

DAMPAK PEMBERIAN NIASIN DAN KROMIUM TERHADAP PROFIL DISLIPID PADA PENDERITA DISLIPIDEMIA

Oleh: A. Murdiana D.; Almasyhuri; Reviana; Martuti S; Enok Yuhajah dan Afuhilal

ABSTRACT

A study on niacin and chromium supplementation has been conducted to women of 30-60 years old with cholesterol level between 200-250 mg/dl. The aimed of the study was to see the effect of the supplementation on blood cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein (LDL). Forty two respondents were selected purposively and divided into 4 groups. The supplementation was in the form of capsules and given for 3 weeks. Group I, 10 respondents received 200 mcg of chromium; Group II, 7 respondents received chromium 200 mcg and niacin 2x75 mg; Group III, 12 respondents received 2x75 mg niacin and Group IV, 13 respondents received 2x75 mg fructose as placebo. Data collected including anthropometric, dietary recall for 1x24 hours and clinical status. Analysis of blood sample for cholesterol and triglyceride was done using enzymatic calorimetric method (CHOD-PAP) whereas LDL was done using PVS method (GPO-PAP). The results of this study showed that niacin supplementation significantly decreased cholesterol and LDL level by 15% and 13% respectively, chromium supplementation significantly decreased cholesterol and LDL level by 15% and 20% respectively. Cholesterol and LDL remained in that level three weeks afterwards. The mixture of niacin and chromium supplementation significantly decreased only cholesterol level by 10%. Triglyceride level decreased in all groups including placebo group but not statistically significant. [Penel Gizi Makan 1998,21: 116-124].

Key word: supplementation, niacin, cromium, cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein

PENDAHULUAN

Dalam Survey Kesehatan Rumah Tangga 1995 (8) dikatakan bahwa peranan penyakit degeneratif sebagai penyebab kematian nomor satu meningkat sejalan dengan waktu, sedangkan penyakit infeksi menjadi berkurang. Menurut Murdiana (3) dari 40 orang pekerja pria kelompok gemuk, sebanyak 47.5% sudah mempunyai nilai kolesterol diatas 250 mg/dl. Telah diketahui bahwa niacin dalam bentuk asam nikotinat, dapat menurunkan kadar kolesterol dengan cara menghambat kerja enzim reduktase hidroksi metilglutaril CoA

(reduktase HMGCoA) dalam biosintesis kolesterol (4, 5, 15, 16, 17). Niasin mudah larut dalam air. Pemberian niacin 1000 mg setiap hari selama 30 hari pada anak-anak dapat menurunkan kolesterol lebih kurang 23 % (18) sedangkan pemberian niacin pada ayam selama 2 minggu dapat menurunkan kadar kolesterol telur ayam sekitar 30%. (14). Pemberian niacin dalam jumlah besar dapat menyebabkan rasa gatal dan menimbulkan rasa sakit pada kulit tubuh (9, 11, 12). Kromium yang merupakan kofaktor insulin diduga berperan mempengaruhi aktifitas lipoprotein lipase sehingga

menurunkan kolesterol serum dan menaikkan HDL kolesterol (1, 4, 7, 11, 12). Namun demikian belum diketahui pemberian niasin dan kromium dalam jumlah yang tepat untuk perbaikan dislipidemia (kolesterol, trigliserida dan LDL).

CARA

Penelitian dilakukan di kota Bogor. Penetapan sample dilakukan secara purposif. Subyek penelitian adalah wanita pekerja dari beberapa instansi pemerintah yang mempunyai kegiatan relatif sama berumur 30 hingga 60 tahun dengan kadar kolesterol tinggi (≥ 200 mg/dl). Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus Snedecor dan Cochran (10):

$$n = \frac{Z^2(1-\lambda) + Z(1-\beta)^2}{(x_1 - x_2)^2} \times 2 (SD)^2 = 7.9 = 8$$

$X_1 - X_2$ = penurunan kadar kolesterol yang sudah terdeteksi 10% = 25 mg/dl.

