



ارزیابی باکتریولوژیک کشت‌های تراشه نوزادان انتوبه شده در NICU بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۵

با پیشرفت در مراقبت‌های دوران بارداری و نوزادی و شیوع بالای دیسترس تنفسی در نوزادان نارس که در اغلب موارد منجر به انتوباسیون داخل تراشه می‌شود، شیوع عفونت‌های وابسته به ونتیلاتور در حال افزایش است. تشخیص و درمان سریع و صحیح این عفونت‌ها از عوارض ریوی، هزینه‌ی ناشی از بستری طولانی و مصرف دارو و در نهایت مرگ و میر نوزادان می‌کاهد.

ارزیابی باکتریولوژیک کشت‌های تراشه نوزادان انتوبه شده در NICU بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۵

این مطالعه‌ی مقطعی از نوع توصیفی بوده و روش نمونه‌گیری آسان و مبتنی بر هدف است. جمعیت مورد مطالعه نوزادان انتوبه شده به علت دیسترس تنفسی، در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۵ بود. از این نوزادان کشت باکتریولوژیک لوله‌ی تراشه هنگام تعویض یا خروج آن به روش استریل انجام و آنتی‌بیوگرام تهیه گردید. همچنین نتایج کشت خون، تعداد لوله‌های انتوبه تعویض شده، مدت لوله‌گذاری و تعداد ساکشن کردن‌های لوله‌ها نیز یادداشت شد. بعد از گردآوری داده‌ها، پرسش‌نامه‌ها تکمیل و یافته‌ها از نظر آماری با نرم افزار SPSS و آزمون فیشر و مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

از میان ۱۰۰ نوزاد مورد مطالعه ۳۴ مورد کشت لوله‌ی تراشه‌ی مثبت وجود داشت. شایع‌ترین جرم‌های کشت شده به ترتیب استافیلوکوک کوآگولاز مثبت (۳۰٪)، استافیلوکوک کوآگولاز منفی (۲۳٪) و E.Coli (۲۳٪) بود. کشت خون در ۶ درصد این نوزادان مثبت بود. ۴۰ درصد نوزادانی که کشت مثبت داشتند ۱۰-۱۲ بار در روز ساکشن شده بودند. ۶۰ درصد نوزادان کشت مثبت ۳-۵ روز انتوبه بودند و ۵۰ درصد نوزادان کشت مثبت ۳-۵ مرتبه تعویض لوله در مدت بستری داشتند.

با ساکشن کردن‌های استریل و مکرر و کاهش دادن مدت لوله‌گذاری و تعداد تعویض لوله‌ها، کلونیزاسیون ارگانیزم‌ها در تراشه کاسته می‌شود.

Newborn, Intubation, Tracheal culture, Suctioning

مقدمه

هدف

مواد و روش‌ها

نتایج

نتیجه‌گیری

واژه‌های کلیدی

فاطمه امید

متخصص اطفال، استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

کاتیا شایان

متخصص اطفال، استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

فریا تبریزیان نمینی

متخصص اطفال، استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

حامد توکلی

پزشک عمومی

نگارنده پاسخگو: دکتر فاطمه امید
آدرس: مشهد، بزرگراه فجر، بیمارستان ۲۲ بهمن

تلفن: ۰۹۱۵۳۱۷۰۹۵۰

نمابر: ۰۵۱۱-۲۵۷۳۵۰۰

پست الکترونیک:

drfomid@yahoo.com

تاریخ وصول: ۱۳۸۸/۹/۱۲

تاریخ تایید: ۱۳۸۸/۱۲/۱۲

مقدمه

دوره‌ی نوزادی یکی از اصلی‌ترین مراحل زندگی است. در این دوره، نوزاد در برابر عفونت‌ها بسیار حساس و آسیب‌پذیر می‌باشد و عفونت‌ها از علل شایع بیماری و مرگ و میر دوره‌ی نوزادی به حساب می‌آیند.

حدود ۱۰ درصد نوزادان در طی ماه اول زندگی دچار عفونت می‌شوند. علت آن کمبود یک یا چند عامل ایمنولوژیک در بدن آن‌ها است. از طرف دیگر با پیشرفت در مراقبت‌های نوزادی مدت زمان اقامت در بیمارستان به خصوص برای نوزادان نارس افزایش یافته و اغلب نیازمند دسترسی طولانی مدت وریدی، انتوباسیون داخل تراشه و یا سایر روش‌های تهاجمی بوده که به عنوان راه ورود عفونت عمل می‌کند (۱).

