

# VAKSIN UNTUK MENCEGAH GASTROENTERITIS AKIBAT INFEKSI ROTAVIRUS PADA ANAK BALITA

**Yurita Handoyo**

Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan Ilmu Faal,  
Fakultas Kedokteran UPN "Veteran" Jakarta  
JI R.S. Fatmawati Pondok Labu Jakarta Selatan – 12450  
Telp 021 7656971

---

## Abstract

*Almost all children under five years old especially infant easy to develop rotavirus gastroenteritis infection which we can not predict the prevalence and not depend to social economics, water quality dan hygiene (CDC). In some cases, they can developed more than 20 times episode of diarrhea and vomitus in one day and easy become severe dehydration (Matson). The live pentavalent rotavirus vaccine indicated for prevention of rotavirus gastroenteritis in infants can give after 6 weeks old, can reducing the need for hospitalization or emergency department visits for rotavirus gastroenteritis. (Santos, Buttery, Gagneur)*

**Key Words:** Oral vaccine, rotavirus, gastroenteritis

---

## PENDAHULUAN

Rotavirus merupakan penyebab utama kematian akibat diare pada bayi dan anak-anak (Velazquez, 2004). Setiap tahun, dijumpai 25 juta kasus akibat infeksi rotavirus di klinik, sebanyak 2 juta penderita yang dirawat di rumah sakit, dan lebih dari 600.000 anak balita dibawah usia 5 tahun yang meninggal (Parashar, 2003). Oleh sebab itu maka dikembangkan vaksin yang efektif dan aman untuk rotavirus yang dapat digunakan di negara-negara berkembang atau di tempat yang tinggi frekuensi penyakitnya. Vaksin hidup yang dilemahkan dari rotavirus manusia (HRN) dibuat oleh Glaxo Smith Kline (GSK) dengan nama Rotarix (RIX 4914) yang mengandung GLP (8) strain diambil dari 12-89 kandidat orang tua (Bernstein, 1999).

Pada penelitian terhadap 63.225 bayi menunjukkan tidak ada risiko intususepsi pada bayi yang mendapat vaksinasi dibandingkan plasebo (Ruiz, 2006). Penelitian Buttery di Australia tahun 2011, terdapat penurunan angka hospitalisasi 89-94% yang disebabkan oleh infeksi rotavirus pada anak-anak, sedangkan penelitian oleh Gagneus (Perancis) tahun 2010, terjadi penurunan relatif hingga 98% pada angka hospitalisasi infeksi rotavirus pada anak kurang dari 2 tahun.

Percobaan klinik terhadap vaksin HRV dilakukan di Funish (Vesikari, 2004) dan di beberapa negara di Amerika Latin seperti Brazil, Mexico dan Venezuela dengan menggunakan 2 dosis pada bayi-bayi (Salinas B, 2005). Setelah mendapat surat

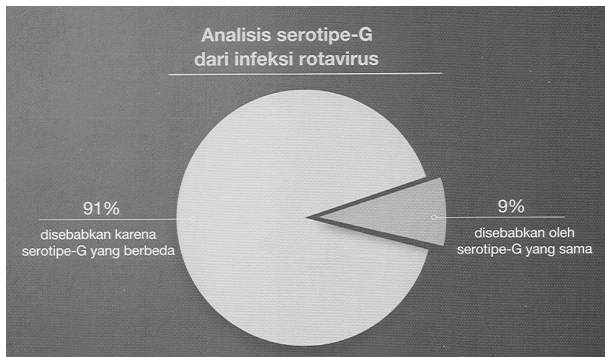
persetujuan dari orang tua, diambil bayi dengan kriteria inklusi sehat usia 6 sampai 13 minggu secara acak dan diberi 2 dosis vaksin HRN atau plasebo pada kunjungan pertama dan kunjungan kedua, dan diamati 1 sampai 2 bulan kemudian. Sesudah pemberian dosis kedua, dilakukan pengamatan terhadap efek samping vaksin sampai dengan 100 hari sesudah pemberian dosis pertama. Kejadian intususepsi dan diare di evaluasi pada kunjungan ketiga. Seluruh sampel dilakukan pengamatan selama 9 sampai 10 bulan. Kemudian pada kunjungan ke-4 diamati untuk menilai manfaat vaksin HRN (Guillermo, 2006).

