	Negatif	5	18
	Jumlah (n)	28	100
4.	Nyeri dada		
	Positif	19	68
	Negatif	9	32
	Jumlah (n)	28	100

Frekuensi gejala intrapulmoner yang tertinggi adalah batuk sebesar 93%, disusul sesak napas sebesar 82%, nyeri dada 68% dan hemoptisis sebesar 29%.

Gejala intrapulmoner merupakan gejala lokal yang disebabkan oleh tumor di paru. Menurut Alsagaf gejala disebabkan oleh gangguan pergerakan silia serta ulserasi

bronkus sehingga memudahkan terjadi radang berulang.² Dari hasil penelitian didapatkan bahwa batuk merupakan gejala karsinoma bronkogenik yang paling banyak yaitu dengan sensitivitas 93%, artinya dari 100 penderita karsinoma bronkogenik terdapat 93 orang yang memiliki gejala batuk. Hal ini sesuai dengan penelitian Melindawati di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) H. Adam Malik Medan pada tahun 2004-2008 terhadap 200 pasien penderita kanker paru rawat inap didapatkan keluhan paling banyak yaitu batuk 143 orang (71,5%), kemudian disusul oleh nyeri dada 119 orang (59,5%), sesak napas 117 orang (58,5%) dan batuk darah 43 orang (21,5%).¹²

Berbeda dengan apa yang diperlihatkan oleh Situmeang di Rumah Sakit Santha Elisabeth Medan pada tahun 2004-2007, ditemukan pasien penderita kanker paru rawat inap sebanyak 114 orang dan didapatkan keluhan sesak nafas sebagai keluhan tertinggi dengan proporsi sebanyak 73 orang (64%), sedangkan penelitian ini menunjukkan bahwa sesak napas menempati urutan kedua sebesar 82%.¹³ Crapo et al menyatakan bahwa sesak napas terjadi pada sepertiga sampai setengah kasus kanker paru yang dapat disebabkan oleh obstruksi yang ditimbulkannya ataupun atelektasis, efusi pleura atau efusi perikardial, dan penyakit tromboembolik.¹⁵

Nyeri dada diketahui memiliki proporsi sebesar 68%. Crapo et al mengemukakan bahwa nyeri dada terjadi pada seperempat sampai setengah kasus kanker paru dan beberapa mengeluhkan nyeri dada yang bersifat nyeri tumpul (*dull*) dan sering unilateral. Nyeri yang persisten sering diindikasikan akibat penyebaran neoplastik ke dinding dada atau mediastinum.¹⁵

Gejala lainnya adalah hemoptisis, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa hemoptisis memiliki proporsi 29%. Spiro et al menyatakan bahwa hemoptisis biasanya hanya berupa sputum dengan

bercak darah dan memiliki rentang frekuensi sebesar 6-25%.⁹

2. Gejala Intratorasik ekstra pulmoner

Gejala intratorasik ekstrapulmoner meliputi keluhan suara parau, sindrom vena kava superior (SVKS), disfagi dan efusi pleura sebagai berikut :

Tabel 2. Gambaran Gejala Intratorasik Ekstrapulmoner

No	Manifestasi Klinis	F	%
1.	Suara Parau		
	Positif	3	11
	Negatif	25	89
	Jumlah (n)	28	100
2.	SVKS		
	Positif	3	11
	Negatif	25	89
	Jumlah (n)	28	100
3.	Disfagi		
	Positif	7	25
	Negatif	21	75
	Jumlah (n)	28	100
4.	Efusi pleura		
	Positif	11	39
	Negatif	17	61
	Jumlah (n)	28	100

Frekuensi gejala intratorasik ekstrapulmoner yang tertinggi adalah gambaran efusi pleura sebesar 39% dan disusul disfagi sebesar 25%, sedangkan suara parau dan SVKS masing-masing memiliki proporsi sebesar 11%.

