

# Perbandingan Tingkat Kepatuhan Pengobatan Pasien Epilepsi antara Monoterapi dan Politerapi di Poliklinik Saraf RSUP Dr. M. Djamil Padang

Permana, H.<sup>1</sup>, Hardi, E.R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Staf Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang, Indonesia

E-mail : saint\_check\_lie@yahoo.com

<sup>2</sup> PPDS Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang, Indonesia

## Abstrak

**Pendahuluan:** Epilepsi adalah penyakit kronik neurologi paling sering di seluruh dunia. Angka mortalitas penderita epilepsi lebih tinggi dibandingkan populasi normal. Kepatuhan minum obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi luaran pasien epilepsi. Kepatuhan minum obat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah politerapi. **Tujuan Penelitian:** Membandingkan tingkat kepatuhan pengobatan pasien epilepsi dengan monoterapi dan politerapi di Poliklinik Saraf RSUP Dr. M. Djamil Padang. **Metode:** Penelitian dilakukan di Poliklinik Saraf RSUP Dr. M. Djamil Padang pada Mei – Juni 2019. Tingkat kepatuhan minum obat dinilai dengan *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) 8. Hasil dianggap bermakna secara statistik jika p kurang dari 0.05. **Hasil:** Sebanyak 30 sampel penelitian yang terdiri dari 14 (46.7%) pasien perempuan dan 16 (53.3%) pasien laki-laki mengikuti penelitian ini. Usia median 31 (13-77) dan sebanyak 22 (73.3%) pasien berpendidikan tinggi. Dari 30 sampel, sebanyak 14 (46.7%) orang mendapatkan monoterapi dan 16 (53.3%) orang mendapatkan politerapi. Pasien yang memiliki tingkat kepatuhan minum obat tinggi 4 (13.3%) orang, sedang 7 (23.3%) orang dan rendah 17 (56.7%) orang. Hasil uji statistik tidak menunjukkan perbedaan kepatuhan minum obat pada kedua kelompok ( $p = 0.79$ ). **Kesimpulan:** Tidak terdapat perbedaan tingkat kepatuhan minum obat pada kelompok monoterapi dan politerapi di Poliklinik Saraf RSUP Dr. M. Djamil Padang.

**Katakunci — Epilepsi, Monoterapi, Politerapi, Tingkat Kepatuhan Minum Obat**

## Abstract

**Background:** Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders affecting people worldwide. People with epilepsy have higher mortality rate than general population. Medication adherence is predictor for epilepsy outcome. Number of medication is one of contributing factors to therapy adherence. **Aims:** to determine antiepileptic drug adherence between monotherapy and polytherapy at Neurology Clinic Dr. M. Djamil Hospital. **Methods:** This study conducted at Neurology Clinic Dr. M. Djamil Hospital from May to June 2019. Medication adherence was assessed by using *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) 8. Data was analyzed and level of significance was if  $p$  value  $\leq 0.05$ . **Result:** We recruited 30 participants which consist of 14 (46.7%) female and 16 (53.5%) male. Median of age 31 (13-77) and 22 (73.3%) patients have high educational level. From 30 patient, 14 (46.7%) in monotherapy and 16 (53.3%) in polytherapy. Patient with high medication adherence 4 (13.3%), moderate 7 (23.3%) and poor 17 (56.7%). Statistical analysis showed no differences on medication adherence between monotherapy and polytherapy ( $p=0.79$ ). **Conclusion:** There are no differences on medication adherence between monotherapy and polytherapy at Neurology Clinic Dr. M. Djamil Hospital.

**Keywords— Epilepsy, Monotherapy, Polytherapy, Medication Adherence**

## I. PENDAHULUAN

Epilepsi adalah salah satu penyakit kronik neurologi yang paling sering di seluruh dunia. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2015 menunjukkan terdapat 50 juta penderita epilepsi di seluruh dunia dimana 80% penderita terdapat di negara berkembang.<sup>1-3</sup> Prevalensi epilepsi di Indonesia berkisar antara 5-10/1000 populasi.<sup>4</sup> Epilepsi merupakan kasus terbanyak yang datang berobat ke Poliklinik Saraf RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2018.

