

فاکتورهای پیش آگهی بالغین مبتلا به مننژیت حاد باکتریال

دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۸۰-۱۳۷۰

دکتر زهرا عبدی لیائی، دکتر مینو محرز، دکتر هومن حاج سیدجوادی
گروه بیماری‌های عفونی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: فاکتورهای پیش آگهی مختلف بیماری مننژیت که شامل، سطح هوشیاری، سن و جنس بیماران، مدت وجود علائم و عناصر مایع CSF می‌باشد. در بسیاری از کشورها مطالعه شده و با شناخت آن‌ها اقدامات مؤثری در درمان و مراقبت این بیماران انجام شده است. ما نیز بر آن شدیم به منظور تعیین این عوامل مؤثر بر پیش آگهی بیماران این بررسی را انجام دهیم.

مواد و روشها: جهت تعیین همبستگی بین عوارض عصبی مننژیت حاد باکتریال در بیماران بزرگسال و عناصر CSF، سطح هوشیاری، سن، جنس، مطالعه مقطعی (توصیفی تحلیلی) از ۱۳۱ بیمار دچار مننژیت حاد باکتریال طی سالهای ۷۰-۸۰ در بیمارستان‌های سینا، شریعتی و امام بررسی بعمل آمد.

یافته‌ها و نتیجه‌گیری: در این بررسی پنوموکوک فراوان‌ترین عامل ایجاد بیماری در کشت‌های مثبت⁺ کل موارد بود (۳۱ درصد) و مننگوکوک با ۱۸ درصد دومین عامل پاتوژن تشخیص داده شد، میکروبیهای گرم منفی اگر چه عامل مهمی در کل موارد بیماری نبودند (۱۰ درصد)، اما مرگ و میر این گروه بسیار بالا و حدود ۹۰ درصد بوده است. سن عامل مهمی در ایجاد مرگ و میر بود و در گروه‌های بالای ۵۰ سال این مسئله به وضوح به چشم می‌خورد و رابطه معنی داری بین سن و مرگ و میر وجود داشت ($p = 0/003$) اما جنس در ایجاد مرگ و میر نقشی نداشت. نکته مهم دیگر تأخیر زیاد بیماران در مراجعه به بیمارستان بود به طوری که تنها ۳۷ درصد بیماران در روز اول به بیمارستان مراجعه کرده بودند این تأخیر رابطه معنی داری با مرگ و میر بیماران داشته است. ($p < 0.001$) از دیگر موارد مهم در تعیین پیش آگهی سطح هوشیاری در هنگام مراجعه به بیمارستان بود، بنابراین ارتباط معنی داری بین سطح هوشیاری و میزان مرگ و میر مشاهده شد. ($p < 0.001$) و نکته آخر اینکه، اگر چه به نظر می‌رسد تعداد گلبول سفید در CSF و همچنین نسبت قند CSF به قند خون عامل مهمی در تعیین پیش آگهی می‌باشد، اما این نقش در مقایسه با سه عامل سن و مدت تأخیر قبل از شروع درمان و سطح هوشیاری کم‌رنگ می‌باشد. ($p = 0.04$) ($p = 0.016$) در این مطالعه رابطه معنی داری بین دیگر عناصر CSF و پیش آگهی مشاهده نشد.

کلمات کلیدی: مننژیت حاد باکتریال، فاکتورهای پیش آگهی، عناصر CSF

مقدمه

امروزه حدود ۶۰ سال از کشف آنتی بیوتیک ها می گذرد و آنتی بیوتیک ها در این مدت جان عده زیادی از بیماران را از خطر مرگ رها کرده اند ولی با وجود فراوانی نسل های جدید آنتی بیوتیک ها تعدادی از بیماری ها هنوز میزان مرگ و میر بالایی دارند که این موضوع اهمیت کلیدی تعیین عوامل پیش آگهی کننده در عاقبت همه بیماری ها و بویژه این بیماری را نشان می دهد.

