

FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN *SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME* PADA PASIEN YANG DIRAWAT DI ICU

^{1*}Eka Yulia Fitri Y., ²Putri Widita Muharyani, ³Dhona Andhini

^{1,2,3}Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
*Email: ekayulia_01@unsri.ac.id

Abstrak

Tujuan: Pengenalan terhadap faktor-faktor yang mungkin berpengaruh terhadap terjadinya SIRS pada pasien yang dirawat di ICU dengan cepat dan penatalaksanaan dini yang sesuai pada pasien yang berisiko atau pasien yang berada dalam kondisi kritis dapat membantu mencegah perburukan lebih lanjut dan memaksimalkan kesempatan untuk sembuh. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apa saja faktor yang berhubungan dengan *systemic inflammatory response syndrome* pada pasien yang dirawat di ruang ICU.

Metode: Jenis penelitian ini adalah deskriptif korelatif dengan rancangan *cross sectional*. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari data rekam medis pasien yang dirawat di ICU periode tahun 2016 pada RSUP Dr. Mohammad Hoesin dan RS Bhayangkara Palembang, berjumlah 31 sampel.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan secara statistik bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara usia (p value = 0,011), jenis kelamin (p value = 0,009), kasus bedah (p value = 0,029), kasus trauma (p value = 0,033), dan terapi ventilator mekanik (p value = 0,029) dengan kejadian SIRS. Sedangkan faktor skor GCS dan kadar glukosa darah tidak mempunyai hubungan yang signifikan dengan kejadian SIRS pada pasien yang dirawat di ICU.

Simpulan: Pengkajian terhadap usia, jenis kelamin, kasus bedah dan trauma, serta pemantauan terhadap terapi ventilator mekanik sangat perlu dilakukan agar dapat mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami SIRS.

Kata kunci: ICU, infeksi, SIRS, trauma.

Abstract

Aim: In ICU hospitalized's patients, a quick recognition of some factors that maybe influence toward SIRS and appropriate early therapy to it can prevent patients from bad condition. The purpose of this research was to determine some factors of systemic inflammatory response syndrome in ICU hospitalized patients.

Methods: This research was conducted as a correlative descriptive using cross sectional design. Samples were taken from medical record of 31 patients who were hospitalized at ICU in Dr. Mohammad Hoesin Palembang Hospital and Bhayangkara Hospital.

Results: Statistical analysis showed that there were a relationship between age (p value = 0,011), sex (p value = 0,009), surgery (p value = 0,029), trauma (p value = 0,033), and also mechanical ventilator (p value = 0,029) with SIRS. Whereas there were not a relationship between GCS's score and blood glucose level with SIRS.

Conclusion: *It is necessary to assess and observe of age, sex, surgery case, trauma case, and mechanical ventilator therapy in ICU hospitalized's patients in order to identify high risk of SIRS.*

Key words: *ICU, infection, SIRS, trauma.*

PENDAHULUAN

Pasien kritis adalah pasien dengan penyakit atau kondisi yang mengancam jiwa. Pasien kritis yang dirawat di ICU memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Pasien kritis sangat erat kaitannya dengan perawatan secara intensif karena pasien kritis membutuhkan pencatatan medis secara kontinyu dan berkesinambungan, serta monitoring penilaian terhadap setiap tindakan yang dilakukan kepada pasien. Setiap perubahan fisiologis terkait dengan hemodinamik tubuh pasien atau penurunan fungsi organ-organ tubuh dapat dengan cepat dipantau.¹

Pasien kritis yang dirawat di ICU cenderung mengalami inflamasi secara sistemik yang disebabkan karena aktivasi sitokin-sitokin inflamasi, dan kondisi ini dapat menuju pada sepsis. Pasien kritis di ICU yang mengalami sepsis meliputi lebih dari 2.600 kasus dengan risiko kematian 6% sampai 10% setiap jam.²