SD = 20 mg/dl. "Power of conf. level"=95%. "Power of study"=80%. "one tailed"

Jumlah terhitung adalah 8 orang sehingga untuk 4 kelompok diperlukan 32 orang. Diperhitungkan "drop out" 25% sehingga jumlah sampel yang diperlukan menjadi 40 orang. Kelompok 1 diberi perlakuan kromium 200 mcg, kelompok 2 diberi niasin 2 x 75 mg dan kromium 200 mcg, kelompok 3 diberi

niasin 2 x 75 mg dan kelompok 4 diberi fruktosa sebagai plasebo sebanyak 2x75 mg. Evaluasi dilakukan setelah 2 minggu dan 3 minggu dihitung dari waktu awal pemberian perlakuan.

Telah diketahui bahwa 25% dari sekelompok pria pekerja mempunyai nilai kolesterol tidak normal (3) sehingga untuk memperoleh 40 orang pada tahap penapisan diperlukan lebih kurang 200 orang sampel.

Pada pengumpulan data dasar dilakukan pemeriksaan klinis, pengukuran antropometri dan LBK (2) serta pemeriksaan kolesterol darah. Kemudian terhadap sampel terpilih dilakukan pemeriksaan darah lanjutan (TG dan LDL), serta dilakukan wawancara (sosek dan makanan).

Analisis data ditujukan untuk mengetahui penurunan nilai kolesterol, trigliserida dan LDL setelah perlakuan. Dilakukan analisis secara deskriptif kemudian dilakukan uji beda (6) terhadap penurunan nilai lemak (kolesterol, TG dan LDL darah) masing-masing kelompok.

HASIL DAN BAHASAN

Jumlah subyek yang turut dalam penelitian sebanyak 54 orang wanita berumur antara 30 hingga 55 tahun dan 1 orang berumur 58 tahun. Dari hasil pemeriksaan didapatkan bahwa seluruh sampel mempunyai kadar kolesterol darah di bawah 250 mg/dl. Meskipun kadar kolesterol darah masih normal namun pada tingkat ini sampel sudah merasa tidak nyaman. Subyek yang mempunyai kadar

kolesterol 200 mg/dl hingga 250 mg/dl ditentukan sebagai sampel. Sebanyak 17.5% responden mempunyai nilai index massa tubuh (IMT) 30 (disebut obese), 56.1% responden mempunyai nilai IMT 25-30 (kelebihan berat) dan selebihnya mempunyai nilai IMT normal, sehingga dapat dikatakan bahwa sebagian besar responden (73%) mempunyai berat badan diatas normal. Sebanyak 36.8% responden mempunyai kegiatan yang banyak duduk, 12.3 % mempunyai kegiatan yang banyak berdiri, 8.8% mempunyai kegiatan yang sangat aktif dan sisanya mempunyai kegiatan antara duduk dan berdiri. Lama kerja responden berkisar antara 1 hingga 34 tahun. Jumlah responden yang dapat mengikuti penelitian ini sampai selesai adalah sebanyak 42 orang.

Pemeriksaan klinis

Pada Tabel 1 dapat dilihat riwayat penyakit. Sebanyak 61.8% responden tidak mengetahui

keadaan kolesterol mereka sendiri sedangkan 50% sampel mengetahui riwayat keluarga mereka yang menderita tinggi kolesterol. Sebanyak 30.9% responden menyatakan dirinya sebagai penderita tekanan darah tinggi sedangkan hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa 51.1% responden mempunyai nilai tekanan darah systole lebih dari 120 mm Hg dan hanya 22.2% responden yang mempunyai nilai tekanan darah diastole lebih dari 90 mm Hg. Sejumlah 61.8% reponden mengetahui bahwa keluarga mereka menderita tekanan darah tinggi. Sebanyak 29.1% responden merasa pernah sakit dada sebelah kiri atas yang biasanya terjadi akibat proses dalam otot jantung yang kurang oksigen, dan 29.1% responden pernah merasa sulit bernafas. Tujuh puluh persen responden mengatakan sering sakit kepala. 60% responden merasa sering pusing. Dapat dikatakan bahwa pada umumnya penderita dislipidemia cenderung merasa sering sakit kepala atau pusing.