یکی از این بیماری ها، مننژیت حاد باکتریال می باشد که یکی از بیماری های خطرناک عفونی به حساب می آید که مرگ و میر و عوارض خطرناکی دارد (۲۰۱) جهت کاهش این عوارض و مرگ و میر، شناسایی فاکتورهای مختلف پیش آگهی می تواند کمک کننده باشد.

فاکتورهای پیش آگهی مختلف این بیماری که شامل، سطح هوشیاری، سن و جنس بیماران، مدت وجود علائم و عناصر مایع CSF می باشد. در بسیاری از کشورها مطالعه شده و با شناخت آن ها اقدامات مؤثری در درمان و مراقبت این بیماران انجام شده است. (۳)

لذا به دلیل اینکه این بررسی و مطالعه در بیماران بزرگسال ما تا کنون انجام نشده، بر آن شدیم ما نیز به منظور تعیین این عوامل مؤثر بر پیش آگهی بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی (ره) شریعتی و سینا طی ده سال گذشته این بررسی را انجام دهیم.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت مقطعی - از نوع توصیفی تحلیلی طی ده سال (۱۳۸۰-۱۳۷۰) در سه بیمارستان بزرگ دانشگاهی - بیمارستان امام، بیمارستان شریعتی و بیمارستان سینا انجام شده و تعداد ۲۵۷ پرونده مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته و اطلاعات مورد نظر استخراج شده است.

در این مطالعه فقط بیمارانی با تظاهرات حاد (کمتر از ۷ روز) و مثبت باکتریال اثبات شده (definite) و با احتمالی (probable) وارد مطالعه شده اند.

معیار ورود بیماران شامل ۳ شرط زیر بود:

۱- ابتلا به مننژیت حاد باکتریال

۲- شروع بیماری کمتر از ۷ روز

۳- سن بالای ۱۴ سال

دلایل مورد پذیرش جهت اثبات و احتمال مننژیت حاد باکتریال نیز شامل علائم کلاسیک بالینی مطرح کننده مننژیت (تب، سردرد و استفراغ) (۱) با اضافه یکی از موارد ذیل بود:

- وجود باکتری در اسمیر مایع مغزی نخاعی (CSF)

- مثبت شدن کشت CSF

- کشت خون مثبت همراه با علائم بالینی

- تغییرات CSF به طوری که تعداد شمارش گلبول های سفید بالای ۲۰۰۰ با ۶۰ درصد نوتروفیل (PMN) بوده و قند کمتر از ۴۰ mg/dl باشد.

- سطح هوشیاری بیماران نیز طبق معیار گلاسکو به سه دسته هوشیار ($GCS > 12$)، اغتساش شمعور ($5 < GCS < 12$)، اغمای کامل ($GCS < 5$) تقسیم بندی شدند.

از تعداد ۲۵۷ پرونده که با عنوان مننژیت تحت بررسی قرار گرفتند تعداد ۱۳۱ بیمار شرایط ورود به مطالعه را حائز بودند.

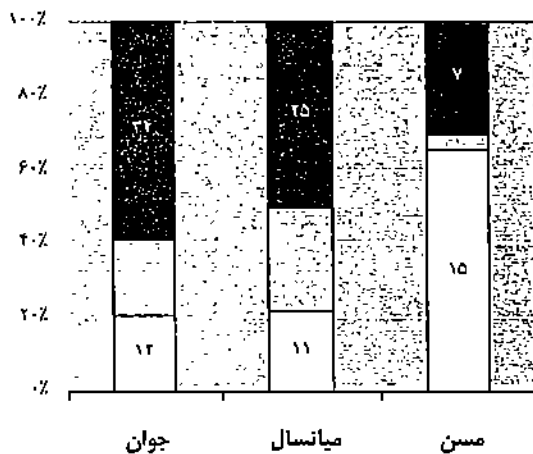
بنابراین با مراجعه به پرونده بیماران مننژیت حاد باکتریال اطلاعات مورد نیاز پیش آگهی که شامل مشخصات دموگرافیک، تظاهرات بالینی اولیه، فاصله زمانی شروع بیماری تا مراجعه به بیمارستان و تغییرات مایع CSF. از نظر ۴ فاکتور اصلی (تعداد گلبول های سفید، پروتئین، قند، نسبت قند CSF به قند خون) استخراج گردید، سپس هر کدام از این فاکتورها با عوارض بیماری (شکل های عصبی و مرگ و میر) مقایسه شد.

جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS استفاده شد و جهت بررسی وجود رابطه بین متغیرهای کمی با عاقبت بیماری روش آماری رگرسیون لجستیک کمک گرفته شده است و جهت بررسی رابطه بین متغیرهای اسمی با عاقبت بیماری از روش کاری مربع (χ^2) کمک گرفته شده است.

جدول شماره ۱- درصد عوارض و مرگ و میر

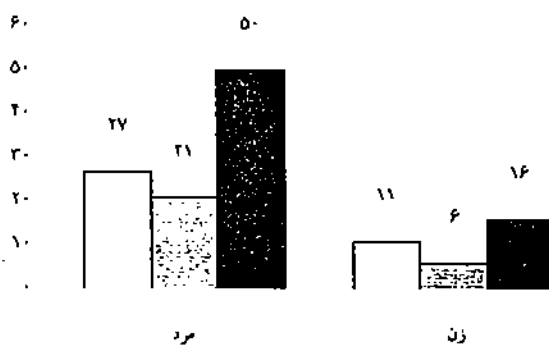
درصد	درصد	درصد	شیوع	Valid	تجمعی
۴۴/۳	۴۴/۳	۴۴/۳	۵۸	۴۴/۳	جوان <۲۵
۳۸/۲	۳۸/۲	۳۸/۲	۵۰	۳۸/۲	میانسال ۲۵-۵۰
۱۰۰	۱۷/۶	۱۷/۶	۲۳	۱۷/۶	مسن >۵۰
	۱۰۰	۱۰۰	۱۳۱	۱۰۰	جمع

■ بهبود □ عارضه □ مرگ



نمودار شماره ۱- فراوانی بیماری بر حسب سن

■ بهبود □ عارضه □ مرگ



نمودار شماره ۲- رابطه بین جنس و عوارض مننژیت

یافته ها

سن

در این مطالعه کمترین سن ۱۴ سال و مسن ترین بیمار ۸۲ سال بود و میانگین سن ابتلا ۳۳ سالگی بود. درصد فراوانی بیماران در هر گروه سنی در جداول شماره ۱ مشاهده می‌شود. بیشترین تعداد مبتلایان در گروه سنی جوانان بوده و کمترین تعداد در گروه سنی کهنسالان است.

اما اگر میزان مرگ و میر و عوارض حاصل از بیماری را در گروههای سنی مشاهده نمایم (نمودار شماره ۱) بیماری در افراد مسن با مرگ و میر بیشتری همراه می باشد ($p < 0.0006$).

جنس

در این مطالعه ۹۸ مرد (۷۵ درصد) و ۳۳ زن (۲۵ درصد)، وجود دارد که این نسبت تقریباً ۳ به ۱ می‌باشد. نمودار ۲ رابطه جنس و عوارض را نشان می‌دهد.

سطح هوشیاری

فراوانی و مقایسه سطح هوشیاری و عارضه هر یک از گروه‌ها در جدول شماره ۲ و نمودار ۳ مشاهده می‌شود. همانطور که ملاحظه می‌شود میزان عوارض با سطح هوشیاری رابطه روشنی دارد و میزان مرگ و میر در گروه اغمای کامل بسیار بیش از سایر گروه‌ها می‌باشد. ($p < 0.001$)