Penelitian ini memperlihatkan bahwa gambaran klinis intratorasik ekstrapulmoner yang paling banyak adalah efusi pleura. Spiro et al menyatakan bahwa efusi pleura pada umumnya disebabkan oleh invasi langsung pleura atau dapat juga disebabkan oleh keterlibatan nodus mediastinalis dan obstruksi limfatik.⁹ Dari hasil penelitian didapatkan proporsi efusi pleura sebesar 39%. Alsagaff dan Mukty juga mengemukakan bahwa gambaran klinis intratorasik ekstrapulmoner yang paling banyak di Jakarta adalah efusi pleura dengan proporsi sebesar 32% kemudian

disusul oleh suara paru sebesar 16%, SVKS dan disfagi memiliki proporsi masing-masing sebesar 8%.²

Gejala suara paru dari hasil penelitian didapatkan sebanyak 11%. Crapo et al menyatakan bahwa suara paru sering disebabkan oleh penekanan pada nervus laringeus rekuren dan dilaporkan memiliki rentang frekuensi dari 2% sampai 18% pada pasien kanker paru.¹⁵

Penelitian ini juga memperlihatkan frekuensi SVKS dan disfagi yaitu masing-masing sebesar 11% dan 25%. Price dan Wilson menyatakan bahwa penekanan vena kava superior menyebabkan sindrom vena kava (pelebaran vena-vena di leher dan edema pada wajah, leher dan lengan atas), sedangkan disfagi terjadi akibat keterlibatan esofagus.¹

3. Gejala Ekstratorasik Non Metastatik

Gejala ekstratorasik non metastatik yang meliputi gambaran *clubbing finger*, ginekomastia, tromboflebitis dan anemia adalah sebagai berikut :

Tabel 3. Gejala Ekstratorasik Non Metastatik

No	Manifestasi Klinis	f	%
1.	<i>Clubbing finger</i>		
	Positif	3	11
	Negatif	25	89
	Jumlah (n)	28	100
2.	Ginekomastia		
	Positif	0	0
	Negatif	28	100
	Jumlah (n)	28	100
3.	Tromboflebitis		
	Positif	2	7
	Negatif	26	93
	Jumlah (n)	28	100
4.	Anemia		
	Positif	0	0
	Negatif	28	100
	Jumlah (n)	28	100

Frekuensi gejala ekstratorasik non metastatik yang tertinggi adalah *clubbing finger* sebesar 11%, disusul tromboflebitis

sebesar 7%, sedangkan gambaran ginekomastia dan anemia tidak ditemukan. Hasil dari penelitian memperlihatkan bahwa gambaran gejala ekstratorasik non metastatik yang sering ditemukan adalah *clubbing finger* dan tromboflebitis. Hal yang sama juga dikemukakan oleh Alsagaff dan Mukty bahwa *clubbing finger* dan flebitis ditemukan masing-masing sebesar 8% dan 4%.²

4. Gejala Ekstratorasik Metastatik

Gambaran gejala ekstratorasik metastatik yang meliputi temuan gambaran tumor otak, tumor hati dan tumor tulang dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 4. Gejala Ekstratorasik Metastatik

No	Manifestasi Klinis	F	%
1.	Tumor otak		
	Positif	1	4
	Negatif	27	96
	Jumlah (n)	28	100
2.	Tumor hati		
	Positif	1	4
	Negatif	27	96
	Jumlah (n)	28	100
3.	Tumor tulang		
	Positif	2	7
	Negatif	26	93
	Jumlah (n)	28	100

Frekuensi gejala ekstratorasik metastatik yang tertinggi adalah tumor tulang sebesar 7%, disusul tumor hati dan tumor otak masing-masing sebesar 4%.