Tabel 1
Riwayat Penyakit Pada Penderita Distipidemia

	Ya	Tidak	Tidak Tahu
Kolesterol tinggi	27.3	9.1	61.8
Keluarga ada yang kolesterol tinggi	25.5	25.5	49.1
Merasa tekanan darahnya tinggi	30,9	63.6	5.4
Betul tekanan darah systole >120	51.1	48.9	-
Keluarga ada yang darah tinggi	61.8	30.9	7.3
Pernah sakit dada kiri atas	29.1	69.1	1.8
Sakit dada yang menjalar:			
ke lengan, perut, leher	12.7		
disertai keringat dingin	5.8		
keringat dingin dan mual	5.4		
Sakit jantung	7.3	85.4	7.3
Sering sakit kepala	70.9	29.1	
Sering pusing	69.1	30.9	
Sulit bernafas	29.1	29.1	
Suka pingsan	9.1	89.1	
Cepat lelah	50.9	49.1	
Sakit perut kanan atas (dekat iga)	14.5	81.8	3.6

Pada Tabel 2 dapat dilihat keadaan lapar dan haus yang dialami oleh penderita lemak tinggi. Sebanyak 69.1% responden tidak merasa sering lapar sedangkan 67.3 % responden merasa sering

haus. Responden yang biasa makan lebih dari 3 piring hanya sekitar 23.6%, sedangkan yang biasa minum lebih dari 6 gelas adalah sekitar 58.2%.

Tabel 2
Keadaan Lapar dan Haus Serta Jumlah Air dan Nasi Yang dikonsumsi

	Ya	Tidak
Sering lapar	30.9	69.1
Sering haus	67.3	32.7
Makan lebih dari 3 piring	23.6	76.4
Minum lebih dari 6 gelas	41.8	58.2

Pemeriksaan biokimia darah

Pada Tabel 3 terlihat data awal kadar kolesterol, hemoglobin dan hematokrit darah, serta lemak bawah kulit (LBK) dari setiap kelompok. Rata-rata kadar kolesterol kelompok I, II, III dan IV masing-masing adalah $218.5 \pm$

21.05 mg/dl, 220.7 ± 19.17 mg/dl, 219.9 ± 12 mg/dl dan 228.8 ± 22.76 mg/dl. Terlihat bahwa nilai kolesterol kelompok IV sedikit lebih tinggi daripada nilai kolesterol kelompok I, II dan III akan tetapi uji statistik terhadap kadar kolesterol

Tabel 3
Gambaran Kadar Kolesterol, Hemoglobin, Hematokrit dan Lemak Bawah Kulit Seluruh Sampel

	Satuan	Kelompok			
		I	II	III	IV
1. Kolesterol	mg/dl	218.5 ± 21.05	220.7 ± 19.17	219.9 ± 12.63	228.8 ± 22.76
2. Hb	g/dl	13.6 ± 1.00	12.7 ± 1.00	13.3 ± 1.49	13.0 ± 1.07
3. Ht	%	38.7 ± 3.20	36.2 ± 3.11	38.0 ± 3.18	37.9 ± 3.41
4. Lemak bawah kulit	mm	18.3 ± 2.80	17.1 ± 5.18	17.9 ± 3.66	19.9 ± 5.32

- Kelompok I : diberi kromium 200 mcg
 II : diberi kromium 200 mcg dan niasin 2×75 mg
 III : diberi niasin 2×75 mg
 IV : diberi fruktosa 2×75 mg sebagai plasebo

awal pada keempat kelompok menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($F_{sign.}=0.507$). Rata-rata kadar Hb keempat kelompok adalah diatas nilai normal (>12.0 g/dl), demikian pula rata-rata kadar Ht keempat kelompok berada pada nilai normal (≥ 36.0 %). Rata-rata nilai lemak bawah kulit (LBK) kelompok I dan IV berada diatas nilai normal masing-masing yaitu 18.3 ± 2.80 dan 19.9 ± 5.32 sedangkan rata-rata nilai LBK kelompok II dan III berada pada nilai normal masing-masing yaitu 17.1 ± 5.18 dan 17.9 ± 3.66 .