مکانیسم پنومونی وابسته به ونتیلاتور را به دو قسمت می‌توان تقسیم کرد: اول اسپیراسیون باکتری‌های کلونیزه شده در معده و حلق، دوم تنفس آئروسول‌های آلوده. اسپیراسیون مسئول موارد اندمیک پنومونی است ولی تنفس مواد آلوده بیشتر به علت شیوع منابع عمومی عفونت است. عوامل زیادی موجب تسهیل کلونیزه شدن راه‌های هوایی فوقانی و حلق توسط باکتری‌ها می‌شود. چسبیدن باکتری‌های گرم منفی به سلول‌های مخاطی افراد، شدیداً موجب تغییر میزان و مشخصات ترشحات تنفسی بیمار می‌شود. عوامل مربوط به باکتری مثل وجود تاژک در پسودومونا هم موثر است. درمان ضد میکروبی با کاهش فلور طبیعی موجب دسترسی باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک می‌شود. باکتری‌ها از راه دست‌های آلوده‌ی مراقبین و وسایل آلوده آئروسول عفونی یا اسپیراسیون محتوای معده ممکن است به حلق راه یابند (۲).

روند تشخیص از یک روش ساده‌ی قابل انجام تا روش‌های سخت و پیچیده متفاوت است. نیاز به برونکوسکوپی باید در بیماران مدنظر قرار گیرد. هنگامی که برونکوسکوپی قابل انجام نیست کشت ترشحات تراشه به نظر بهترین راه تشخیصی می‌رسد. درمان‌های حمایتی با اکسیژن، تغذیه، محافظت پوست و خودداری از مداخلات پزشکی پرعارضه در تمام بیماران

لازم است (۳). در همین راستا برآن شدیم تا در طی یک مطالعه‌ی تجربی به ارزیابی باکتریولوژیک کشت‌های تراشه‌ی نوزادان انتوبه شده در واحد مراقبت ویژه نوزادان بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد در طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۶ بپردازیم.

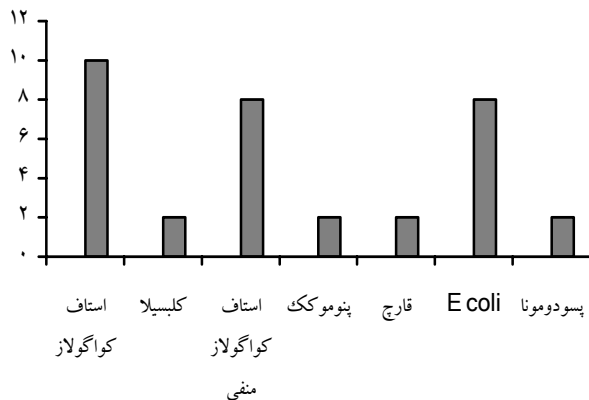
روش کار

این مطالعه Cross-sectional بوده و بر روی ۱۰۰ نوزاد که در طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۵ در بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد به دلیل دیسترس تنفسی در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان بستری و انتوبه شده‌اند انجام شده است.

روش نمونه‌گیری ساده و مبتنی بر هدف بوده و در زمان تعویض یا خارج کردن لوله‌ی انتوبه حدود ۴-۳ سانتی‌متر انتهایی لوله که معمولاً در ناحیه‌ی تراشه قرار داشته توسط قیچی استریل بریده شده و در لوله‌ی آزمایشگاهی استریل جهت کشت فرستاده می‌شد. محیط کشت استفاده شده Agar Blood و EmB بود و بعد از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت جواب کشت خوانده می‌شد. موارد کشت مثبت برای آنتی‌بیوگرام به محیط Muler Hinton منتقل می‌شد. تعداد کلنی بیش از 10^5 باکتری مثبت تلقی می‌شد. به دلیل کمبود امکانات از محیط کشت بی‌هوازی، ویرولوژی و کشت‌های خاص استفاده نکردیم. لوله‌های انتوبه از جنس PVC و با دستکش استریل گذاشته می‌شد. ساکشن کردن لوله‌ی تراشه نیز توسط سوندهای چند لایه‌ی محافظت شده و پوشش دار که قسمت داخلی آن‌ها با ترشحات دهان و حلق تماس ندارند، با دستکش استریل انجام می‌گرفت.