## Tipe Rotavirus

Lebih dari 95% dari infeksi rotavirus di seluruh dunia disebabkan oleh karena 5 jenis serotipe: G1, G2, G3, G4 dan G9. Distribusi dari serotipe adalah G1 (65%), G2 (13%), G3 (5%), G4 (12%), G9 (3%) lainnya 0.9%. Lebih dari satu serotipe bisa menyebabkan penyakit rotavirus pada bayi (Santos. N, 2005).



**Gambar 1.** Tipe Vaksin Rotavirus  
**Sumber:** Santos N, 2005



**Gambar 2.** Analisis Serotipe-G dari Infeksi Rotavirus  
**Sumber:** Velazquez, 2004

Menurut Velazquez tahun 2004, hingga usia 2 tahun, hampir semua anak terinfeksi oleh rotavirus paling tidak satu kali dan lebih dari dua pertiganya mengalami infeksi kedua. Sebesar 9% penderita disebabkan oleh serotipe G yang sama, sedangkan 91% disebabkan karena serotipe G yang berbeda.

## METODE PENELITIAN

Vesikari tahun 2004 melakukan penelitian secara double-blind di 6 negara Eropa pada bayi laki-laki berusia 6-14 minggu dengan berat badan lebih dari 2000 gram. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah bayi-bayi yang menderita gangguan autoimun sejak lahir, atau menderita penyakit. Kemudian, dilakukan pemberian vaksin Rotarix yang mengandung  $10^{6.5}$  dosis *cell culture*. Bayi diberi 2 dosis, RIX 4414 atau plasebo, pada usia 1 atau 12 bulan. Vaksin tidak diberikan bila suhu ketiak bayi  $37,5^{\circ}\text{C}$  atau lebih besar, atau suhu rektal  $38^{\circ}\text{C}$ , atau bayi yang menderita gastroenteritis dalam waktu 7 hari sebelum vaksinasi.

Diberi beberapa vaksin bersamaan yang diperoleh secara cuma-cuma mengandung DTaP – hepatitis B – polio inaktif dan *Haemophilus Influenzae* tipe B (*Infanrix Hexa*, GSK). DTaP – polio inaktif dan *Haemophilus influenzae* tipe B (*Infanrix quinta*, GSK). 7 tipe pneumokobal vaksin (*Preunar*, Wyeth) dan Meningokokus grup C (*Meningitec*, Wyeth). Bayi-bayi di setiap negara mendapat 3 dosis Infanrix DEXA, kecuali di Prancis diberi Infanrix quinta 2 dosis. Bayi-bayi di Spanyol menerima 3 dosis meningitis, dan bayi-bayi di Prancis dan Jerman menerima 3 dosis Preunar.

Diamati kejadian gastroenteritis dan efek samping dari dosis vaksin pertama dengan plasebo (8 Sept, 2004) sampai dengan kunjungan terakhir pada masa epidemik rotavirus (10 Agust, 2006) selama 24 bulan. Dinyatakan diare bila lebih dari 3 kali diare dengan feses normal dalam sehari, dengan atau tanpa muntah-muntah. Disebut kejadian gastroenteritis bila diare 5 kali atau lebih dalam sehari. Peneliti menghubungi orang tua pasien setiap minggu,

mulai sesudah vaksinasi pertama sampai akhir Mei 2005 dan dari Desember 2005 sampai November 2006. Dihubungi tiap 2 minggu dari Juni 2005 sampai Desember 2005 dan dari Juni 2006 sampai 10 Agustus 2006. Orang tua diminta untuk mengumpulkan sampel tinja setiap kejadian diare, terutama pada 7 hari pertama.

Pada setiap episode, ditanyakan pada orang tua jumlah dan frekuensi feses yang normal, suhu ketiak, suhu rektal, jumlah dan frekuensi muntah, cara rehidrasi obat yang diminum. Dicatat pada kartu setiap hari dengan Vesikari 20 point scale. Bila skor kurang dari 7 dinyatakan ringan, 7-10 sedang, lebih dari 11 disebut berat. Adanya rotavirus pada tinja penderita diidentifikasi dengan pemeriksaan *Elisates Rota Clone*. Tipe virus dianalisa dengan RT-PCR di Laboratorium Diagnostic Delft Belanda.

