

بررسی نتایج اعمال جراحی بر روی ناهنجاریهای مادرزادی قلب در کودکان بستری در

بیمارستان شهید رجائی طی سالهای ۱۳۷۵-۱۳۶۶

چکیده

با نگاهی به تاریخچه اعمال جراحی قلب، می‌توان دریافت که با گذشت زمان کیفیت و کمیت این اعمال رو به بهبود است. در این زمینه با بکارگیری (CPB) Cardiopulmonary bypass مرگ و میر بطور قابل توجهی کاهش یافته است. بعلاوه محدودیت اطلاعات موجود در این زمینه در کشور ایران، مطالعه‌ای با هدف جمع‌آوری اطلاعات در یکی از مهمترین مراکز جراحی قلب کودکان طراحی شد. در این مطالعه انواع اعمال جراحی قلب کودکان و مرگ و میر ناشی از آن طی مدت ۱۰ سال بررسی شد. این مطالعه به روش توصیفی - گذشته‌نگر و با مراجعه به اطلاعات موجود در پرونده بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه انجام شد. از حدود ۷۹۰۰ بیمار عمل شده طی مدت ۱۰ سال، ۱۵۰۰ بیمار بعنوان نمونه و بطور تصادفی انتخاب شدند. اطلاعات مربوط به نوع عمل جراحی و مرگ و میر آنها از طریق تکمیل پرسشنامه جمع‌آوری و با استفاده از روشهای آمار توصیفی مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت. محدوده سنی بیماران مورد مطالعه از یک روز تا ۱۸ سال متفاوت بود. از نظر شیوع جنسی، تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد. شصت درصد بیماران با استفاده از CPB و ۴۰٪ آنان بدون آن عمل شدند.

I دکتر اکبر شاه‌محمدی

II دکتر نورمحمد نوری

III دکتر علیرضا احمدی*

IV دکتر غلامعلی ملاصدقی

اعمال جراحی انجام شده شامل بستن مجرای سرخرگی بازمانده (Patent Ductus Arteriosus, PDA) (۲۲٪)، اصلاح کامل تترالوژی فالوت (TOF) (۱۶/۵٪)، ایجاد شنت سیستمیک به پولمونری (۱۲/۵٪)، بستن نقص دیواره بطنی (VSD) و نقص دیواره دهلیزی (ASD) (هر کدام ۸٪) و سایر ناهنجاریهای قلبی بود. مرگ و میر کلی بیماران در حدود ۵/۹٪ بود. با ملاحظه نتایج پژوهش مشخص می‌شود که تعداد اعمال جراحی مادرزادی قلب کودکان رو به افزایش است. بطوریکه در اواخر سالهای مورد مطالعه تعداد اعمال افزایشی معادل دو الی سه برابر سالهای مشابه داشته است. کیفیت اعمال جراحی قلب کودکان با گذشت زمان بهبود یافته است، بطوریکه اعمال جراحی پیچیده برای بیماران دچار ضایعات پیچیده مادرزادی قلبی از سال ۱۳۷۲ به بعد رو به افزایش است. مرگ و میر کودکانی که تحت اعمال جراحی قلب باز قرار گرفته‌اند با گذشت زمان، بهبود روشها و نیز افزایش تجربه تیم مراقبت کننده رو به کاهش است.

کلید واژه‌ها: ۱ - بیماریهای مادرزادی قلب ۲ - جراحی قلب ۳ - مرگ و میر

مقدمه

است از این میزان، ۶۴/۷٪ (۱۱ میلیون نفر) مربوط به بیماران کرونری، ۲۹/۴٪ (۵ میلیون نفر) مربوط به ضایعات دریچه‌ای و در حدود ۵/۸٪ (یک میلیون نفر) نیز شامل

بیماریهای قلبی عروقی یکی از مهمترین عوامل تهدید کننده سلامت جامعه بشری بشمار می‌روند. شیوع بیماریهای قلبی در آمریکا حدود ۱۷ میلیون بیمار در سال

(I) دانشیار و فوق تخصص بیماریهای قلب کودکان، بیمارستان شهیدرجائی، خیابان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(II) فوق تخصص بیماریهای قلب کودکان، بیمارستان شهیدرجائی، خیابان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(III) دستیار فوق تخصصی بیماریهای قلب کودکان، بیمارستان شهیدرجائی، خیابان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسؤول)

(IV) استادیار گروه بیهوشی، بیمارستان شهید رجائی، خیابان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

پرسشنامه جمع‌آوری گردید. تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از روشهای آماری توصیفی بصورت نسبت، میانگین، نمودار و جدول انجام پذیرفت.