در تمامی موارد کشت خون هم‌زمان نیز انجام شد. جنس نوزاد، سن حاملگی، نوع زایمان، موارد احیا در زایشگاه و سن هنگام انتوباسیون، تعداد لوله گذاری‌ها، طول مدت لوله گذاری، تعداد ساکشن کردن‌ها در مورد همه‌ی نوزادان ثبت گردید. حساسیت و مقاومت آنتی‌بیوتیکی در موارد کشت مثبت نیز مشخص گردید. سپس اطلاعات مورد نظر بر اساس پرسش‌نامه استخراج گردید و داده‌ها بر اساس نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج



نمودار ۱- فراوانی موارد کشت مثبت در نوزادان بررسی شده با کشت تراشه

از میان ۶۶ نوزادی هم که کشت تراشه‌ی منفی داشتند ۲۴ درصد بالای ۵ مرتبه در روز، ۵۶ درصد بین ۳-۵ و ۲۰ درصد زیر ۳ مرتبه در روز تعویض لوله داشتند. بر اساس آزمون فیشر با $P < 0.05$ بین تعداد لوله‌گذاری‌ها و نتیجه‌ی کشت تراشه ارتباط وجود داشت و بر اساس ضریب همبستگی پیرسن، با افزایش تعداد تعویض لوله‌ها نتیجه‌ی کشت تراشه به مثبت بودن می‌گراید (جدول ۱).

از میان ۱۰۰ نوزاد مورد مطالعه (۴۲ دختر و ۵۸ پسر)، ۲۵ درصد نوزادان انتوبه ترم و ۷۵ درصد نارس بودند. ۹۲ درصد نوزادان در روز اول تولد انتوبه شده بودند و ۵۰ درصد آن‌ها سابقه‌ی احیاء در زایشگاه را داشتند. ۵۲ درصد زایمان‌ها طبیعی و ۴۸ درصد به طریق سزارین انجام شده بود. نتیجه‌ی کشت تراشه در ۳۴ نوزاد (یک سوم موارد) مثبت بود. کشت مثبت در نوزادان ترم در ۶ مورد و در نوزادان پره‌ترم در ۲۸ مورد دیده شد که مقایسه‌ی آماری اختلاف ترتیب شیوع: استاف اورئوس ۱۰ مورد، استاف کوآگولاز منفی ۸ مورد، E. coli ۸ مورد و بقیه یعنی کلبسیلا، پنوموکوک و پسودومونا و قارچ هر کدام ۲ مورد گزارش گردید (نمودار ۱). کشت خون در ۱۰ درصد نوزادان مثبت بود که از این میان ۲ مورد آن همراه با کشت تراشه مثبت بود. ارگانسیم‌ها به سفالوسپورین‌های نسل سوم حساسیت بیشتری نشان دادند. در مورد تعویض لوله‌های انتوبه نوزادان در موارد با کشت مثبت تراشه، ۴۲ درصد نوزادان بیش از ۵ مرتبه، ۵۲ درصد بین ۳-۵ مرتبه و ۶ درصد موارد زیر ۳ مرتبه در روز لوله‌های انتوبه عوض شده بودند.

جدول ۱: ارتباط تعداد لوله‌گذاری با نتیجه‌ی کشت تراشه

مجموع	تعداد لوله‌گذاری					نتیجه‌ی کشت
	۲<	۳-۵	۶-۸	۹-۱۲	۱۲>	
۳۴	۲	۱۸	۸	۲	۴	مثبت
٪۳۴	٪۵/۱	٪۱۸/۷	٪۶/۸	٪۲	٪۱/۴	
۶۶	۱۳	۳۷	۱۲	۴	۰	منفی
٪۶۶	٪۹/۹	٪۳۶/۳	٪۱۳/۲	٪۴	٪۲/۶	
۱۰۰	۱۵	۵۵	۲۰	۶	۴	مجموع
٪۱۰۰	٪۱۵	٪۵۵	٪۲۰	٪۶	٪۴	

۳ روز انتوبه بودند. بر اساس آزمون فیشر با $P < 0.05$ بین مدت انتوباسیون و نتیجه‌ی کشت تراشه با هم ارتباط معنی‌دار وجود دارد و بر اساس ضریب همبستگی پیرسن با افزایش مدت انتوباسیون نتیجه‌ی کشت تراشه به مثبت می‌گراید. (جدول ۲).