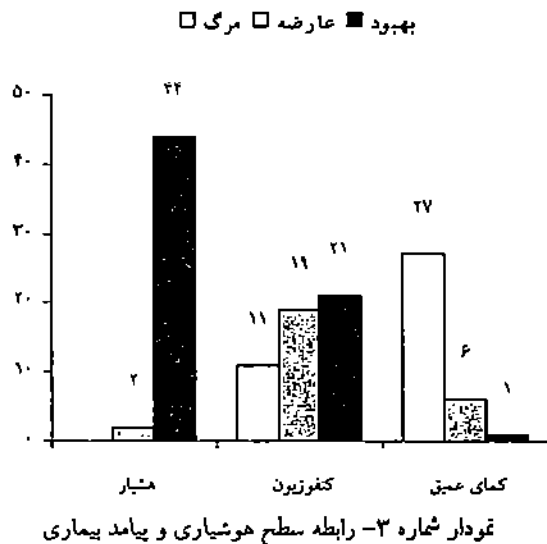
نوع باکتری

در این مطالعه فراوان ترین عوامل ایجاد کننده بیماری ابتدا پنوموکوک و سپس مننگوکوک بود ولی عفونت با گرم منفی ها مرگ و میر بالایی داشته است که این میزان در جدول شماره ۳ و نمودار شماره ۴ مشاهده می‌شود.

مدت زمان وجود علائم قبل از درمان

در این بررسی از ۱۳۱ بیمار وارد مطالعه شده تن‌ها ۲۷ درصد در روز اول بیماری به بیمارستان مراجعه کرده اند، و مجموع این رقم در روز دوم به حدود ۶۰ درصد می‌رسد. همانطور که ملاحظه می‌شود، با تأخیر درمان، میزان مرگ و میر بالا می‌رود ($p < 0.0001$)

در مقابل ۲۵ درصد)، که از نظر آماری معنی دار بوده است.
($p = 0.04$)



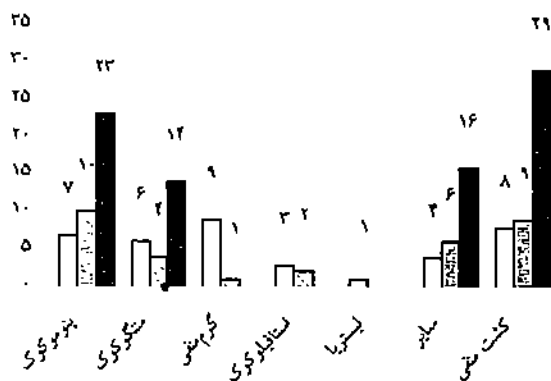
جدول شماره ۲- سطح هوشیاری

شیوع	درصد	درصد	درصد	Valid	تجمعی
هوشیار	۴۶	۳۵/۱	۳۵/۱	۳۵/۱	۳۵/۱
اغتشاش	۵۱	۳۸/۹	۳۸/۹	۷۴	۷۴
شعور	۳۴	۲۶	۲۶	۱۰۰	۱۰۰
کمای عمیق	۱۳۱	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
جمع					

جدول شماره ۴- شیوع فراوانی باکتری‌ها

باکتری	فراوانی	درصد
پنوموکوک	۴۰	۳۰/۵
متنگوکوک	۲۴	۱۸/۳
گرم منفی‌ها	۱۰	۷/۶
استافیلوکوک	۵	۳/۸
لیستریا	۱	۰/۷
سایر باکتری‌ها	۶	۴/۶
کشت منفی	۴۶	۳۵/۱
جمع	۱۳۱	۱۰۰

بهبود ■ عارضه □ مرگ □



بحث

منزیت حاد باکتریال یکی از بیماری‌های کشنده در تمام مناطق جهان محسوب می‌شود که علیرغم پیشرفت‌های پزشکی در جهان هنوز از عوارض بالا و غیر قابل قبولی برخوردار است (۱).

این بیماری در ۳۰ درصد موارد منجر به مرگ شده و در ۲۰ درصد موارد عوارض عصبی به جا می‌گذارد (۱).