Sepsis merupakan sindroma respon inflamasi sistemik (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) yang disertai dengan pembuktian adanya bakteri di dalam darah. Sedangkan, SIRS merupakan respon klinik terhadap suatu inflamasi atau stimulus traumatik yang penyebabnya tidak spesifik. Pada pasien post operasi SIRS terjadi akibat respon terhadap trauma, iskemia, inflamasi dan atau infeksi. Ketika berhubungan dengan respon terhadap infeksi, SIRS bersifat “*self-limiting*” atau dapat berkembang sampai *severe sepsis*. Saat terjadi SIRS, sitokin proinflamasi yang berperan dalam koagulasi

intravaskular dan fibrinolisis akan dihambat oleh *plasminogen activator inhibitor*.³

SIRS yang tidak diatasi dengan intervensi terapeutik yang tepat dan segera dapat menyebabkan MODS dan kematian.³ Penelitian oleh Chen, *et al.* menunjukkan bahwa infeksi nosokomial, nutrisi parenteral, adanya SIRS ketika pasien baru dirawat di ICU, skor APACHE II pada hari ke-4, dan skor TISS pada hari ke-4 berhubungan dengan kematian pasien yang dirawat di ICU. Dari faktor-faktor tersebut, hanya faktor SIRS yang dapat diketahui pada saat pasien baru dirawat di ICU. Hal ini menunjukkan bahwa identifikasi SIRS secara dini dapat mencegah pasien memiliki risiko tinggi terhadap perburukan kondisi tubuh yang dapat mengarah pada kematian.³

Penelitian oleh Dhar & Diringer menunjukkan bahwa SIRS terjadi pada 85% pasien dengan perdarahan subarachnoid (SAH) dalam 4 hari pertama.⁴ Derajat SIRS yang berat dalam empat hari pertama adalah faktor independen terhadap vasospasme simptomatik dan berhubungan dengan *outcome* yang buruk. Selain itu, penelitian oleh Kasahara, *et al.* menunjukkan bahwa 24 responden (50,8%) mengalami SIRS pada 24 jam post operasi, 3 orang pada 48 jam post operasi, 2 orang pada 72 jam post operasi, 2 orang pada 96 jam post operasi, dan 2 orang pada 120 jam post operasi (*mean* = 1,6 hari).⁵ Penelitian lainnya oleh Fitri menunjukkan adanya suatu pola perkembangan SIRS pada pasien kraniotomi, yaitu pada 24 jam pertama pasca bedah kraniotomi pasien mengalami SIRS ringan (60%), namun pada 72 jam berikutnya pasien cenderung tidak mengalami SIRS lagi (55%).³

Berdasarkan studi pendahuluan yang dilakukan di ruang rawat intensif (ICU) RSMH Palembang identifikasi SIRS belum dilakukan dan penanganan hanya diberikan jika pasien menunjukkan tanda-tanda sepsis atau pasien terdiagnosis sepsis. Hal ini menunjukkan perlunya mengenali karakteristik pasien yang mungkin saja berpengaruh terhadap terjadinya SIRS pada pasien yang dirawat di ICU.

Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis faktor determinan SIRS pada pasien yang dirawat di ICU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sehingga dapat dilakukan penatalaksanaan dini yang sesuai pada pasien yang berisiko atau pasien yang berada dalam kondisi kritis sehingga dapat membantu mencegah perburukan lebih lanjut dan memaksimalkan kesempatan untuk sembuh.

METODE PENELITIAN

Metode dalam penelitian ini adalah deskriptif korelatif dengan desain *cross sectional* untuk mengetahui hubungan antara faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, kasus infeksi dan non infeksi serta kasus bedah dan non bedah dengan kejadian SIRS.

Populasi target dalam penelitian adalah pasien kritis yang perawatan di ruang ICU. Sedangkan populasi terjangkau adalah pasien kritis yang menjalani perawatan di ruang ICU berusia 30-50 tahun. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 31 sampel data rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

Sumber data dalam penelitian ini adalah data sekunder yang didapatkan dari rekam medis. Pengumpulan data menggunakan kuesioner untuk melihat data karakteristik pasien meliputi usia, jenis kelamin, dan status GCS;

diagnosis pasien (kasus trauma atau non trauma, bedah atau non bedah); terapi yang diterima oleh responden yaitu penggunaan ventilator mekanik, serta data laboratorium untuk melihat nilai kadar glukosa darah, leukosit, dan PaCO₂.