Kepatuhan minum obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi *outcome* penderita epilepsi karena epilepsi adalah penyakit yang membutuhkan terapi jangka panjang.<sup>2</sup> Tingkat kepatuhan minum obat yang buruk merupakan masalah utama yang menyebabkan tingginya kasus gagal terapi, kejang berulang, meningkatnya angka serta waktu penggunaan fasilitas pelayanan kesehatan dan meningkatnya biaya pengobatan.<sup>2,3</sup> Angka mortalitas pasien yang tidak patuh minum obat 3 kali lebih tinggi jika dibandingkan penderita yang patuh.<sup>5</sup>

Ketidakpatuhan minum obat dapat disengaja ataupun tidak disengaja. Beberapa faktor yang mempengaruhi kepatuhan minum obat seperti efek samping yang muncul, jumlah regimen pengobatan, dosis harian yang sering, efikasi obat yang kurang, stigma masyarakat dan biaya. Ketidakpatuhan minum obat dapat berupa tidak menambah obat saat obat habis, menghentikan pengobatan sendiri, lupa minum obat dan minum obat tidak sesuai jadwal.<sup>3,6,7</sup>

Salah satu target penatalaksanaan epilepsi adalah meningkatkan kualitas hidup dan menurunkan mortalitas penderita epilepsi. Target ini dapat tercapai jika kita dapat mengidentifikasi faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi tingkat kepatuhan minum obat.<sup>2,8</sup> Penelitian ini bertujuan untuk

membandingkan tingkat kepatuhan pengobatan epilepsi dengan monoterapi dan politerapi di Poliklinik Saraf RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## II. METODE PENELITIAN

Kami melakukan penelitian potong lintang (*cross sectional*) dengan pendekatan retrospektif pada penderita epilepsi yang berobat ke Poliklinik Saraf RSUP Dr. M. Djamil Padang pada 20 Mei – 17 Juni 2019. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang telah didiagnosis epilepsi dan telah menjalani pengobatan selama lebih atau sama dengan 3 bulan. Pasien yang tidak bersedia menjadi responden dikeluarkan dari penelitian ini.

Data diperoleh dengan teknik wawancara. Terhadap semua subjek penelitian dilakukan pencatatan identitas meliputi nama, nomor rekam medis, umur, jenis kelamin, pendidikan (rendah: tidak sekolah - SMP; tinggi: SMA – pendidikan lanjut) dan pekerjaan. Setelah itu dilakukan pengisian data mengenai epilepsi dan terapi epilepsi yang pasien terima. Pasien dikelompokkan menjadi kelompok monoterapi (mengonsumsi 1 jenis obat anti epilepsi) dan politerapi (mengonsumsi lebih 1 obat anti epilepsi). Tingkat kepatuhan pengobatan diperoleh dengan menggunakan kuesioner *Morisky Medication Adherence Scale-8* (MMAS-8). Tingkat kepatuhan pengobatan kemudian dikelompokkan berdasarkan nilai MMAS-8, menjadi : tinggi (nilai 8), sedang (nilai 6-7), rendah (nilai kurang dari 6).

Analisis statistik dilakukan secara komputerisasi menggunakan IBM SPSS *statistics* versi 23.0 *for windows*. Pengolahan data dilakukan dengan cara tabulasi kemudian dilakukan analisis statistik deskriptif dan analitik. Hubungan antara dua variabel yaitu jenis pengobatan epilepsi dan kepatuhan pengobatan diuji menggunakan uji Mann-Whitney dan uji Kruskal - Wallis.

Perbedaan dikatakan bermakna secara statistik jika p kurang dari 0.05.