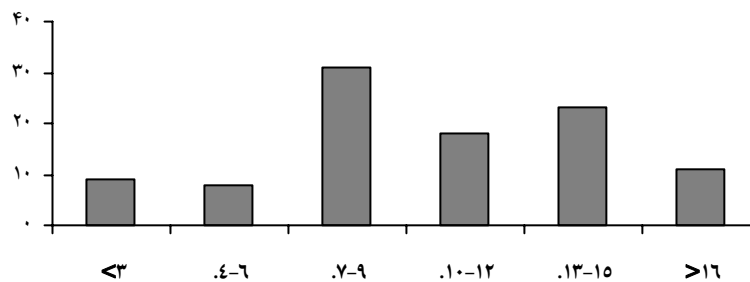
در مورد طول مدت انتوبه بودن نتایج زیر به دست آمد. از بین ۳۴ نوزادی که کشت تراشه‌ی مثبت داشتند ۳۰ درصد بالای ۵ روز و ۵۸ درصد بین ۳-۵ روز و ۱۲ درصد زیر ۳ روز انتوبه بوده‌اند. از میان ۶۶ نوزاد با کشت منفی تراشه، ۱۲ درصد حدود ۶-۸ روز، ۳۹ درصد بین ۳-۵ روز و ۴۹ درصد زیر

جدول ۲: ارتباط مدت لوله گذاری با کشت باکتریولوژیک تراشه

نتیجه‌ی کشت	تعداد لوله گذاری				مجموع
	<۲	۳-۵	۶-۸	>۹	
مثبت	۴	۲۰	۶	۴	۳۴
	%۱۲/۲	%۱۵/۶	%۴/۸	%۱/۴	%۳۴
منفی	۳۲	۲۶	۸	۰	۶۶
	%۲۳/۸	%۳۰/۴	%۹/۲	%۲/۶	%۶۶
مجموع	۳۶	۴۶	۱۴	۴	۱۰۰
	%۳۶	%۴۶	%۱۴	%۴	%۱۰۰

در طول مطالعه، ارتباط بین تعداد ساکشن کردن لوله و نتیجه‌ی کشت نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. در میان نوزادان کشت مثبت ۴۰ درصد بین ۱۰-۱۲ دفعه در روز، ۲۵ درصد بیش از این مقدار و ۳۵ درصد کمتر از این میزان در روز ساکشن شده بودند و از بین ۶۶ نوزاد با کشت منفی هم همین

مقادیر تقریباً صادق بود. بنا بر این بر اساس آزمون فیشر با $P < 0/05$ تعداد ساکشن کردن لوله‌ی انتوبه با نتیجه کشت تراشه ارتباط داشت و بر اساس ضریب همبستگی پیرسن، با افزایش تعداد ساکشن کردن لوله‌ی تراشه نتیجه‌ی کشت آن بیشتر به منفی شدن می‌گراید (نمودار ۲).



نمودار ۲: توزیع فراوانی تعداد ساکشن در روز

که توسط Pacifio و همکارانش انجام شد، مشخص گردید که بیشتر نوزادان خیلی کم وزن در ICU که وابستگی به اکسیژن پیدا کرده بودند در عرض ۷ روز اول تولد علائم پنومونی اوروپلازما اورولیتیکوم را در رادیوگرافی ریه نشان داده بودند (۴).

در مطالعه‌ی ما بین کشت مثبت تراشه و کشت مثبت خون ارتباطی به دست نیامد، حال آن که در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۹ توسط Hey و Lau در بیمارستان پرنس ماری در نیوکاسل انجام شد مشخص گردید که حساسیت کلی کشت‌های تراشه در پیش‌بینی نتایج کشت خون حدود ۸۰ درصد می‌باشد (۵). علت آن این است که در مطالعه‌ی ما کشت خون فقط در هنگام بستری گرفته شده بود در حالی که در