نتایج

محدوده سنی بیماران مورد مطالعه از یک روزگی تا ۱۸ سالگی متفاوت بود. از نظر جنسی حدود ۵۰/۳٪ بیماران دختر و ۴۹/۷٪ آنان پسر بودند.

یافته‌های پژوهش نشان داد که جهت ۵۸٪ بیماران عمل شده از پمپ قلبی ریوی (CPB) استفاده شد. لازم بذکر است که از سال ۱۳۷۰ به بعد نسبت اعمال جراحی با استفاده از پمپ قلبی ریوی افزایش یافته است.

نتایج پژوهش در مورد انواع اعمال جراحی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. بر این اساس شایعترین عمل جراحی شامل بستن مجرای سرخرگی بازمانده (PDA, Patent Ductus Arteriosus) بود.

توزیع فراوانی اعمال جراحی بر حسب گروههای سنی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. میزان مرگ و میر بیماران جراحی شده در بخش مراقبتهای ویژه در حدود ۵/۹٪ بود.

نتایج نوع عمل جراحی در بیماران فوت شده در جدول شماره ۳ نمایش داده شده است.

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی انواع اعمال جراحی در بیماران

مورد مطالعه

نوع عمل	فراوانی	درصد فراوانی
*PDA	۳۲۵	۲۱/۶
**TF	۲۴۵	۱۶/۴
***ASD	۱۲۵	۸/۳
****VSD	۱۲۳	۸/۳
شانت	۱۹۰	۱۲/۶
سایر اعمال	۴۹۲	۳۲/۸
جمع کل	۱۵۰۰	۱۰۰

* Patent Ductus Arteriosus

** Tetralogy of Falot

*** Arterial Septal Defect

**** Ventricular Septal Defect

ناهنجاریهای قلبی مادرزادی است. از این تعداد، سالانه حدود یک میلیون بیمار نیاز به انجام آنژیوگرافی دارند و حدود ۵۰۰ هزار نفر نیز تحت عمل جراحی قلب قرار می‌گیرند. همچنین هر سال بیش از ۳ میلیون بیمار جهت بیماریهای قلبی به بیهوشی نیاز دارند(۱).

شیوع، ناهنجاریهای مادرزادی قلب حدود ۸-۶ در هزار تولد زنده است که بیش از نیمی از آنها طی سال اول عمر به عمل جراحی نیاز خواهند داشت(۲).

همچنین سالانه در دنیا حدود ۴۰۰ هزار و در آمریکا حدود ۲۵۰ هزار عمل جراحی قلب باز با استفاده از پمپ قلبی - عروقی (CPB, Cardiopulmonary By Bass) انجام می‌شود که حدود ۶٪ این موارد را کودکان تشکیل می‌دهند(۳).

طی سالهای اخیر مرگ و میر کودکان بعلت ناهنجاریهای قلبی مادرزادی از ۷/۲٪ به ۷/۷٪ افزایش پیدا نموده است که احتمالاً به دلیل افزایش اعمال جراحی قلب در سنین پایین می‌باشد(۴).

با توجه به اهمیت ناهنجاریهای قلبی مادرزادی در مرگ و میر کودکان و همچنین کمبود اطلاعات جامع در این زمینه، این پژوهش انواع اعمال جراحی قلب و عروق انجام شده بر روی کودکان و نیز میزان مرگ و میر ناشی از آن را در یکی از مرکز مهم جراحی قلب و عروق مورد بررسی قرار داده است.