Pada Tabel 4 dapat dilihat profil dislipid pada ke empat kelompok setelah 2 minggu dan setelah 3 minggu intervensi. Kadar kolesterol darah kelompok I turun dari 218.5 ± 21.05 mg/dl menjadi 183.2 ± 29.94 mg/dl setelah 2 minggu ($t=5.47$; $p=0.000$) kemudian menjadi 186.3 ± 28.89 setelah 3 minggu ($p=0.004$). Kadar kolesterol darah kelompok II turun dari 220.7 ± 19.17 mg/dl menjadi 200.5 ± 10.10 mg/dl setelah 2 minggu ($p=0.022$) kemudian menjadi 196.6 ± 21.47 mg/dl setelah 3 minggu ($p=0.032$). Kadar kolesterol kelompok III turun dari 218.9 ± 12.63 mg/dl menjadi 178.6 ± 15.11 mg/dl setelah 2 minggu ($p=0.000$) kemudian menjadi 187.5 ± 16.08 mg/dl setelah 3 minggu ($t=6.17$; $p=0.000$) sedangkan kadar kolesterol kelompok IV cenderung tetap dari 228.8 ± 22.76 mg/dl menjadi 217.0 ± 32.26 mg/dl ($p=0.97$) setelah 2 minggu dan kemudian menjadi 208.3 ± 38.63 mg/dl ($p=0.029$) setelah 3 minggu. Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar kolesterol kelompok I, II dan III turun secara bermakna

setelah 2 minggu dan masih tetap rendah setelah 3 minggu mendapat perlakuan sedangkan pada kelompok IV kadar kolesterol mengalami sedikit penurunan hanya setelah 3 minggu mendapat perlakuan. Penurunan kadar kolesterol kelompok I, II, III dan IV masing-masing adalah 15%, 10%, 15% dan <9%. Terlihat bahwa besarnya penurunan kadar kolesterol karena diberi niasin sama dengan besarnya penurunan kadar kolesterol karena diberi kromium. Pemberian perlakuan gabungan niasin dan kromium tidak menghasilkan penurunan kadar kolesterol yang lebih baik walau kadarnya turun bermakna secara statistik. Penurunan kadar kolesterol pada kelompok IV setelah 3 minggu mungkin karena ada pengaruh psikologis pada responden atas kunjungan tim sehingga penurunannya bermakna. Kadar trigliserida seluruh kelompok turun akan tetapi secara statistik tidak bermakna. Beberapa kadar trigliserida sampel ada yang turun tetapi ada pula yang naik amat besar. Kenaikan kadar trigliserida yang besar ini mungkin karena selain kadarnya sudah tinggi dipengaruhi pula oleh konsumsi lemak dan konsumsi karbohidrat. Karbohidrat sederhana dapat menaikkan kadar trigliserida lebih besar dibandingkan dengan karbohidrat kompleks. Data pada tabel 4 menunjukkan bahwa kadar LDL mengalami penurunan hanya pada kelompok I dan III masing-masing yaitu: pada kelompok I dari 146.0 ± 20.35 mg/dl menjadi 117.8 ± 27.58 mg/dl ($p=0.007$) setelah 2 minggu kemudian menjadi 119.0 ± 21.92 mg/dl ($p=0.004$) setelah 3 minggu, sedangkan pada

kelompok III dari 155.2 ± 40.85 mg/dl menjadi 133.7 ± 27.98 mg/dl ($p=0.017$) setelah 2 minggu dan kemudian menjadi 135.8 ± 26.51

mg/dl ($p=0.021$) setelah 3 minggu. Terlihat bahwa kadar kolesterol kelompok I dan III masih tetap rendah setelah 3 minggu

Tabel 4
Kadar Kolesterol, Trigliserida dan LDL Darah Pada Keempat Kelompok Setelah 2 Minggu dan 3 Minggu Mendapat Perlakuan