بحث و نتیجه‌گیری

اغلب عفونت‌های وابسته به درمان‌های کمک تنفسی چند میکروبی هستند و گرم مثبت‌ها و گرم منفی‌ها و بی‌هوازی‌ها را شامل می‌شود. باکتری‌های گرم منفی مثل پseudomonas، آنتروباکتر و کلبسیلا پاتوژن‌های اصلی بوده ولی استاف‌اورئوس و استرپ‌پنومونیه هم در بین علل عفونت اولیه بیمارستانی در حال افزایش می‌باشند. موراکسلا کاتارالیس هم یک پاتوژن اتفاقی است. بی‌هوازی‌ها علت ناشایعی بوده ولی نقش مهمی در عفونت‌های چند میکروبی و پنومونی اسپیراسیون دارند. کاندیدا هم گاهی جدا شده است ولی به ندرت عامل اولیه پنومونی می‌باشد (۲). در مطالعه‌ی ما شایع‌ترین عوامل استاف اورئوس، استاف کوکولاز منفی و E. coli بود. در مطالعه‌ای

و در ۵ روز دوم ۲ درصد و برای هر ۵ روز بعدی ۱ درصد شانس پنومونی افزایش می‌یابد. ابراهیم و همکارانش شیوع پنومونی را ۱۱/۵ درصد گزارش کرده‌اند که ۵۶ درصد آن زودرس یا زیر ۵ روز بوده است (۸).

در مطالعه‌ی ما رابطه‌ی بین تعداد ساکشن کردن‌های استریل لوله‌ی تراشه و کشت تراشه به این صورت بود که با افزایش تعداد ساکشن کردن نتیجه‌ی کشت تراشه بیشتر به سمت منفی شدن می‌گراید که به دلیل کاهش کلونیزاسیون باکتری‌ها در راه‌های هوایی می‌باشد. مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) در سال ۲۰۰۷ در مجله critical care آمریکا می‌گوید: کاهش تعداد میکروارگانیزم‌ها در دهان باعث کاهش ارگانیزم‌هایی که به ریه می‌رسد است بنا بر این تمیز کردن حفره‌ی دهان باعث کاهش خطر پنومونی وابسته به ونتیلاتور می‌شود. این عمل با تکرار ساکشن کردن دهان و ضدعفونی کردن و تمیز نگهداشتن ساکشن بعد از استفاده است (۹). در مطالعه‌ای که توسط Torres در سال ۱۹۹۵ و Moore در سال ۲۰۰۳ و در Zeitoun سال ۲۰۰۳ انجام گردیده است نشان داده شده است که انتوباسیون مکرر و تعداد روزهای ونتیلاسیون مکانیکی در ایجاد پنومونی وابسته به ونتیلاتور نقش داشته ولی بین ساکشن pen و close حفره‌ی دهانی فرقی در پیش‌گیری از پنومونی دیده نشده است (۱۰-۱۲).

در نهایت می‌توان نتیجه گرفت که کشت تراشه روشی برای تشخیص و درمان هرچه سریع‌تر ارگانیزم‌های کلونیزه شده در راه‌های هوایی نوزادان انتوبه می‌باشد. درمان زود هنگام با جلوگیری از تجمع ترشحات نیاز به تعویض مکرر لوله‌های تراشه را کاسته و همچنین طول مدت انتوباسیون و بستری نوزادان نیز کاهش می‌یابد. به علاوه با ساکشن کردن‌های منظم و استریل نیز می‌توان از میزان کلونیزاسیون باکتری‌ها در راه‌های هوایی کاست.