Sebelum melakukan analisis bivariabel akan dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, dengan membandingkan *asymptotic significance* dengan $\alpha = 0,05$. Dasar penarikan kesimpulan adalah data dikatakan berdistribusi normal jika nilai *asymptotic significance* $> 0,05$. Pada penelitian ini data terdistribusi tidak normal sehingga menggunakan uji Fisher. Derajat kepercayaan (CI) yang digunakan adalah 95% dengan ketentuan jika probabilitas (nilai p) $> \alpha$ ($\alpha = 0,05$), maka H_0 gagal ditolak sedangkan jika probabilitas (nilai p) $< \alpha$ ($\alpha = 0,05$) maka H_0 ditolak.

HASIL PENELITIAN

Analisis Univariat

Hasil analisis univariabel dapat dilihat pada tabel 1 dan tabel 2. Tabel 1 menunjukkan usia responden yang terbanyak adalah > 40 tahun (51,6%), responden yang terbanyak adalah berjenis kelamin laki-laki (54,8%), responden yang memiliki skor GGCS < 12 adalah 16 orang, responden dengan kadar glukosa darah dalam kategori normoglikemia adalah sebesar 54,8%, responden terbanyak adalah dengan kasus non bedah (51,6%), responden terbanyak adalah dengan kasus trauma (54,8%), sebanyak 15 orang responden menggunakan terapi ventilator mekanik. Berdasarkan tabel 2 diketahui bahwa SIRS terjadi pada 58,1% responden.

Tabel 1
Distribusi Karakteristik Responden

Variabel	Kategori	Frekuensi	Persentase
Usia (tahun)	30-40	15	48,4
	>40	16	51,6
Jenis kelamin	Perempuan	14	45,2
	Laki-laki	17	54,8
Skor GCS	12-15	15	48,4
	<12	16	51,6
Kadar glukosa darah	Normoglikemia	17	54,8
	Hiperglikemia	14	45,2
Kasus Bedah	Non bedah	16	51,6
	Bedah	15	48,4
Kasus Trauma	Non Trauma	14	45,2
	Trauma	17	54,8
Ventilator mekanik	Tidak	16	51,6
	Ya	15	48,4

*distribusi data tidak normal

Tabel 2
Distribusi responden berdasarkan kejadian SIRS

Variabel	Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Kejadian SIRS	Tidak SIRS	13	41,9
	SIRS	18	58,1

Analisis Bivariat

Hasil analisis bivariabel dengan metode *Fisher Exact* terhadap usia responden dan kejadian SIRS menunjukkan bahwa ada hubungan antara usia dengan kejadian SIRS (nilai $p = 0,011$). Analisis terhadap jenis kelamin dan kejadian SIRS menunjukkan bahwa ada hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian SIRS (nilai $p = 0,009$). Analisis terhadap skor GCS dan kejadian SIRS menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara skor GCS dengan kejadian SIRS (nilai $p = 0,285$). Analisis terhadap kadar glukosa darah dan kejadian SIRS

menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar glukosa darah dengan kejadian SIRS (nilai $p = 1,000$). Analisis terhadap kasus bedah dan kejadian SIRS menunjukkan bahwa ada hubungan antara kasus bedah dengan kejadian SIRS (nilai $p = 0,029$). Analisis terhadap kasus trauma dan kejadian SIRS menunjukkan bahwa ada hubungan antara kasus trauma dengan kejadian SIRS (nilai $p = 0,033$). Analisis terhadap penggunaan ventilator mekanik dan kejadian SIRS menunjukkan bahwa ada hubungan antara penggunaan ventilator mekanik dengan kejadian SIRS (nilai $p = 0,029$).