## Analisa Statistik

Semua peserta yang lengkap menerima 2 dosis vaksin dinilai secara kohort. Penilaian dibagi 3 periode: (1) 2 minggu sesudah diberikan 2 dosis sampai kunjungan terakhir dari epidemik rotavirus pertama, selama 10 bulan, (2) kunjungan terakhir epidemik rotavirus pertama sampai kunjungan terakhir dari periode epidemik rotavirus kedua, selama 12 bulan, dan (3) kombinasi periode dari 2 minggu sesudah diberikan dosis ke-2 sampai terakhir masa epidemik rotavirus kedua. Hanya tipe rotavirus gastroenteritis yang diidentifikasi pada tinja percobaan yang dimasukkan dalam analisis ini.

Jumlah vaksinasi diikuti secara kohort terhadap efektivitas vaksin mulai dari dosis pertama, dan diikutsertakan semua peserta yang juga menerima hanya 1 dosis.

## HASIL PENELITIAN

Selama 5 bulan, terdapat 3994 bayi yang ikut serta dalam penelitian ini, dari Republik Ceko 299 orang, Finlandia 2890, Perancis 146, Jerman 289, Italia 25 dan Spanyol 345. Semua bayi menerima dosis vaksin pertama atau plasebo, dan 3959 (99%) menerima keduanya. Satu bayi berusia 5 minggu, dan 32 bayi (1%) menerima 2 dosis atau plasebo sesudah usia 24 minggu (usia 25–30 minggu).

Dari 3994 bayi yang divaksinasi, sebesar 3883 (97%) diikuti sampai selesai periode epidemik rotavirus kedua. Epidemik rotavirus setiap tahun terjadi antara bulan Desember sampai akhir Mei. Sebanyak 3271 bayi (82%) menerima dosis pertama dari RIX 4414 atau plasebo sebelum Desember 2004, dan 723 (18%) menerima vaksin selama periode epidemik rotavirus pertama. Dari pemberian dosis pertama sampai kunjungan terakhir periode epidemik rotavirus pertama, terdapat 1446 episode gastroenteritis pada 1156 bayi, dengan infeksi rotavirus sebanyak 130 episode.

Berdasarkan penelitian kohort dilaporkan 1060 episode gastroenteritis selama periode tersebut (rata-rata 5-7 bulan SD 1-2). Pemeriksaan tinja sebanyak 962 (91%), infeksi rotavirus dideteksi pada sampel tinja dari 118 episode gastroenteritis.

G1P (8) tipe ringan (n = 49), G2P (4) 7, G3P [8] (15), G9P [8] (40) dan tipe ringan G1 dan G2 (1). Pada periode berikut (rata-rata 12 bulan SD 0-8). Dari total 1489 episode gastroenteritis hanya sebesar 1157 anak mengikuti secara kohort. Analisa tinja terdapat 1308 (88%) infeksi rotavirus pada 171 episode gastroenteritis. G1P [8] tipe ringan (n = 54), G2P [4] (22), G3P [8] (7), G4P [8] (8), G4P [8] (67), G12P [8] (2). G1 tipe ringan dan G9 (1), G2 dan G9 (1), G1 dan G2 (1), G1 ringan dan P non tipe (1), non tipe G (2), non tipe G dan P (5). Tidak satu pun bayi dideteksi lebih dari 1 episode gastroenteritis rotavirus yang ringan selama periode kombinasi (rata-rata 17 bulan, SD 1-6).

Pada periode pertama 24 dari 2572 bayi dengan RIX 4414 dibandingkan dengan 94 dari 1302 dengan plasebo yang menderita gastroenteritis rotavirus hebat, dengan efektifitas vaksin 87-100% (95% CI 79,6-92,1; p < 0,0001). Terdapat 5 episode rotavirus gastroenteritis hebat dari 60 yang mendapat plasebo. Manfaat vaksin 78,9% (72,7 - 83,8; p < 0,0001) dibandingkan 90,4% (85,1-94,1; p < 0,0001). Di Finlandia manfaat vaksin 74,3 - 85,6. Di negara Eropa lain 95% CI untuk manfaat vaksin adalah 33,3 - 83,1.