### III. HASIL

Sampel penelitian terdiri dari 14 orang (46.7%) perempuan dan 17 orang (53.3%) laki-laki. Usia median sampel penelitian 31 (13-77) dan sebanyak 22 (73.3%) pasien memiliki tingkat pendidikan yang tinggi. Dari 30 sampel, sebanyak 14 (46.7%) orang mendapatkan monoterapi dan 16 (53.3%) orang mendapatkan politerapi. Karakteristik dasar sampel penelitian berdasarkan jenis pengobatan epilepsi dapat dilihat pada Tabel 1.

**TABEL 1. KARAKTERISTIK DASAR SAMPEL PENELITIAN**

	<b>Monoterapi (n=14)</b>	<b>Politerapi (n=16)</b>
<b>Usia</b>	40.6 (20.0)	30 (12.7)
<b>Jenis kelamin</b>		
Perempuan	7 (50%)	7 (43.8%)
Laki-laki	7 (50%)	9 (56.2%)
<b>Pekerjaan</b>		
Tidak bekerja	8 (57.2%)	11 (68.7%)
Wiraswasta	1 (7.1%)	2 (12.5%)
Pegawai	3 (21.4%)	0 (0%)
Negeri Sipil	2 (14.3%)	3 (18.8%)
Pelajar		
<b>Pendidikan</b>		
Rendah	0	8 (50%)
Tinggi	14 (100%)	8 (50%)
<b>Lama pengobatan epilepsi (tahun)</b>		
<b>Jenis bangkitan</b>		
Umum	12 (85.7%)	16 (100%)
Fokal	2 (14.3%)	0

Keterangan: data disajikan dalam bentuk n(%), rata-rata (standar deviasi) atau median (maksimum-minimum)

Usia rata-rata sampel penelitian kelompok monoterapi 40.6 tahun dan kelompok politerapi 30 tahun. Sampel kelompok monoterapi seluruhnya berpendidikan tinggi dan 50% kelompok politerapi berpendidikan tinggi. Median lama pengobatan epilepsi kelompok monoterapi 1.2 (0.3-10) tahun dan kelompok politerapi 5 (0.6-29) tahun dimana

40% dari total sampel telah mendapatkan pengobatan lebih dari 36 bulan (Gambar 1). Kelompok monoterapi memiliki jenis bangkitan umum sebanyak 12 (85.7%) dan kelompok politerapi seluruhnya memiliki jenis bangkitan umum.

Tingkat kepatuhan pengobatan berdasarkan analisa subkelompok dapat dilihat pada Tabel 2. Tingkat kepatuhan pengobatan tinggi didapatkan pada 8 (57.1%) pasien kelompok monoterapi dan 9 (56.3%) pasien kelompok politerapi. Hasil uji statistik dengan menggunakan uji Mann - Whitney tidak menunjukkan perbedaan kepatuhan pengobatan pada kedua kelompok ( $p = 0.79$ ). Pasien perempuan dengan tingkat kepatuhan pengobatan tinggi berjumlah 7 (50%) pasien dan pasien laki-laki dengan tingkat kepatuhan pengobatan tinggi berjumlah 11 (68.8%) Hasil uji Mann-Whitney pada tingkat kepatuhan pengobatan antara perempuan dan laki-laki tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dengan  $p = 0.60$ . Hasil uji Mann-Whitney pada tingkat kepatuhan pengobatan antara pasien berpendidikan tinggi dan rendah tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik (Tabel 4) dengan  $p = 0.87$ . Hasil uji Kruskal - Wallis antara tingkat kepatuhan pengobatan dengan lama pengobatan epilepsi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dengan  $p = 0.28$ . Hasil uji Mann-Whitney pada tingkat kepatuhan pengobatan antara pasien kelompok politerapi yang mendapatkan 2 regimen obat dan lebih dari 2 regimen obat tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dengan  $p = 0.26$ .