Tabel 3
Hasil Uji Fisher Exact Antara Usia Responden dan Kejadian SIRS

Usia (th)	Kejadian SIRS				Total		<i>P value</i>
	Tidak SIRS		SIRS		N	%	
	n	%	n	%			
30-40	10	66,7	5	33,3	15	48,4	0,011
>40	3	18,7	13	81,3	16	51,6	

Tabel 4
Hasil Uji Fisher Exact Antara Jenis Kelamin Responden dan Kejadian SIRS

Jenis Kelamin	Kejadian SIRS				Total		<i>P value</i>
	Tidak SIRS		SIRS		N	%	
	n	%	n	%			
Perempuan	2	14,3	12	85,7	14	45,2	0,009
Laki-laki	11	65	6	35	17	54,8	

Tabel 5
Hasil Uji Fisher Exact Antara Skor GCS Responden dan Kejadian SIRS

Skor GCS	Kejadian SIRS				Total		<i>P value</i>
	Tidak SIRS		SIRS		N	%	
	n	%	n	%			
12-15	8	53,3	7	46,7	15	48,4	0,285
<12	5	31,5	11	68,5	16	51,6	

Tabel 6
Hasil Uji Fisher Exact Antara Kadar Glukosa Darah Responden dan Kejadian SIRS

Kadar glukosa darah	Kejadian SIRS				Total		<i>P value</i>
	Tidak SIRS		SIRS		N	%	
	N	%	N	%			
Normoglikemi	7	41,2	10	58,8	17	54,8	1,000
Hiperglikemi	6	43	8	57	14	45,2	

Tabel 7
Hasil Uji Fisher Exact Antara Responden dengan Kasus Bedah dan Kejadian SIRS

Kasus Bedah	Kejadian SIRS				Total		<i>P value</i>
	Tidak SIRS		SIRS		N	%	
	n	%	n	%			
Non bedah	10	62,5	6	37,5	16	51,6	0,029
Bedah	3	20	12	80	15	48,4	

Tabel 8
Hasil Uji Fisher Exact Antara Responden dengan Kasus Trauma dan Kejadian SIRS

Kasus Trauma	Kejadian SIRS				Total		P value
	Tidak SIRS		SIRS		N	%	
	n	%	n	%			
Non trauma	9	64,3	5	35,7	14	45,2	0,033
Trauma	4	23,5	13	76,5	17	54,8	

Tabel 9
Hasil Uji Fisher Exact Antara Responden dengan Ventilator Mekanik dan Kejadian SIRS

Ventilator Mekanik	Kejadian SIRS				Total		P value
	Tidak SIRS		SIRS		N	%	
	n	%	n	%			
Tidak	10	62,5	6	37,5	16	51,6	0,029
Ya	3	20	12	80	15	48,4	

PEMBAHASAN

Hasil analisis univariabel menunjukkan bahwa SIRS terjadi pada 18 responden (58,1%). Pasien kritis mengalami periode stres fisiologis di dalam tubuhnya. Stres adalah respons nonspesifik tubuh terhadap stimulus atau faktor-faktor (stresor) yang bersifat fisiologis dengan tujuan mempertahankan homeostasis tubuh. Namun, jika respons stres ini terjadi sangat intens dan berlangsung dalam waktu yang lama maka dapat menyebabkan gangguan di dalam tubuh suatu organisme dan berpotensi mengancam homeostasis. Injuri fisik, gangguan mekanis, perubahan komponen kimiawi di dalam tubuh, dan faktor emosional dapat mencetuskan respons stres. Respons stres adalah respons umum terhadap kondisi yang dapat mengancam homeostasis, sedangkan respons spesifik adalah respons yang khas terhadap suatu jenis stresor.⁶