**Tabel 1.**

Manfaat vaksin terhadap semua kasus gastroenteritis berat dan jumlah yang dirawat (sesuai dengan protokol kohort)

	RIX4414	Plasebo	Manfaat vaksin (95%CI)p	
<b>Pemberian vaksin periode pertama (RIX4414, n = 2572; plasebo, n = 1302)</b>				
Gastroenteritis berat	116 (5%)	123 (9%)	52.3% (38,0-63,3)	<0.0001
Jumlah dirawat	11 (< 1%)	22 (2%)	74.7% (45.5-88,9)	0.0001
<b>Pemberian vaksin periode kedua (RIX4414, n = 2554; plasebo, n = 1294)</b>				
Gastroenteritis berat	149 (6%)	153 (12%)	50.7% (37.8-60.9)	<0.0001
Jumlah dirawat	18 (1%)	26 (2%)	64.9% (33.5-81.9)	0.0001
<b>Kombinasi vaksin (RIX4414, n = 2572; plasebo, n = 1302)</b>				
Gastroenteritis berat	256 (10%)	257 (20%)	49.6% (39.8-57.8)	<0.0001
Jumlah dirawat	27 (1%)	48 (4%)	71.5% (53.4-82.9)	0.0001

Vaksin G1P [8] dideteksi dalam tinja dari 5 bayi dengan gastroenteritis ringan sampai 2 minggu sesudah vaksin kedua. Empat strain vaksin G1P [8] dikeluarkan dari analisa, dan satu dengan vaksin campuran G9P [8] diikutsertakan dalam analisa ini.

Gastroenteritis hebat dijumpai pada pasien

yang mendapat plasebo, sedangkan yang mendapat vaksin rotavirus pertama sampai sebelum diberi dosis kedua tak ada yang menderita diare. Selama pemberian dosis pertama, tidak ada bayi dalam kelompok yang mendapat vaksin dirawat dengan gastroenteritis rotavirus dibandingkan dengan yang diberi plasebo 12 bayi, terdapat pengurangan sebesar 100% (95% CI 81,8-100; p < 0,0001). Keuntungan vaksin terhadap gastroenteritis rotavirus yang kombinasi adalah 96,0% (83,8-99,5; p < 0,0001).

Sebanyak 10 bayi memerlukan pengobatan selama percobaan dibandingkan 62 yang mendapat plasebo, jadi keuntungan vaksin sebesar 91,8% (84,0-96,3; p < 0,0001).

Selama pengamatan, ternyata proteksi terhadap rotavirus tipe G1, G3, G4 dan G9 untuk rotavirus gastroenteritis bermakna (p < 0,0001). Keuntungan vaksin cukup baik untuk gastroenteritis ringan maupun yang berat terhadap semua tipe G rotavirus.

Efek samping yang serius dilaporkan terjadi pada 290 dari 2646 penerima vaksin (11%) dan 176 dari 1348 bayi yang diberi plasebo (13%). Terdapat 1 kasus intususepsi yang terjadi 8 hari sesudah pemberian dosis kedua RIX 4414. Bayi di operasi dan mengalami perbaikan. Sebanyak 2 kasus intususepsi terjadi (satu dari masing-masing kelompok) selama menerima dosis vaksin kedua.

Pada penelitian kohort yang dilakukan oleh Bines tahun 2004 pada 63.225 bayi, sebanyak 26 kasus intususepsi dijumpai di rumah sakit dan pada pasien yang dirawat, 25 diantaranya positif mengalami intususepsi. Terdapat 13 kasus di diagnosa 31 hari sesudah pemberian vaksin, 6 pada kelompok yang mendapat vaksin dan 7 pada kelompok yang mendapat plasebo (angka kejadian 1,89 dan 2,21 dari 10.000 bayi, 95% CI).

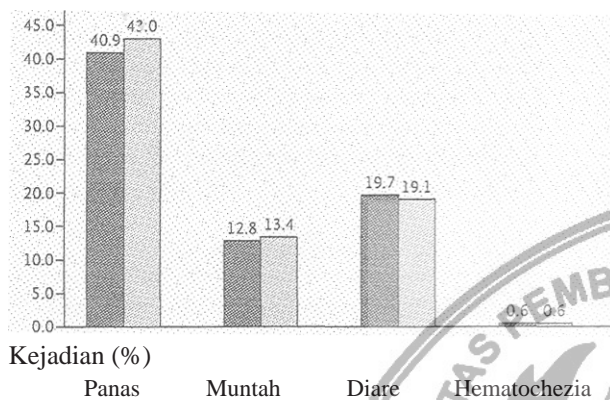
Sebanyak 12 kasus intususepsi, 3 pada kelompok yang mendapat vaksin dan 9 pada kelompok yang mendapat plasebo. Dari 25 kasus intususepsi, 10 terjadi pada dosis pertama (pada 3 vaksin dan 7 menerima plasebo) dan 15 sesudah dosis kedua (6 kelompok yang diberi vaksin dan 9 plasebo). Sebagian besar kasus intususepsi terjadi pada usia 4-5 bulan. Intususepsi berkurang sesudah diberi enema pada 6 bayi (2 kelompok vaksin dan 4 plasebo) dan setelah dilakukan operasi pada 19 bayi (7 kelompok vaksin dan 12 plasebo). Sesudah mendapatkan perawatan selama 5 hari, semua bayi-bayi tersebut sembuh.