عناصر مایع CSF

جهت این بررسی ۴ فاکتور را بعنوان فاکتورهای اصلی مایع CSF در نظر گرفته شد (پروتئین، قند، تعداد WBC و نسبت قند CSF به قند سرم) و رابطه بین این فاکتورها و عوارض عصبی و مرگ و میر بررسی گردید. که در این بررسی میزان پروتئین مایع CSF با مرگ و میر رابطه ای وجود نداشت ($p = ۰/۱۶۳$) ولی افزایش تعداد WBC در پیش آگهی منتهی اثر حفاظتی داشته، بطوریکه میانگین تعداد WBC در بیماران زنده مانده در حدود ۲۰۰۰ و میانگین تعداد WBC در بیماران فوت شده در حدود ۸۵۰ عدد در ml بود.
($p = ۰/۰۱۶$)

در مورد میزان قند و پیش آگهی بیماری، میانگین قند در مایع CSF بیماران فوت شده ۲۳/۵ mg/dl و برای بیماران زنده ۲۹ mg/dl بود ($p = 0.084$) ولی در بررسی نسبت قند CSF به قند خون در بیمارانی که فوت کرده اند این نسبت پائین تر از نسبت بیمارانی است که زنده مانده اند (۱۸ درصد

در این مورد Schuttecm و همکاران (۷) اشاره کرد اند که بیماران با GCS بالای ۱۲ پیش آگهی خوب و با GCS پائین تر از ۸ پیش آگهی بدی دارند و در مطالعه Rasmussen و همکاران هر گونه تغییر در سطح هوشیاری را به معنی یک فاکتور خطر مهم در افزایش مرگ و میر به حساب آورده اند. (۱۰) و در نهایت به نظر می‌رسد که پیش آگهی در منتزیت حاد باکتریال با GCS مطابقت دارد (۱۱). جهت استفاده کاربردی از این مسئله می‌توان پیشنهاد کرد که بیماران دچار کاهش سطح هوشیاری و یا کما کامل باید در بخش‌های مراقبت ویژه بستری شوند و پزشکان در مورد این تغییرات سطح هوشیاری باید دقت لازم را بعمل آورند.

در مورد بررسی نوع باکتری عامل منتزیت، در این مطالعه شایع ترین پاتوژن مسئول پنوموکوک (۳۱ درصد) و به دنبال آن مننگوکوک (۱۸ درصد) عامل ایجاد کننده بیماری بود که شباهت زیاد به عوامل ایجاد کننده در اکثر مطالعات انجام شده در کشورهای دیگر جهان داشت (۶-۴، ۱).

در ۴۵ درصد موارد کشت‌های CSF ما منفی گزارش شده حال آنکه این عدد در کشورهای پیشرفته بسیار کمتر از این عدد و در حدود ۲۵ درصد است (۹) که شاید به دلیل استفاده وسیع از آنتی بیوتیک‌ها و یا گرفتن نمونه CSF بعد از تجویز آنتی بیوتیک نسبت داده شود.

نکته دیگر میزان مرگ و میر بالای بیماران دچار عفونت با باسیل‌های گرم منفی در این مطالعه می‌باشد.

درحالی که میزان مرگ و میر با این میکروب‌ها در جوامع غربی در حدود ۲۵ درصد می‌باشد (۴) ولی در مطالعه صورت گرفته ما این عدد نزدیک به صد درصد می‌باشد.

مسئله بعدی عدم گزارش لیستریا (*L. monocytogenes*) در آزمایشگاه‌های ما است. به طوری که در کل مطالعه تنها یک مورد آنهم در اسمیر این باکتری گزارش شده، حال آنکه شیوع این باکتری در منتزیت بزرگسالان در حد ۱۰ الی ۱۲/۵ درصد کل موارد کشت مثبت است (۹، ۱۲) و با توجه به تفاوت نوع درمان بین این باکتری و سایر باکتری‌های مولد منتزیت (۱) لازم است که یا از روش‌های کشت آنتی ژن در بیماران مشکوک استفاده شود و یا حداقل در بیماران مسن که

اکثر تحقیقات در زمینه منتزیت در برگیرنده تحقیقات در اطفال می‌باشد و تن‌ها مقالات معدودی به بررسی ویژگی این بیماری در بزرگسالان پرداخته است. چندین فاکتور مهم در پیش آگهی این بیماری اهمیت دارند. از جمله سن، سطح هوشیاری، شروع اولین دوز درمانی و میزان بعضی از عناصر مایع CSF (۴-۶).