Kelompok	n	Evaluasi				
		I (awal)	II (setelah 2 minggu)		III (setelah 3 minggu)	
				P		P
I. Kolesterol	10	218.5 ± 21.05	183.2 ± 29.94	0.000	186.3 ± 28.89	0.004
I. TG	10	193.8 ± 99.59	156.6 ± 46.37	0.26	148.8 ± 68.13	0.13
I. LDL	10	146.0 ± 20.35	117.8 ± 27.58	0.007	119.0 ± 21.92	0.004
II. Kolesterol	7	220.7 ± 19.17	200.5 ± 10.10	0.022	196.6 ± 21.47	0.032
II. TG	7	203.8 ± 133.06	157.6 ± 89.23	0.09	229.5 ± 102.17	0.30
II. LDL	7	145.5 ± 33.59	130.6 ± 33.68	0.249	134.5 ± 32.80	0.47
III. Kolesterol	12	218.9 ± 12.63	178.6 ± 15.11	0.000	187.5 ± 16.08	0.000
III. TG	12	131.8 ± 65.42	129.5 ± 96.48	0.897	121.7 ± 83.65	0.670
III. LDL	12	155.2 ± 40.85	133.7 ± 27.98	0.017	135.8 ± 26.51	0.021
IV. Kolesterol	13	228.8 ± 22.76	217.0 ± 32.26	0.97	208.3 ± 38.63	0.029
IV. TG	13	224.3 ± 13.75	219.2 ± 124.08	0.58	219.0 ± 164.39	0.825
IV. LDL	13	144.7 ± 50.72	132.5 ± 49.78	0.33	130.6 ± 40.07	0.263

Keterangan:

Kelompok I : diberi kromium 200 mcg

II : diberi kromium 200 mcg dan niasin 2×75 mg

III : diberi niasin 2×75 mg

IV : diberi fruktosa 2×75 mg sebagai plasebo

Kolest. = kolesterol

TG = trigeliserida

LDL = low density lipoprotein

Dari data yang dihasilkan dapat dilihat bahwa pemberian niasin saja dapat menurunkan kadar LDL secara bermakna sekitar 13% . pemberian kromium dapat menurunkan kadar LDL secara bermakna sebesar 20% Penelitian lain yang menggunakan niasin sebanyak 1000 mg sampai dengan 3000 mg menunjukkan bahwa kadar kolesterol dapat turun lebih dari 20% setelah 2 minggu, akan tetapi jumlah niasin yang besar tersebut dapat

mengakibatkan gatal dan menimbulkan rasa sakit pada kulit tubuh, sedangkan jumlah 150 mg yang diberikan dalam 2 kali tidak menimbulkan keluhan.

Pada Tabel 6 terlihat rata-rata konsumsi zat gizi ke empat kelompok selama 24 jam. Wawancara dilakukan pada awal penelitian. Pada tabel menunjukkan bahwa rata-rata konsumsi energi, protein, lemak dan hidrat arang pada seluruh kelompok di bawah kecukupan yang dianjurkan

(7). Walaupun besar konsumsi energi, protein, lemak dan hidrat arang setiap kelompok sedikit berbeda tetapi perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna (F_{sign} . masing-masing yaitu 0.322; 0.718 ; 0.531 dan 0.572). Sumber protein yang banyak dikonsumsi berasal dari protein nabati. Konsumsi karbohidrat dari setiap

kelompok sekitar 60% dari konsumsi energi. Makanan yang mengandung lebih banyak karbohidrat akan menurunkan kolesterol HDL dan dapat menaikkan trigliserida. Lemak berpengaruh besar pada profil dislipid akan tetapi nilai rata-rata konsumsi lemak ada dibawah nilai kecukupan yang dianjurkan.

Tabel 5
Rata-rata Konsumsi Zat Gizi Selama 24 Jam dan Hasil Uji Anova Pada Empat Kelompok

Jenis	Kelompok				Uji Anova	
	I	II	III	IV	F	Sig. of F
Energi/kkal	1400	1286	1192	1190	1.21	0.322
Lemak/g	30.89	31.75	25.12	26.92	0.68	0.572
Protein/g	38.85	34.29	33.48	36.63	0.45	0.718
Hidrat Arang/g	241.7	215.9	200.0	200.3	0.75	0.531

Tabel 6
Sikap Responden Dalam Usaha Untuk Menurunkan Kolesterol

Hasil wawancara dengan seluruh sampel pada awal penelitian menunjukkan bahwa pada umumnya sampel tidak mengetahui secara pasti bagaimana usaha untuk menurunkan kadar kolesterol (81.8%). Hanya sedikit (sekitar 7%) sampel yang memberikan jawaban bahwa melakukan diit atau melakukan olah raga dan diit adalah usahayang dapat menurunkan kadar kolesterol (Tabel 6).