### Efek Samping

Efek samping penggunaan vaksin yang serius yang dilaporkan Vesikari tahun 2004 sebanyak 803 dari 34.035 yang mendapat vaksin rotavirus, (2,4%) dan 854 dari 34.003 yang mendapat plasebo (2,5%). Sebesar 44 dari total pasien meninggal selama penelitian, 24 dari yang mendapat vaksin (< 0,1%)

penelitian, dan 20 dari yang mendapat plasebo (< 0,1%). Penyebab utama kematian pada kedua kelompok adalah kematian tiba-tiba, terjadi pada 7 orang yang mendapat vaksin dan 8 dari kelompok plasebo.

Diantara 9665 subyek penelitian (4806 yang mendapat vaksin dan 4799 plasebo) dijumpai efek samping panas, muntah-muntah dan diare dalam waktu 42 hari pada kedua kelompok. Hematokezia dijumpai pada 0,8% pada masing-masing kelompok, lebih banyak dijumpai pada kelompok yang mendapat vaksin (10 orang) dibandingkan dengan kelompok plasebo yaitu sebanyak 3 orang. Juga pernah dilaporkan adanya efek samping dermatitis pada kedua kelompok.



**Gambar 3.**

Grafik Persentase penderita dengan panas, muntah, diare, atau hematokezia dalam 42 hari sesudah pemberian vaksin.

**Tabel 2.**

Jumlah bayi (24 orang) yang mendapat 2 dosis vaksin rotavirus Juli-Desember 2011  
\*(Data dari rumah sakit swasta)

Efek samping	Jumlah bayi	
	Usia 6 minggu-6 bulan	Presentase (%)
Panas	9	37,5
Muntah	3	12,5
Diare	4	16,7
Hematochezia	0	0
Intussussepsi	0	0

## PEMBAHASAN

Dalam penelitian Vesikari ternyata bahwa vaksin RIX 4414 terhadap rotavirus menunjukkan manfaat yang tinggi terhadap infeksi gastroenteritis rotavirus yang berat. Manfaat ini sangat tinggi pada tahun pertama sesudah vaksinasi, tetapi menurun pada tahun kedua. Manfaat yang tinggi pada tahun pertama, mungkin disebabkan karena pemberian RIX 4414 ternyata sangat berdekatan dengan permulaan terjadinya masa epidemi rotavirus, tetapi manfaat ke-2 masa rotavirus mungkin tidak tergantung pada waktu, tapi memberikan gambaran yang nyata dari

akibat vaksinasi.

Manfaat terhadap G1 dan rotavirus yang bukan jenis G dijumpai selama kedua masa infeksi rotavirus. Manfaat terhadap G9 berperan penting karena tipe G ini merupakan penyebab paling sering di Eropa dan di negara lain. Percobaan klinik terhadap RIX 4414 menunjukkan bahwa vaksin dapat mencegah infeksi terhadap semua strain non G1 (G3, G4, G9).

Vaksin RIX 4414 juga dapat melindungi 2 masa epidemik rotavirus gastroenteritis yang disebabkan oleh tipe G2. Manfaat vaksin terhadap rotavirus gastroenteritis, G2 lebih rendah dibandingkan dengan anti G.

Perlindungan terhadap gastroenteritis rotavirus diantara dosis pertama dan kedua adalah sangat penting, tampaknya berhubungan dengan *intake* RIX 4414 sesudah dosis I. Manfaat dari perlindungan sebelumnya dapat dicapai bila vaksin rotavirus diberikan pada masa epidemik.