TABEL 2. TINGKAT KEPATUHAN PENGOBATAN

	Kepatuhan Pengobatan			P
	Tinggi	Sedang	Rendah	
<b>Jenis pengobatan</b>				
Monoterapi	8 (58%)	2 (14%)	4 (28%)	0.79 <sup>a</sup>
Politerapi	9 (56%)	5 (32%)	2 (12%)	
<b>Jenis kelamin</b>				
Perempuan	7 (50%)	4 (28%)	3 (22%)	0.60 <sup>a</sup>
Laki-laki	11 (68%)	3 (19%)	2 (13%)	
<b>Tingkat pendidikan</b>				
Tinggi	13 (59%)	3 (14%)	6 (27%)	0.87 <sup>b</sup>
Rendah	0	4(50%)	4(50%)	
<b>Lama pengobatan</b>				
<12 bulan	0	2 (19%)	9 (81%)	0.28 <sup>a</sup>
12-36 bulan	4 (57%)	1 (14%)	2 (29%)	
> 36 bulan	2 (17%)	4 (33%)	6 (50%)	
<b>Jumlah regimen obat (Politerapi)</b>				
2 regimen	2 (18%)	4 (37%)	5 (45%)	0.26 <sup>a</sup>
> 2 regimen	0	1 (20%)	4 (80%)	

Keterangan: data disajikan dalam bentuk n (%). (a) menggunakan uji Mann-Whitney (b) uji Kruskal – Wallis.

#### IV. PEMBAHASAN

Kepatuhan adalah salah satu komponen penting dalam keberhasilan pengobatan, terutama penyakit yang membutuhkan terapi jangka panjang seperti epilepsi. Kepatuhan didefinisikan sebagai kesesuaian perilaku pasien terhadap rekomendasi pengobatan yang diberikan dokter. Ketidaktepatuhan pengobatan menyebabkan lama sakit bertambah, kondisi medis memburuk, masa rawatan di rumah sakit yang semakin panjang ataupun kematian. Ketidaktepatuhan pengobatan epilepsi meningkatkan resiko kejang berulang dan meningkatkan resiko insiden epilepsi refrakter sebesar 10-20%. Faktor penyebab ketidaktepatuhan pengobatan menurut *World Health Organization* (WHO) dapat diklasifikasikan menjadi 5 dimensi, yaitu faktor sosial ekonomi, faktor sistem kesehatan, faktor keadaan pasien, faktor terapi dan faktor pasien.<sup>9,10</sup>

Faktor terapi yang mempengaruhi kepatuhan pada pengobatan antara lain regimen obat, lama terapi, jenis obat, harga obat, dan efek samping obat. Penelitian Grigoryan tahun 2013 menunjukkan bahwa pemakaian regimen obat tunggal akan berdampak pada tingkat kepatuhan pengobatan yang lebih baik. Frekuensi penggunaan obat juga berpengaruh pada kepatuhan pengobatan dimana pemakaian obat satu kali sehari lebih meningkatkan kepatuhan dibandingkan dengan dua atau tiga kali sehari. Ketidaktepatuhan pengobatan epilepsi bersifat kompleks. Pasien dapat lupa minum obat karena lupa, pasien salah mengerti instruksi minum obat atau karena kesengajaan akibat efek samping obat yang muncul.<sup>10</sup>

Kepatuhan pengobatan epilepsi dapat dinilai dengan metode langsung dan tidak langsung. Metode langsung dengan mengukur kadar obat didalam darah atau rambut. Metode tidak langsung menggunakan laporan mandiri pasien, menghitung jumlah obat, kedatangan untuk kontrol, penambahan obat dan frekuensi kejang.<sup>9,10</sup> Penelitian ini menggunakan metode tidak langsung dengan menggunakan kuesioner *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) 8.