روش بررسی

این پژوهش بروش توصیفی و گذشته‌نگر انجام شد. تعداد کل بیماران مورد مطالعه ۷۹۰۰ نفر بود که طی ۱۰ سال (فاصله سالهای ۱۳۶۶-۱۳۷۵) در بخش مراقبتهای ویژه کودکان بیمارستان قلب شهید رجایی بستری شده بودند. از این تعداد حدود ۱۵۰۰ بیمار بصورت تصادفی بعنوان نمونه انتخاب شدند.

اطلاعات مربوط به سن، جنس، نوع عمل جراحی، استفاده از پمپ قلبی ریوی و مرگ و میر بیماران از طریق تکمیل

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی انواع اعمال جراحی بر حسب گروههای سنی در افراد مورد مطالعه

سن (سال)	PDA	VSD	ASD	TF	شانت	اعمال دیگر
فراوانی	درصد فراوانی	درصد فراوانی	درصد فراوانی	درصد فراوانی	درصد فراوانی	درصد فراوانی
۰-۲	۳۹	۱۲	۷	۵/۵	۶	۱۰
۳-۶	۱۴۵	۴۴/۵	۲۸	۳۱	۲۱	۲۲
۷-۱۲	۱۳۱	۴۰/۵	۷۲	۵۸/۵	۸۵	۵۷
۱۳-۱۸	۱۰	۳	۶	۵	۱۳	۱۱
جمع	۳۲۵	۱۰۰	۱۲۳	۱۰۰	۱۲۵	۱۰۰

از پمپ قلبی ریوی (CPB) جهت عمل جراحی ۶۰٪ بیماران مورد استفاده شد. بیشتر اعمال جراحی قلب در مراکز پیشرفته دنیا جهت اصلاح کامل ناهنجاری قلبی مادرزادی صورت می‌گیرد و بهمین علت نیاز به استفاده از پمپ قلبی ریوی در بیشتر اعمال وجود دارد (۵).

در این مطالعه بستن PDA شایعترین عمل جراحی (۲۱/۶٪) انجام شده بود و در ۸۵٪ موارد در سنین ۱۲-۳ سالگی انجام شد. سن عمل جراحی بستن PDA در کشورهای پیشرفته در دوران شیرخوارگی می‌باشد. اکنون درمان جراحی تنها در موارد بسیار بزرگ PDA در سنین شیرخوارگی یا کودکی روش درمان انتخابی محسوب می‌گردد (۶).

جراحی بستن PDA از طریق توراوتومی (در حالیکه بیمار به پهلو خوابیده است) و در حالت بیهوشی کامل انجام می‌شود. این عمل مرگ و میر کمی دارد. اقامت بیمارستانی در مراکز پیشرفته حدود ۳ روز است و کودک پس از ۴-۳ هفته توان فعالیت کامل را باز می‌یابد.

با پیشرفت تکنیکهای جراحی بستن PDA از طریق توراسکوپ نیز حاصل شده است. در این روش با ایجاد سه بریدگی بطول سه سانتیمتر در قسمت جانبی قفسه سینه توراسکوپ وارد شده و چندین Clips بر روی PDA کار گذاشته می‌شود (۷).

در حال حاضر درمان انتخابی PDA بستن آن توسط Coil یا Device از راه کاتتریزاسیون است (۶). این روش را

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی انواع اعمال جراحی در بیماران فوت شده مورد مطالعه

نوع عمل	فراوانی	درصد فراوانی
شانت	۳۰	۳۰/۵
اصلاح TF*	۱۵	۱۸/۵
ترمیم VSD+PS*	۷	۷/۵
بستن VSD*	۶	۶
راستلی	۶	۶
اصلاح Critical ps	۵	۴/۵
سایر اعمال	۱۹	۲۵
جمع	۸۸	۱۰۰

* Tetralogy of Falot

* Ventricular Septal defect + Pulmonary Stenosis

بحث

بطور کلی در این بررسی بیشتر بیماران (۸۳٪ موارد) در سنین ۱۲-۳ سالگی بودند و تنها ۱۰٪ در سن شیرخوارگی قرار داشتند.

بنظر می‌رسد این توزیع سنی مربوط به نحوه انتخاب بیماران جهت عمل جراحی بخصوص با استفاده از پمپ قلبی ریوی باشد.