Di negara-negara Amerika Latin, penelitian fase 3 RIX 4414 pada 14.286 anak yang diikuti sampai 2 tahun, sebanyak 2 dosis vaksin dapat mencegah sebesar 39% anak untuk dirawat di rumah sakit, baik terhadap gastroenteritis akut maupun karena sebab lain (rata-rata diikuti sampai 20 bulan). Dalam penelitian ini RIX 4414 mencegah sebesar 72% dari semua pasien yang dirawat di rumah sakit akibat gastroenteritis selama dua fase epidemik rotavirus. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rotavirus sebagai penyebab gastroenteritis hebat dan mempunyai efek potensial terhadap vaksinasi rotavirus pada semua kasus gastroenteritis berat di Eropa.

Pernah dilaporkan kasus intususepsi pada bayi usia 4 bulan, yang terjadi pada hari sesudah diberikan dosis kedua, tetapi ini tidak dapat dikatakan sebagai suatu kesimpulan. Dua kasus intususepsi lain dilaporkan akibat vaksinasi selama periode kedua. Sebanyak 63.225 bayi yang diberi RIX 4414 dengan vaksinasi pada usia 2 dan 4 bulan, tidak ada resiko terhadap intususepsi.

Vaksinasi RIX 4414 dapat mengurangi infeksi terhadap rotavirus dan gastroenteritis berat yang lain pada usia 2 tahun pertama kehidupan.

## SIMPULAN

Pada penelitian Vesikari tahun 2004 di beberapa negara Amerika Latin (n = 17.867) ternyata bahwa 85% vaksin bermanfaat pada pemberian sesudah 2 minggu sampai 1 tahun untuk mencegah infeksi gastroenteritis akibat rotavirus, bahkan sampai 100% terhadap diare berat.

Pengamatan yang dilakukan terhadap 24 bayi pada usia 2-8 bulan yang diberi 3 dosis vaksin oral rotavirus gastroenteritis di Rumah Sakit Swasta di Tangerang, didapatkan hasil bahwa tidak ada bayi yang menderita diare sehingga tidak ada indikasi untuk mendapatkan perawatan di rumah sakit.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bernstein DI, Sack DA, Reisinger K, Rothstein E, Ward RL., 2002, *Second-year follow-up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in healthy infants*. J Infect Dis 2002;186;1487-9.
- Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, dkk., 1999, *Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomized placebo-controlled trial*. Lancet 1999;354:287-90.
- Bines JE, Kohl KS, Forster J, dkk. 2004, *Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation*. Vaccine 2004;22;569-74.
- Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, dkk. 2011, *Reduction in Rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's national childhood vaccine schedule*, Ped Infect Dis.J. 2011;30(1):525-529.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children*. MMWR Morb. Mortal wkly. Rep.2006;55(RR-12):1-13.
- Gagneus A, Lemaitre T, Novak E, dkk. 2010, *Impact of a vaccination campaign in infants on hospitalization for acute rotavirus diarrhea in France: the Ivanthoe study*. Poster Presentation. Nice. France. May 4-8,2010.
- Guillermo M.R-P, Irene Periz-School, Velazquaz R, dkk. 2006, *Safety and efficacy of an attenuated Vaccine against severe rotavirus gastroenteritis*. N.Engl J. Med 2006;354:11-22.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. 2003, *Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children*. Emerg Infect Dis 2003;9:565-72.
- Ruiz Palacios GM, Perez Schael, Velazquez FR, dkk. 2006. *Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis*. N Engl J Med 2006;354:11-22
- Salinas B, Schael IP, Linhares AC, dkk. 2005, *Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: a randomized, placebo controlled trial in Latin American infants*. Pediatr In-fect Dis J 2005;24:807-16.
- Santos N, Aoshimo Y. 2005, *Global distribution of rotavirus serotypes, genotypes, and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine*. Rev.Med.Viral 2005;15(1):29-56.
- Velazquez FR, Garcia-Lozano H, Rodriguez E, dkk. 2004, *Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: impact of rotavirus disease*. Pediatr Infect Dis J 2004;23:Suppl:S149-S155.
- Vesikari T, Karyonen A, Puustinen L, dkk. 2004, *Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants*. Pediatr Infect Dis J 2004; 23:937-43.
- Matson DO. Rotavirus in: Long SS, Pickering LK, Prober CG, 2003. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 2<sup>nd</sup> ed*. New York, NY Churchill Living Stone; 2003:1106-1108.