Respons fisiologis terhadap injuri merupakan kejadian selular dan molekular yang sangat

kompleks, dimana sel-sel inflamasi seperti sel-sel polymorphonuclear (PMN), makrofag dan limfosit akan “ditarik” ke bagian tubuh yang injuri dan mensekresikan mediator-mediator inflamasi. Sel PMN akan tiba pertama kali pada tempat injuri dan melepaskan molekul-molekul teroksidasi poten, hidrogen peroksida, asam hipoklorus, oksigen radikal bebas, enzim proteolitik, dan substansi vasoaktif seperti leukotrien, eikosanoid, dan platelet activating factor (PAF). Sel PMN mengeluarkan enzim-enzim proteolitik yang bertugas mengaktifasi sistem kinin/kallikrein yang menstimulasi pelepasan angiotensin II, bradikinin, dan plasminogen teraktivasi. Bradikinin menyebabkan vasodilatasi dan memediasi peningkatan permeabilitas vaskular.⁶

Sitokin-sitokin akan mengaktifasi makrofag-makrofag yang bertugas menelan organisme-organisme invasi, mengangkat jaringan nekrotik *host*, dan elaborate sitokin-sitokin tambahan. TNF- α dan IL-1 β merupakan mediator-mediator proinflamasi proksimal

yang menginisiasi *elaboration* dan mengeluarkan sitokin-sitokin lain seperti IL-6 dan juga menstimulus respons fase akut hepatic. Selain itu, akan dikeluarkan IL-8 yang dapat digunakan sebagai indeks besarnya keparahan inflamasi sistemik dan dapat mengidentifikasi pasien yang akan berkembang menjadi MODS.⁶

SIRS adalah proses inflamasi yang terdelokalisasi dan terdisregulasi secara intensitas tinggi, yang menuju pada gangguan mikrosirkulasi, perfusi organ, dan disfungsi organ sekunder⁷. SIRS merupakan respon klinik terhadap suatu inflamasi atau stimulus traumatik yang penyebabnya tidak spesifik.³

Beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian SIRS yang telah dilakukan oleh sejumlah penelitian antara lain pasien dengan perdarahan subarachnoid, pasien post operasi SIRS terjadi baik pada pasien perempuan dan laki-laki, dan pasien dengan usia > 44 tahun, namun pada penelitian lainnya SIRS banyak terjadi pada pasien yang berusia 18 sampai 29 tahun, serta pasien dengan kadar glukosa darah 141-180 mg/dL lebih banyak mengalami SIRS.^{3,4,5} Pasien kritis yang dirawat di ICU cenderung mengalami inflamasi secara sistemik akibat aktivasi sejumlah sitokin inflamasi.²

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan kejadian SIRS. Usia > 40 tahun merupakan usia cenderung mengalami SIRS. Usia yang semakin bertambah erat kaitannya dengan penurunan sistem imunitas di dalam tubuh. Imunitas tubuh akan mengalami penurunan secara signifikan baik kuantitas dan kualitas fungsinya karena terjadi penurunan produksi sel mediator imunitas, limfosit T, makrofag, sitokin dan antibodi di dalam tubuh sehingga pertahanan tubuh melawan antigen akan menurun.⁸

Hasil penelitian diperoleh bahwa variabel jenis kelamin mempunyai hubungan dengan SIRS (*p value* 0,009). Pada penelitian ini SIRS lebih banyak terjadi pada responden perempuan. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian oleh NeSmith dan Fitri yang menemukan bahwa perempuan lebih sedikit mengalami SIRS berat dibandingkan laki-laki.^{3,9}

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa kasus bedah dan kasus trauma mempunyai hubungan dengan SIRS. Trauma merupakan injuri yang disebabkan ketika sejumlah energi ditransferkan dari lingkungan ke jaringan tubuh manusia. Energi ini dapat menimbulkan kerusakan secara fisik terhadap tubuh manusia. Ada berbagai energi yang dapat menyebabkan trauma diantaranya mekanik, elektrik, termal, kimiawi, dan radiasi. Sesaat setelah terjadinya trauma baik akibat trauma akan mencetuskan respon stres di dalam tubuh. Respon stres yang terjadi akan mencetuskan perubahan metabolik dan hormonal yang pada akhirnya dapat mengakibatkan cedera pada sel di sekitar luka trauma.³