Tingkat kepatuhan pengobatan pada sebagian besar pasien di penelitian ini tinggi pada kedua kelompok pengobatan (57.1% pada kelompok monoterapi dan 56.3% pada kelompok politerapi). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Ranjana (2017) dimana sebesar 72.3% dari 451 sampel penelitian memiliki tingkat kepatuhan pengobatan tinggi.<sup>11</sup> Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil yang didapatkan oleh Fadare dkk (2017) yang menunjukkan bahwa tingkat kepatuhan pengobatan tinggi hanya ditemukan pada 17.2% dari 126 pasien dengan epilepsi.<sup>12</sup> Perbedaan tingkat kepatuhan pengobatan ini dapat terjadi karena perbedaan karakteristik khas sampel penelitian seperti budaya,

tingkat pendidikan dan pendekatan klinisi terhadap pasien dengan epilepsi.

Hasil uji analisis tidak menunjukkan perbedaan tingkat kepatuhan pengobatan antara pasien yang mendapatkan politerapi dengan monoterapi. Penelitian Sweileh dkk (2011) juga menunjukkan bahwa tingkat kepatuhan pengobatan tidak berbeda antara pasien yang mendapatkan monoterapi dan politerapi. Pasien yang mendapatkan politerapi biasanya tidak respon dengan monoterapi dan pasien biasanya memiliki ketakutan yang lebih besar terhadap munculnya kejang kembali. Hal ini dapat menjadi penyebab tidak adanya perbedaan kepatuhan pengobatan pada monoterapi dan politerapi.<sup>13,14</sup> Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian Bautista dkk (2012) dan Harimana dkk (2013) yang menemukan bahwa pasien dengan monoterapi memiliki tingkat kepatuhan pengobatan yang lebih baik dibandingkan politerapi. Kompleksitas regimen terapi seperti banyaknya jumlah obat yang dikonsumsi pada interval waktu yang berbeda cenderung meningkatkan kejadian lupa minum obat.<sup>15,16</sup>

Tingkat kepatuhan pengobatan juga tidak berbeda jika pasien dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin ( $p = 0.60$ ), tingkat pendidikan ( $p = 0.87$ ) dan lama pengobatan ( $p = 0.28$ ). Hasil analisis tingkat kepatuhan pengobatan pada kelompok politerapi yang menerima 2 regimen obat dan lebih dari 2 regimen obat juga tidak menunjukkan perbedaan secara statistik ( $p = 0.26$ ). Penelitian Fadare dkk (2017) juga tidak menunjukkan perbedaan tingkat kepatuhan pengobatan berdasarkan jenis kelamin, tingkat pendidikan maupun lama pengobatan.<sup>12</sup> Hasil penelitian Liu dkk (2013) dan Johnbull dkk (2011) juga tidak menemukan adanya perbedaan tingkat kepatuhan pengobatan antara perempuan dan laki-laki.<sup>17,18</sup>

Pada penelitian ini, tingkat kepatuhan pengobatan rendah lebih banyak pada pasien dengan lama pengobatan kurang dari 12 bulan. Hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Sweileh dkk (2011). Hal ini terjadi karena pasien cenderung tidak menyadari manfaat yang diperoleh jika pasien patuh pada pengobatan seiring waktu.<sup>19,20</sup> Tingkat kepatuhan pengobatan cenderung lebih baik pada pasien berpendidikan tinggi. Pasien dengan pendidikan yang tinggi memiliki pengetahuan yang baik tentang penyakit dan pengobatan yang diterimanya sehingga akan memberikan sikap dan perilaku yang patuh terhadap pengobatan.<sup>13</sup> Tetapi, penelitian ini tidak menilai bagaimana tingkat pengetahuan pasien terhadap penyakit dan pengobatan yang diterimanya. Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak dilakukan penelusuran faktor-faktor lain yang menyebabkan pasien tidak patuh pada pengobatannya, seperti faktor akses ke pelayanan kesehatan.