Karsinoma bronkogenik adalah satu-satunya tumor yang mampu berhubungan langsung dengan sirkulasi arterial, sehingga kanker tersebut dapat menyebar hampir ke semua organ, terutama otak, hati dan tulang.² Dari hasil penelitian didapatkan proporsi metastatik ke tulang sebesar 7%. Spiro et al menyatakan bahwa kanker paru dapat bermetastasis hampir ke semua tulang meskipun penyebaran sering ke tulang aksial dan proksimal tulang panjang.⁹

Karsinoma bronkogenik juga pada umumnya dapat bermetastasis ke hati dan menyebabkan gejala seperti kelemahan, kehilangan berat badan dan memiliki prognosis yang buruk.¹⁵ Metastasis ke hati didapatkan sebesar 4% pada penelitian ini. Dari hasil penelitian juga didapatkan frekuensi tumor otak sebesar 4%. Metastasis ke otak akan menyebabkan gejala seperti sakit kepala, mual dan muntah, gejala neurologis fokal, kejang, kebingungan, dan perubahan kepribadian.¹⁵

Kesimpulan

Berdasarkan hasil pengamatan dan analisa data yang dilakukan pada penderita karsinoma bronkogenik yang dirawat di Bagian/SMF Pulmonologi RSUDZA Banda Aceh periode Juli 2009 s/d April 2011 maka dapat disimpulkan, sebagai berikut :

1. Gambaran gejala intrapulmoner menunjukkan 26 orang (93%) mengalami batuk, 8 orang (29%) mengalami hemoptisis, 23 orang (82%) mengalami sesak napas, dan 19 orang (68%) mengalami nyeri dada.
2. Gambaran gejala intratorasik ekstrapulmoner menunjukkan 3 orang (11%) mengalami suara paru, 3 orang (11%) mengalami sindrom vena kava superior, 7 orang (25%) mengalami disfagi, dan 11 orang (39%) mengalami efusi pleura.
3. Gambaran gejala ekstratorasik non metastatik menunjukkan 3 orang (11%) mengalami *clubbing finger* dan 2 orang (7%) mengalami tromboflebitis. Gejala ginekomastia dan anemia tidak ditemukan.
4. Gambaran gejala ekstratorasik metastatik menunjukkan 1 orang (4%) mengalami tumor otak, 1 orang (4%) mengalami tumor hati, dan 2 orang (7%) mengalami tumor tulang.

Saran

Meningkatkan pelayanan kesehatan sehingga penemuan penderita karsinoma bronkogenik pada stadium dini dapat ditingkatkan

Daftar Pustaka

1. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi 6. Jakarta. EGC. 2006
2. Alsagaff H, Mukty A. Dasar-dasar ilmu penyakit paru. Jakarta. Airlangga University Press. 2009
3. WHO 2011. Cancer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
4. Center for Disease Control and Prevention 2008. New report estimates more than 2 million cases of tobacco-related cancers diagnosed in the united states during 1999-2004. <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2008/r080904a.htm>
5. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures* Atlanta. 2008
6. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia, Jakarta. 2008
7. Dinas Kesehatan Kota Semarang. 2009. profil kesehatan 2009. www.dinkeskotasemarang.go.id
8. Alsagaff H. Kanker paru. Bag. SMF. Ilmu Penyakit Paru. Surabaya. FK Unair-RSU Dr. Soetomo. 2006
9. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer : Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). American College of Chest Physicians. 2007 http://chestjournal.chestpubs.org/content/132/3_suppl/149S.full.htm
10. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al . Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. American College of Chest Physicians, 2003. *123:97S-104S*
11. Widyastuti S. Karakteristik penderita kanker paru yang dirawat inap di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2000-2002.

- Skripsi*. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatra Utara. 2004
12. Melindawati. Karakteristik penderita kanker paru yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan tahun 2004-2008. *Skripsi*. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatra Utara. 2009
 13. Situmeang B. Karakteristik penderita kanker paru yang dirawat inap di Rumah Sakit St. Elisabeth Medan tahun 2004-2007. *Skripsi*. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatra Utara. 2008
 14. Syahrudin TE, Mulyani S, Chan Y, et al. Faktor Risiko, gejala klinis dan diagnosis kanker paru di Bagian Puimonologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas-Rumah Sakit Dr. M. Djamil, Padang tahun 2005. *J Respirasi Indonesia*. 2006 : 26175-179
 15. Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, et al. *Baum's textbook of pulmonary disease*. Edisi 7. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2003