در این مطالعه سن فاکتور مهمی در ایجاد عوارض در منتزیت حاد باکتریال بود. به طوری که ما بیشترین مرگ و میر و عوارض را در دو طرف طیف سنی مشاهده کردیم. (۱۴) سالگی و افراد مسن) که این نتیجه شباهت زیادی به مطالعه Marien L. Durand و همکاران (۴) و Housoglus (۵) و همکاران و مطالعه Tanglm و همکاران (۶) در تایوان دارد ولی در مطالعه Schuttecm و همکاران (۷) اشاره شده که سن هیچ اثر واضحی بر روی پیش آگهی و Out Come بیماری ندارد که بر خلاف یافته‌های این مطالعه می‌باشد.

فاکتورهای بعدی مورد بررسی، تأثیر جنس بر Out Come بیماری بود که در این مطالعه با وجودیکه نسبت مرد به زن بیماران در حدود ۳ به ۱ بود ولی تأثیر بر Out Come بیماری نداشته و پیش آگهی بیماری در زنان و مردان یکسان بود ولی در مطالعه Brydis Sigurdardottir (۹) توزیع جنسی بیماران با مطالعه اخیر تفاوت دارد. (۴۵ درصد مرد و ۵۵ درصد زن)

فاکتورهای مورد مطالعه بعدی ارتباط سطح هوشیاری بیماران با پیش آگهی بیماری بود که در این بررسی سطح هوشیاری عامل مهمی در تعیین پیش آگهی بیماری بود، علت این امر را به چند عامل می‌توان نسبت داد. اول آنکه تغییر سطح هوشیاری به دلیل تخریب و یا تحت فشار قرار گرفتن ساقه مغز صورت می‌گیرد که حاوی عناصر آناتومیکی مهمی جهت حفظ بقای انسان است. (۱) دوم آنکه این امر به علت کاهش دسترسی سلولهای مغزی به گلوکز که در جریان منتزیت باکتریال اتفاق می‌افتد رخ می‌دهد و سوم آنکه ترشح سایتوکین‌ها در جریان منتزیت باکتریال ایجاد آسیب به سلولهای عصبی کرده و در نهایت وقوع انفارکتوس‌های مغزی باعث نرسیدن میزان کافی خون به سیستم عصبی می‌تواند در کاهش سطح هوشیاری مؤثر باشد (۱).

به علاوه در این بررسی شاهدهی مبنی بر اثر داشتن میزان پروتئین در عوارض نیاقتیم که در مطالعات دیگر نیز چنین بوده است (۴).

نتیجه‌گیری نهایی اینکه بیماران بدحال و دچار اغمای کامل باید در بخش مراقبت‌های ویژه تحت درمان قرار بگیرند و با توجه به تأثیر مستقیم پیش آگهی با مدت زمانی که بیمار قبل از شروع درمان مناسب با بیماری سر می‌کند، لازم است که پزشکان در صورت نیاز به ارجاع بیماران پس از گرفتن کشتهای مناسب از آنتی بیوتیک‌های در دسترس قبل از ارجاع بیماران استفاده مناسب را بنمایند.

نکته آخر اهمیت نقش استروئیدها در کاهش عوارض و مرگ و میر ناشی از مننژیت حاد باکتریال می‌باشد. در کودکان مبتلا به مننژیت حاد باکتریال استروئیدها نقش قابل توجهی در کاهش عوارض ناشی از این بیماری داشته است (۱)، ولی اثر آن در بیماران بزرگسال هنوز به اثبات نرسیده و تا انجام مطالعات تجویز آن توصیه نشده است. در این مطالعه نیز بررسی صورت نگرفته است و امید است برای این موضوع نیز بتوان مطالعاتی انجام داد و اثر بخشی آن را بررسی کرد.

ضمناً باید یادآوری شود که این بررسی در بیمارستانهای ارجاعی دانشگاهی انجام شده است که شاید تأثیر زیادی بر روی نتیجه نهایی بیماران ما داشته باشد که باید در نظر گرفته شود.

شیوع این باکتری در آن‌ها زیاد است (۹) با داروهای مناسب این میکروب را نیز تحت پوشش دارویی قرار دهیم.