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan terapi ventilator mekanik dengan kejadian SIRS, dimana SIRS terjadi 12 orang (80%) responden yang menggunakan ventilator mekanik. Penggunaan ventilator mekanik dapat menimbulkan penurunan curah jantung dan penurunan tekanan darah yang menuju pada penurunan perfusi miokardium dan koroner sehingga pada akhirnya menyebabkan disfungsi miokardial.¹⁰ Sebagai respon terhadap hipotensi maka baroreseptor akan berperan sebagai mediator terhadap terjadinya takikardia dan peningkatan *stroke volume*. Secara independen, efek dari depresi miokardial *preload* dan *afterload* dapat

terlihat pada 24 jam dari onset SIRS. Depresi miokardial disebabkan karena endotoksin dan sitokin proinflamatori, yang dimediasi melalui *nitric oxide*.³

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Simpulan dari penelitian ini adalah SIRS terjadi pada 58,1% pasien yang dirawat di ICU. Terdapat hubungan yang signifikan antara faktor diagnosis (kasus bedah; kasus trauma), faktor karakteristik (usia; jenis kelamin), dan faktor terapi ventilator mekanik dengan kejadian SIRS.

Saran

Perawat yang bertugas di ICU perlu mengetahui faktor usia, jenis kelamin, pasien dengan kasus trauma, kasus bedah, serta pasien dengan terapi ventilator mekanik sehingga dapat mengidentifikasi SIRS sejak pasien masuk ICU dan melakukan monitoring terhadap perkembangan SIRS selama pasien dirawat. Deteksi dini sepsis dengan menggunakan kriteria SIRS juga dapat menjadi pertimbangan bagi rumah sakit dalam upaya menekan tingginya angka mortalitas pasien kritis di ICU.

REFERENSI

1. Pane, T. H. (2012). Gambaran Kebutuhan Keluarga Pasien yang Menunggu Keluarganya di Ruang Rawat ICU RSUP Haji Adam Malik Medan. Skripsi. Fakultas Keperawatan Universitas Sumatera Utara. <http://www.repository.usu.ac.id>
2. Isnaini, N.A. (2014). Korelasi antara Skor SOFA dengan Lama Rawat Inap Pasien Sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang. Karya Tulis Ilmiah. Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. eprints.undip.ac.id
3. Fitri, E.Y. (2013). *Hubungan Antara Kadar Glukosa Darah dengan Systemic Inflammatory Response Syndrome pada Pasien Post Kraniotomi di Intensive Care Unit RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang*. Tesis. Bandung. Program Pascasarjana Keperawatan.
4. Dhar, R. & Diringer, M. 2008. The Burden of the Systemic Inflammatory Response Predicts Vasospasm and Outcome after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008; 8(3): 404-412.
5. Kasahara K., Yajina, Y., I Keda, C., Kaniyama, I., Takaki, T. (2009). Systemic inflammatory response syndrome and postoperative complication after orthognathic surgery. *Clinical Report. Bulletin of Tokyo Dental College*, 50(1): 41-50. Diakses melalui <http://hdl.handle.net/10130/999>
6. Cresci, G. (2005). Nutrition support for the critically ill patient: a guide to practice. Taylor & Francis Group.
7. Janota, J. 2009. Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. Diakses melalui www.lf1.cuni.cz/patf
8. Nurkusuma, D. D. (2009). Faktor yang berpengaruh terhadap kejadian methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) pada kasus infeksi luka pasca operasi di ruang perawatan bedah rumah sakit Dr. Kariadi Semarang. Tesis. Universitas Diponegoro. Semarang.
9. NeSmith, E., Weinrich, S., Andrews, J., Medeiros, R., Hawkins, M. 2012. Demographic Differences in Systemic Inflammatory Response Syndrome Score After Trauma. *American Journal of Critical Care*, 21(1): 35-41. www.ajconline.org
10. Pilbeam S. P. (2000). Third edition. Mechanical Ventilation: Physiological and Clinical Applications. Mosby