مطالعه‌ای که در نیوکاسل شده بود کشت‌های خون هم‌زمان باسپتیک شدن نوزادان گرفته شده بود که هم‌زمان با انتوباسیون آن‌ها بود. لوله‌های تراشه و دستگاه ونتیلاتور به سرعت توسط اوروفانکس خود بیمار آلوده می‌شوند. و تعویض مرتب این ابزارها موجب کاهش عفونت نمی‌شود. مجاری ونتیلاتور و مرطوب کننده‌ها نباید زودتر از ۴۸ ساعت تعویض شوند. حداکثر زمان مجاز استفاده از آن‌ها معلوم نمی‌باشد. باید مراقب بود که ترشحات جمع شده در ونتیلاتور به داخل لوله‌ی تراشه راه نیابد زیرا این مایعات به سرعت به انواع مختلف در مطالعه‌ی ما با افزایش تعداد تعویض لوله‌های تراشه نتیجه‌ی کشت آن‌ها به سمت مثبت بودن می‌گراید. همچنین با افزایش مدت انتوباسیون نتیجه‌ی کشت تراشه به سمت مثبت بودن گرایش داشت. در بررسی انجام شده توسط Carvalho در سال ۲۰۰۵ مشخص شد که با افزایش زمان بستری در بیمارستان و ارزیابی‌های سریال آسپیره تراشه برای بعضی از ارگانیزم‌ها مثل پسودومونا افزایش برای استاف اورئوس کاهش نشان می‌دهد (۶). در مطالعه‌ی دیگری که در سال ۲۰۰۶ توسط Brook صورت گرفت با افزایش زمان بستری بیماران شانس جداسازی ارگانیزم‌هایی مثل استاف اپیدرمیس و استرپ ویریدنس در کشت آسپیره تراشه‌ی نوزادان انتوبه افزایش و میزان E.Coli و بی‌هوازی‌ها کاهش داشت. حال آن‌که میزان استاف اورئوس و پسودومونا و کلبسیلا ثابت باقی مانده بود (۷).

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۹ توسط Hey صورت گرفت نتیجه‌ی این طور بود که تعداد متوسط روزهای انتوباسیون برای ۱۰ مورد کشت مثبت ۶/۶ روز و برای ۱۸ مورد کشت منفی ۳/۶ روز بود (۵).

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Steven و همکاران در سال ۲۰۰۶ صورت گرفت مشخص گردید که طول مدت انتوباسیون در ایجاد پنومونی وابسته به ونتیلاتور موثر است آن‌ها نتیجه گرفتند که در طی ۵ روز اول انتوباسیون ۳ درصد

کاربرد بالینی	یافته‌ی نوین
با ساکشن کردن‌های استریل و مکرر و کاهش دادن مدت لوله گذاری و تعداد تعویض لوله‌ها، کلونیزاسیون ارگانیزم‌ها در تراشه کاسته می‌شود.	در مطالعه‌ی ما شایع‌ترین عوامل استاف اورئوس، استاف کوآگولاز منفی و ایکولای بود.

References

1. Waldemar A, Richard J, Avroy A, Fanarof F, Assisted ventilation and complications of respiratory distress, In: Fanarof and Martin's Neonatal Perinatal medicine. 8th Edition. USA; mosby; 2006. P. 1118-19.
2. Chrls Huskins W, Donald A, Goldman N, Nosocomial infections. In: text book of pediatric infectious diseases. Fifth ed. , USA; saunders: 2004. P. 2899-901.
3. Larry J, Strausb A. Nosocomial respiratory infections. In: Textbook of pediatric infectious disease. Fifth ed. USA; Saunders: 2004.P. 2899-901.
4. Pacifio I, panero A and et: al ureaplasma urealyticum and pulmonary outcome in a neonatal intensive care population-pediatric infectious disease Journal; June 1997-16(6):579-86.
5. Lau YL, Hey E. pubmed indexed for medline: special care baby unit, princess mary maternity hospital, New castle-upon-Tyne, united kingdom. 2001 May; 22(3):20-2.
6. Carvalho CE, Berezin EN, Pistelli IP, Mímica L, Cardoso MR. Sequential microbiological monitoring of tracheal aspirates in intubated patients admitted to a pediatric intensive care unit, pediatrics J. 2005 81(1):29-33.
7. Brook I, Martin WJ. bacteriology of tracheal aspiration in NICU Journal of perinatology. 2006; 26(1):18-22.
8. Koenig SM, Truwit LM. Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention, Clinical Microbiology Reviews .2006; 19(4): 637-57.
9. Cason CL, Tyner T, Saunders S, BroomeL. Nurses' Implementation of Guidelines for Ventilator-Associated Pneumonia From the Centers for Disease Control and Prevention. American Journal of Critical Care. 2007; 16: 28-37.
10. Torres A, Gatell JM, Aznar E, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, et al. Re- intubation increases the risk of Nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation, Am J Respi crit care Med. 1995; 152(1): 137-41.
11. Moore T. suctioning techniques for the removal of respirarory secretions Nurs Stand. 2003; 18(9):47-53.
12. Zeitoun SS, De Barros AL, Diccini SA. prospective, randomized study of VAP in patients using closed vs open suction system. J clini Nurs. 2003; 12(4): 484-9.