در این مطالعه، تنها ۳۰ درصد بیماران در روز آغاز بیماری به بیمارستان مراجعه کرده اند که این تأخیر در کشورهای پیشرفته نیز مشاهده می‌شود (۵ و ۱۲) و این تأخیر با افزایش مورتالیتت همراه بوده است (۱۲، ۵، ۱۳) به طوری که با تجویز پنی سیلین تزریقی در انگلستان توسط پزشکان عمومی در اولین معاینه و سپس ارجاع بیماران به بیمارستان موفق شده اند ده درصد از مورتالیتت بیماری را کم کنند (۳) پس لازم می‌باشد این توصیه را در کشور خود نیز بکار بندیم و با آگاهی دادن بیشتر به پزشکان عمومی و ارجاع سریع بیماران جهت درمان مناسب به بیمارستان این عارضه را کمتر کنیم.

اما از میان تمام المان‌های مایع CSF تن‌ها تعداد WBC و نسبت قند CSF به قند خون در پیش آگهی بیماری مؤثر بود به طوری که به ازای هر ۱۰۰۰ عدد افزایش در تعداد WBC میزان مورتالیتی ۱/۵ برابر کاهش یافت ولی در بعضی مقالات افزایش WBC به بیش از ۵۰۰۰ عدد در ml را در ایجاد عوارض مؤثر می‌دانند (۶).

نسبت قند CSF به قند خون نیز بیانگر این مسئله است که با افزایش این نسبت پیش آگهی بیماری بهبود می‌یابد، به طوری که شانس مورتالیتت به ازای هر ۱۰ درصد افزایش در این نسبت نصف می‌شود، شاید علت این مطلب احتیاج مبرم سلولهای مغزی به قند باشد، که این امر مورد تأیید مقالاتی (۵) و مخالف مقالاتی دیگر بوده است (۴، ۷).

منابع

1. TUNKEL AR, SCHELD W M ,Acute meningitis in :Mandl GL , Bennet JE , Dolin R . Principles and practice of infectious diseases Fifth edition .Churchill livingston, Philadelphia 2000 : 959-989.
2. Robert A. salata, Infections of the nervous system in : Andrcoli Thomas E. ,Carpenter Charles C. J. , Cecil essentials of medicine, 5th ed, W.B sounders' Philadelphia , 2001:771-781.
3. Maggs AF. management of acute bacterial meningitis, Lancet 96 ;347:536-537.
4. Durand M. L. ,Calder wood S.B., acute bacterial meningitis in adults- a review of 493 Episodes, The New England Journal of Medicine, 1993;328 :21-28.
5. Housoglus A. , acute. Bacterial meningitis in adults: analysis of 218 Episodes, Iranian Journal of medicine science, 1997 ; 166 (4) :231- 4.
6. Tang LM , chen ST , HSU wc, et al. Acute bacterial meningitis in adults: QJM (An Intenational journal of medicine) ,1999,92 (12) : 719-25.
7. Schulte CM. ; Van der meyden CH. , a prospective study ofGlasgow coma scale (GCS) , age, CSF Protein and glucose levels as prognostic indicators in 106 adults patient with meningitis, Journal of infection , 1998; 37 (2) : 112 - 5
8. Laguna del estal P. ; Salgado marques R. ,bacterial meningitis in adults ,Annual Medical -Internal 1996; 13 (11) : 520-6 [abstract].
9. Bryndis Sigurdardottir , acute bacterial meningitis in adults: a 20 year overview, archive of internal medicine 1997, 157: 425-430.
10. Rasmussen et al, a stiff back or neck increased the chance of survival., Age and Ageing ,1992; 21: 216 - 220.
11. Merkelbäch S. ; rohn S. ; kong J. , usefulness of bacterial meningitis , infection, 1999; 27 (4-5) : 239- 243.
12. Moller k. ; Larsen Fs. , using Sympathomimetic drugs in acute bacterial meningitis in adults, critical care medicine, 2000 ; 28 (4) : 1027-32.
13. Hussen AS. ; shafran SD bacterial meningitis in adults: 12 year review, Medicine (Balyimore) 2000 ; 79 (6) : 360-8