در کشورهای پیشرفته سن بیشتر بیماران در محدوده شیرخوارگی است. در حالیکه براساس نتایج این بررسی تنها عمل شانت (shunt) و بستن PDA در سنین شیرخوارگی انجام شده است. تفاوتی در نسبت جنسی بیماران مورد مطالعه وجود نداشت.

انجام شده بود. این عمل در بیماران سیانوزه (cyanotic) از طریق برقراری ارتباط بین سرخرگ سیستمیک به یکی از سرخرگهای ششی توسط لوله گورتکس (Gortex) صورت می‌گیرد تا اشباع اکسیژن گردش خون سیستمیک بیمار افزایش یابد. در مواردی که بیمار در دوره شیرخواری دچار حملات هیپوکسی (Spell) باشد و یا بعلت آناتومی قلب و سرخرگهای ششی امکان اصلاح در سنین بالاتر وجود نداشته باشد، عمل شانت انجام می‌شود.

عمل جراحی بستن نقص دیواره بطنی (Ventricular Septal Defect, VSD) ۸٪ موارد جراحی در این مطالعه را شامل می‌شد. سن عمل جراحی در بیش از نیمی از بیماران بین ۷-۱۲ سالگی بود. نقص دیواره بطنی (VSD) از شایعترین ناهنجاریهای قلبی مادرزادی است. کمتر بودن آمار عمل جراحی بستن VSD در این پژوهش (نسبت به سایر مطالعات مشابه) می‌تواند بعلت بسته شدن خودبخودی اغلب موارد VSD در سنین کمتر از دو سال باشد (۱۴). اندیکاسیون بستن VSD تنها در مواردی است که نارسایی قلب، نارسایی رشد، عفونت مکرر تنفسی، افزایش فشار ریوی و نارسایی دریاچه آئورت بصورت توام وجود داشته باشد (۶).

در مرکز مورد مطالعه، ترمیم VSD همراه هیپرتانسیون ریه معمولاً در دو مرحله انجام می‌شود؛ در ابتدا ایجاد تنگی بر روی سرخرگ ششی از طریق کارگذاری band صورت می‌گیرد، در مرحله بعد - بعد از طبیعی شدن فشار سرخرگ ششی - VSD بسته می‌شود و band از روی سرخرگ ششی برداشته می‌شود. لازم بذکر است که در کشورهای پیشرفته عمل جراحی بستن VSD در سنین کمتر از دو سالگی انجام می‌شود (۶، ۱۵).

همچنین در این بررسی، نقص دهلیزی (Atrial Septal Defect, ASD) ۸٪ بیماران را شامل می‌شد و سن عمل در ۶۸٪ موارد در محدوده ۷-۱۲ سالگی بود.

نقص دیواره دهلیزی باید در کودکی ترمیم شود. سن مناسب عمل جراحی در کشورهای پیشرفته حدود ۵-۴

می‌توان در همه کودکان با سن بیشتر از چند ماه که دارای PDA با قطر کمتر از ۶-۵ میلی‌متر باشند بکار بست. این روش طی مدت زمانی در حدود ۲-۱ ساعت و با استفاده از آرامبخش انجام می‌شود و بیمار روز بعد به فعالیت کامل خود برمی‌گردد.

کاتتر از راه شریان یا ورید فمورال وارد PDA می‌شود و Coil با یک حلقه در سمت شریان ریوی و ۳-۴ حلقه دیگر در آمپول PDA جاگذاری می‌شود. موفقیت این روش در حدود ۹۷٪ است (۸ و ۹). همچنین وسایل دیگر مانند Amplatzer برای بستن موارد PDA بزرگتر از ۶ میلی‌متر در شیرخواران استفاده شده است (۱۰).

لازم بذکر است که بستن PDA با Coil بتازگی در مرکز شهید رجایی آغاز شده است و نتایج آن طی مطالعات آتی منتشر خواهد شد.