	Ya (%)
1. Olah Raga	-
2. Diit	7.3
3. Olah Raga dan Diit	7.3
4. Diit dan Jamu	3.6
5. Tidak ada jawaban	81.8

SIMPULAN

1. Secara klinis gejala tekanan darah tinggi, sering sakit kepala atau pusing, cepat lelah, merasa sering ingin minum banyak didapati pada orang dengan kadar kolesterol tinggi.
2. Niasin sebanyak 150 mg yang diberikan 2 x 75 mg dapat menurunkan kolesterol 15% dan LDL 13% (bermakna secara statistik) setelah 2 minggu, kromium sebanyak 200 ug dapat menurunkan kolesterol 15% dan LDL 20%(bermakna secara statistik) setelah 2 minggu. Kadar kolesterol dan LDL masih tetap rendah hingga setelah 3 minggu campuran niasin dan kromium hanya dapat menurunkan kolesterol saja sebesar 10% secara bermakna. Niasin, kromium ataupun campuran niasin dan kromium dapat menurunkan trigeliserida akan tetapi secara statistik penurunannya tidak bermakna.
3. Biaya penurunan dislipid terutama kolesterol menggunakan niasin lebih murah (1/4x) dibandingkan dengan bila menggunakan obat penurun lemak yang paling murah.

RUJUKAN

1. Anderson, R.A. *Selenium, chromium and manganese*, dalam Shils, M.E. and Young, V.R. *Modern nutrition in health and disease* 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988.
2. Durnin, J.V.G.A and M.M. Rahaman. *The assesment of The amount of fat in the*

human body from measurement of skinfold thickness. Br J. Nutr. 1967, 21(3):681-689.

3. Dahro, A.M. *Status gizi mikro (tembaga, seng dan kromium). pengetahuan gizi dan keadaan gizi lebih pada pria pekerja*. Penelitian Gizi dan Makanan 1996, 19:139-150.
4. Gibson, R.S.. *Principles of nutritional assesment*. New York. Oxford University Press, 1990.
5. Linder, Maria C. *Nutritional biochemistry and metabolism*. S.L.: Appleton & Lange, second, 1991.
6. Norusis, M.J. *SPSS/PC+ Base Manual*. SPSS Inc. Chicago: SPSS Inc, 1988
7. Riales, R., Albrink, M.J. . Effect of chromium chloride supplementation on glucose tolerance and serum lipids including high density lipoprotein of adult men. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981, 34:2670-2678.
8. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Survey Kesehatan Rumah Tangga 1995*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 1995.
9. Solomon, W.N. *Zinc and cooper*. Dalam Shils, M.E. and Young, V.R. *Modern nutrition in health and disease* 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988.
10. Snedecor G.W. and W.G. *Cohran. Introduction to statistics*. Tokyo: Mc Graw Hill, Kagakusha Ltd, 1976.
11. Stoecker, B.J. *Chromium*, dalam Brown, M.L. *Present Knowledge in Nutrition*, 6th ed. p.287-293 Washington DC:

11. Stoecker, B.J. *Chromium*, dalam Brown, M.L. *Present Knowledge in Nutrition*, 6th ed. p.287-293 Washington DC: International life science, Institute Nutrition Foundation, 1990.
12. Whitney, Eleanor Noss, Corinne B.C. and Sharon R.R. *Understanding normal and clinical nutrition*. New York: West Publishing, 1987.
13. Willard. H.H.; et al. *Instrumental methods of analysis*, six ed., D. New York: Van Nostrand Company, 1981.
14. Sutarta. N. Thesis. Bogor: Institut Pertanian Bogor, 1996.
15. Ziegler. E.E., L.J.Filer and Jr. Editor. *Present knowledge in nutrition*, seventh ed. Washington, ILSI Press, 1996.
16. Faisal Baraas. *Mencegah serangan jantung dengan menekan kolesterol*. ed. 3. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama, 1996.
17. Kusmana. C., Karen S.L.L. and Edward D.J.. *Lipid lowering drug therapy*, Medical Progress. Hongkong, 1997
18. Colleti R.B.; et al. *Niacin treatment of hyper cholesterolemia in children*, in *Pediatrics*,p.78-82. Boston: University of Vermont College of Medicine, 1993.