## V. KESIMPULAN DAN SARAN

Sebagian besar pasien epilepsi baik dengan monoterapi maupun politerapi di Poliklinik Saraf RSUP Dr. M. Jamil Padang memiliki tingkat kepatuhan pengobatan yang tinggi. Tidak ada perbedaan tingkat kepatuhan pengobatan antara pasien dengan monoterapi dan politerapi di Poliklinik Saraf RSUP Dr. M. Jamil Padang. Tingkat kepatuhan pengobatan pada pasien epilepsi di Poliklinik Saraf RSUP Dr. M. Jamil Padang tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin, tingkat pendidikan maupun lama pengobatan epilepsi.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] World Health Organization. Epilepsy. Fact Sheet No. 999. WHO Fact Sheet [serial online]. Juni 2019 (diunduh 26 Juni 2019). Tersedia dari: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.

- [2] Malek N, Heath CA, Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2016; 1-9.
- [3] Getnet A, Woldeyohannes SM, Bekana Y, Mekonen T, Fekadu W, Menberu M, et al.. Antiepileptic drug nonadherence and its predictors among people with epilepsy. *Behavioral Neurology.*2016; 1-6.
- [4] Hakim L. Hubungan antara kepatuhan minum obat pada penderita epilepsi dengan kejadian remisi. 2006. Jogjakarta : Universitas Gadjah Mada.
- [5] Kwan P, Schacter SC, Brodie MJ. Drug resistant epilepsy. *The New England Journal of Medicine.* 2011;365;919-926.
- [6] Davis KL, Candrili SD, Edin HM. Prevalence and cost cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia.* 2008;49(3);446-454.
- [7] Chapman SCE, Home R, Chater A, Hukins D, Smithson WH. Patients's perspectives on antiepileptic medication : relationships between beliefs about medicines and adherence among patients with epilepsy in UK primary care. *Epilepsy and Behaviour.* 2014;31;312-320.
- [8] Sarhan EM, Walker MC, Selai C. Evidence for efficacy of combination of antiepileptic drug in treatment of epilepsy. *J Neurol Res.* 2015;5(6):267-276
- [9] Edi IGM. Faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan pasien pada pengobatan: telaah sistematik. *Medicamento.*2015;1(1).
- [10] Kardas P, Lawek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. 2013. *Frontiers in Pharmacology*;4; 91.
- [11] Gurumurthy R, Chandra K, Sarma GRK. An evaluation of factors affecting adherence to antiepileptic drugs in patients with epilepsy : a cross-sectional study. *Singapore Med J.* 2017;58(2):98-102.
- [12] Fadare JO, Sunmonu TA, Bankole IA, Adeyeke KA, Abubakar SA. Medication adherence and adverse effect profile of antiepileptic drugs in Nigerian patients with epilepsy. *Neurodegener Dis Manag.*2018.
- [13] Sweileh WM, Ihbesheh MS, Jarar IS, Taha AS, Sawalha AF, ZyoudSH, et al. Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 21:301-5.
- [14] Glauser T, Menachem EB, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.*2013;54(3);551-563.
- [15] Bautista RE, Rundle-Gonzalez V. Effects of antiepileptic drug characteristics on medication adherence. *Epilepsy Behav.* 2012;23:437-441.
- [16] Harimanana A, Clavel S, Chivorakul P, Perez F, Preux PM, Berennes H. Associated factors with adherence to antiepileptic drug in the capital city of Lao PDR. *Epilepsy Res.* 2013; 104:158-66.
- [17] Liu J, Liu Z, Ding H, Yang X. Adherence to treatment and influencing factors in a sample of Chinese epilepsy patients. *Epileptic Disord.* 2013; 15:289-94.
- [18] Johnbull OS, Farounbi B, Adeleye AO, Ogunrin O, Uche AP. Evaluation of factors influencing medication adherence in patients with epilepsy in rural communities of Kaduna State, Nigeria. *Neurosci Med.* 2011; 2:299-305.
- [19] Niriayo YL, Mamo A, Gidey K, Demoz GT. Medication belief and adherence among patients with epilepsy. *Behavioral Neurology.* 2019:1-7.
- [20] E. Sabaté, *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*, World Health Organization, 2003