عمل جراحی اصلاح کامل (TOF) Tetralogy Of Fallot حدود ۱۶/۵٪ موارد این مطالعه را شامل می‌شد و در حدود ۶۵٪ موارد آن در سنین ۷-۱۲ سالگی انجام شده بود. در مطالعه Gustafson و همچنین بررسی Touati و همکاران سن مناسب عمل جراحی TOF زیر یکسال توصیه شده است (۱۱ و ۱۲).

در مطالعات اخیر سن ترمیم کامل TOF در شیرخواران بدون علامت ۶-۳ ماهگی ذکر شده است (۶).

در مطالعه Hennein و همکاران در دانشگاه میشیگان ترمیم کامل در مورد ۳۰ نوزاد و بدون بروز هیچ مورد مرگ و میر بیمارستانی انجام شد. همچنین میزان بقای یکماهه، یکساله و پنج ساله در این مطالعه، به ترتیب ۱۰۰٪، ۹۳٪ و ۹۳٪ بود (۱۳). ترمیم زودرس TOF دو مزیت دارد، اول آنکه برگشت زودرس جریان خون ریه به حالت طبیعی به رشد و تکامل سیستم عروق ریه کمک می‌کند. دوم آنکه عدم دخالت بموقع در ترمیم تنگی خروجی بطن راست اثر منفی بر میزان بقای طولانی مدت بیماران دارد (۶).

عمل برقراری شانت در ۱۲/۶٪ بیماران این مطالعه انجام شده بود. این عمل در حدود ۲۲٪ بیماران در دوره شیرخواری و در ۷۴٪ موارد در محدوده ۲-۱۲ سالگی

علت مرگ و میر بیماران بعد از عمل ترمیم کامل TOF احتمالاً بدلیل شدت ناهنجاری قلبی و عوارض مربوط به هیپوکسی مزمن می‌باشد. در ایران بعلت تعدد مراکز درمانی طی سالهای اخیر آمار دقیقی از کل مرگ و میر ناهنجاریهای قلبی مادرزادی در دست نمی‌باشد و آمار ارائه شده در این مطالعه مربوط به بیماران جراحی شده طی مدت ۱۰ سال در این مرکز می‌باشد و براساس نتایج میزان مرگ و میر و همچنین نتایج مثبت اعمال جراحی با آمار جهانی مطابقت نسبی دارد.

امید است با افزایش امکانات جراحی و غیر جراحی جهت ترمیم ناهنجاریهای قلبی مادرزادی در کشور و همچنین با برنامه‌ریزی مناسب بمنظور ترمیم کامل ناهنجاریهای قلبی در سنین شیرخواری از میزان مرگ و میر این کودکان کاسته شود.

منابع

- 1- Mangano DT., and the Mc SPI research Group: perioperative assessment of the patient with cardiac disease. *Curr Opin Cardiol* 1995, 10: 530.
- 2- Benson DW., Changing profile of congenital heart disease. *Pediatrics* 1989, 83: 790.
- 3- Hill AG., Groom RC., Bechara F., et al., 1990 Pediatric Perfusion Survey II: expanded multivariate data analysis, proceeding of the American Academy of Cardiovascular perfusion 1991, 12: 96.
- 4- National Center for Health Statistics: Vital Statistics of the United States, 1989. Vol 2. Mortality, part A, Table 2-5 U.S. Department of Health and Human Services, pubphs Washington: U.S. Government printing office, 1993, 93-1101.
- 5- Chang AC., Hanley FL., Lock JE., et al., Management and outcome of low birth weight neonates with congenital heart disease. *J pediatr*, 1994, 124(3): 461-6.
- 6- Moss and Adams': Heart disease in infants, children and adolescent. Sixth edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, Vol 1, PP: 666, PP: 385, PP: 648, PP: 613.

سالگی است ولی در کشور ایران بعلت عدم مراجعه بیماران و مشکل بودن تشخیص بالینی، بیماران در سنین بالاتر مراجعه می‌نمایند و تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند. طی دو دهه اخیر ترمیم غیرجراحی ASD (قراردادن Amplatzer از طریق کاتتریزاسیون) پیشرفتهای زیادی داشته است (۶). در مطالعه Murphy و همکاران مشخص گردید تاخیر در جراحی (بعد از ۱۹-۱۳ سالگی) امکان آسیب به بیمار را افزایش می‌دهد (۱۱). در بررسی حاضر سایر اعمال جراحی مجموعاً در حدود ۳۲٪ موارد را تشکیل می‌دادند که بحث تک تک موارد آن در این مقاله امکانپذیر نمی‌باشد. از این میان جراحیهایی که از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند شامل جراحی فانتن، راستلی و زنینگ می‌باشند که حدود ۲/۵٪ بیماران مورد مطالعه را تشکیل می‌داد.

این اعمال از سال ۱۳۷۲ به بعد در این مرکز رو به افزایش بوده است. چند مورد محدود عمل جراحی جابجا نمودن سرخرگها (Arterial Switch) در بیماران مبتلا به جابجایی عروق بزرگ در این مرکز انجام شد؛ اینگونه اعمال بعلت محدودیت امکانات معمولاً انجام نمی‌شود.

با دقت در آمار سالیانه تعداد اعمال جراحی مشخص می‌شود که تعداد این اعمال از سال ۱۳۷۲ به بعد حدود ۲-۳ برابر افزایش پیدا کرده است و این امر بعلت بهبود امکانات بموازات افزایش تجربه تیم مراقبت کننده می‌باشد.

بطور کلی در کشور ایران بدلیل عدم مراجعه بموقع بیماران، فقدان آگاهی کافی والدین بیماران، طولانی بودن نوبت عمل جراحی، عدم وجود امکانات پیشرفته در اطاق عمل و بخش مراقبت ویژه و همچنین ناکافی بودن مهارت تیم پزشکی، عمل بیماران در سنین بالاتری انجام می‌شود. در این بررسی، میزان مرگ و میر زودرس بیمارستانی در بیماران عمل شده بطور متوسط حدود ۵/۹٪ (حدود ۲۰٪ در بیماران دارای شانت و ۱۸٪ در موارد ترمیم کامل (TOF) بود.

شانت برای بیمارانی انجام می‌شود که ناهنجاری قلبی آنها پیچیده و عموماً غیرقابل ترمیم می‌باشد. از اینرو بدیهی است که میزان مرگ و میر بیشتری در آنها انتظار می‌رود.

7- Laborde F., Follgiuet TA., Etienne PY., et al., Video-thoroscopic surgical interruption of patent ductus arteriosus. Routine experience in 332 pediatric cases. EUR J Cardiothorac Surg 1997, 11(6): 1052-1105.

8- Patel HT., Cao QL., Rhodes J., et al., Longterm outcome of transcatheter closure of small to large patent ductus arteriosus. Catheter cardiovasc interv, 1999, 47(4): 457-461.

9- Alwi M., Kang LM., Samion H., et al., Transcatheter occlusion of native persistent ductus arteriosus using conventional Gianturco coils. Am J Cardiol 1997, 79(10)1430=1432.

10- Masura J., Walsh KP., Thanopoulos B., et al., Catheter closure of moderate to large sized patent ductus arteriosus using the new Amplatzer duct occluder, immediate and short term results. J Am coil cardiol 1998, 31(4): 878-882.

11- Gustafson RA., Murray GF., Warden HE., et al., Early primary repair of tetralogy of fallot. Ann thorac surg 1988, 45(3): 235-41.

12- Touati GD., Vouhe PR., Amodeo A., et al., primary repair of tetralogy of fallot in infancy. J thorac Cardiovas surg 1990, 99(3): 396-402.

13- Hennien HA., Mosca RS., Ureclay G., et al., Intermediate results after complete repair of tetralogy of fallot in neonates. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995, 109: 332-342.

14- Meo DG., Guntheroth WG. Spontaneous closure of uncomplicated ventricular septal defect. Am J Cardiol 1987, 60(8): 674-678.

15- Parenzan L., Bianchi T., Crupi G., et al., Ventricular septal defect: indications for corrective surgery and results. In: Doyle EF et al., eds. Proceedings of the second world congress of pediatric cardiology. New York: springer verlag, 1986, 1: 84.

16- Murphy GJ., Gersh BJ., Mc Goon MO., et al., Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. N Engl J Med 1990, 323: 1645-1650.