

شیوع هپاتیت C در بیماران تالاسمی ماژور شهرستانهای سمنان، دامغان و گرمسار، سال ۱۳۸۱

دکتر محمد فرانش^۱، دکتر راهب قربانی^۲، دکتر محمد اسماعیل امین بیدختی^۱، دکتر پروانه وثوق^۴، دکتر مجتبی ملک^۳، دکتر محمدصادق یزدی^۱،
^۱ استادیار گروه کودکان، ^۲ استادیار گروه پزشکی اجتماعی، ^۳ استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، ^۴ استادیار گروه داخلی دانشگاه
علوم پزشکی ایران

مجله پزشکی هرمزگان سال دهم شماره اول بهار ۸۵ صفحات ۸۲-۷۷

چکیده

مقدمه: هپاتیت C مهم‌ترین بیماری کبدی در جهان است و شایع‌ترین علت هپاتیت C متعاقب دریافت خون می‌باشد. کودکان تالاسمیک که مکرراً خون دریافت می‌کنند، ریسک بالای عفونت HCV (Hepatitis C Virus) را دارند. لذا تشخیص و درمان به موقع این بیماران از مشکلات و عوارض بعدی در آنها خواهد کاست.
روش کار: در این مطالعه توصیفی از کلیه بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور شهرستانهای سمنان، دامغان و گرمسار (۶۳ نفر) در هفته بعد از آخرین تزریق، ۵ سی سی خون وریدی، گرفته شد و با رعایت زنجیره سرما به سازمان انتقال خون ارسال شد و به روش الیزا آنتی‌بادی علیه HCV بررسی گردید. در مرحله دوم تمام بیمارانی که Anti HCV آنها در مرحله اول مثبت گزارش شده بود، خونگیری مجدد شده و آزمایش الیزا تکرار شد و نتیجه مثبت در دو مرحله به عنوان ابتلا به هپاتیت C تلقی گردید. در مرحله سوم، نمونه‌های مثبت از نظر Anti HCV جهت تعیین RNA ویروس، آزمایش PCR انجام شد. سایر داده‌های مورد نیاز از پرونده بیماران استخراج گردید و نتایج بصورت توصیفی ارائه شد.

نتایج: میانگین سنی بیماران ۱۱/۸ با انحراف معیار ۴/۷ سال بوده است. ۳۹/۷٪ بیماران Anti HCV مثبت داشتند. همچنین ۶۰٪ آنها که Anti HCV مثبت داشتند، PCR مثبت نیز داشتند. ۳۱/۷٪ بیماران سابقه خانوادگی درجه یک ابتلا به تالاسمی ماژور داشتند که در ۵۰٪ آنها Anti HCV و PCR مثبت بود ولی در آنهایی که سابقه فامیلی ابتلا به تالاسمی ماژور نداشتند، ۳۴/۹٪ Anti HCV مثبت داشتند که ۳۳/۳٪ آنها PCR مثبت نیز داشتند.

نتیجه‌گیری: با توجه به شیوع بالای هپاتیت C در این بیماران، انجام آزمایشات تخصصی، پیگیری‌های مکرر و درمان به موقع این بیماران ضروری است. علاوه بر آن، پیشگیری از ابتلا به این عفونت در بیماران تالاسمی که خود با مشکلات فراوانی مواجه هستند، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: تالاسمی - هپاتیت C - اپیدمیولوژی

نویسنده مسئول:
دکتر محمد فرانش
گروه کودکان بیمارستان
امیرالمؤمنین (ع) دانشگاه علوم
پزشکی سمنان
سمنان - ایران
تلفن: +۹۸ ۲۳۱ ۴۴۴۱۴۲۰
فاکس: +۹۸ ۲۳۱ ۴۴۴۰۲۲۵
پست الکترونیکی:
Faranoush47@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۳/۸/۱۶ اصلاح نهایی: ۸۴/۶/۲۸ پذیرش مقاله: ۸۴/۸/۱۵

مقدمه:
انتقال خون نیاز دارند تا هماتوکریت آنها دست کم در حد ۳۰-۲۷٪ باقی بماند و به این ترتیب از افزایش اریتروپوئز جلوگیری شود. در صورتی که نیاز سالانه به انتقال خون (حجم گلبولهای قرمز به ازای هر

تالاسمی ماژور بیماری کم‌خونی ارثی است که بیماران مبتلا تا آخر عمر نیاز به تزریق خون دارند (۱). بسیاری از بیماران به درمان طولانی مدت و مکرر با

روش کار:

در این مطالعه از کلیه بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور شهرستان‌های سمنان، دامغان و گرمسار (۶۳ نفر) ۵ سی‌سی خون وریدی، دو هفته بعد از آخرین تزریق خون گرفته شد و با رعایت زنجیره سرد، به سازمان انتقال خون ارسال و سپس در آنجا به روش الیزا آنتی‌بادی علیه HCV بررسی گردیده است. در مرحله دوم تمام بیمارانی که Anti HCV آنها در مرحله اول مثبت گزارش شده بود، خونگیری مجدد شده و آزمایش الیزا تکرار و نتیجه مثبت در دو مرحله به عنوان ابتلا به هپاتیت C تلقی گردید. به طور همزمان با آزمایشات ALT، AST، ALK و سطح فریتین نیز تعیین گشت. در مرحله سوم، نمونه‌های مثبت از نظر Anti HCV جهت تعیین RNA ویروس، و PCR انجام شد. نمونه لازم جهت آزمایش Anti HCV، ALT، AST، ALK و فریتین سرمی و جهت انجام آزمایش لازم PCR پلاسمایی بوده است. سایر داده‌های مورد نیاز از پرونده بیماران در بیمارستانهای امیرالمؤمنین (ع) سمنان، امام گرمسار و رضایی دامغان استخراج گردید و داده‌ها با استفاده از روشهای توصیفی ارائه شد.

نتایج:

میانگین سنی بیماران ۱۱/۸ با انحراف معیار ۰/۷ سال بوده است. ۳۹/۷٪ بیماران Anti HCV مثبت بودند. همچنین ۶۰٪ آنهايي که Anti HCV مثبت داشتند، PCR مثبت نیز داشتند. ۶۰/۳٪ از بیماران مذکر و مابقی مؤنث بودند. ۴۴/۷٪ بیماران مرد و ۳۲٪ بیماران زن Anti HCV مثبت داشتند. ۳۱/۷٪ بیماران سابقه خانوادگی درجه یک ابتلا به تالاسمی ماژور داشتند که در ۵۰٪ آنها Anti HCV و PCR مثبت بود ولی در آنهایی که سابقه فامیلی ابتلا به تالاسمی ماژور نداشتند، ۳۴/۹٪ Anti HCV مثبت داشتند که در ۳۳/۳٪ آنها PCR مثبت نیز داشتند. در ۳۸/۳٪ آنهايي که فواصل تزریق خون تا چهار هفته داشتند و ۴۳/۷٪

کیلوگرم وزن بدن درسال) به میزان بیش از ۵۰٪ افزایش یابد یا بیشتر از ۲۴۰ سی‌سی به ازای هر کیلوگرم در سال باشد، باید اسپلنکتومی انجام شود. درمان مزمن با انتقال خون می‌تواند منجر به عفونتهای منتقل شونده از راه خون، آلوایمونیزاسیون، واکنش‌های تب‌زا و افزایش کشنده آهن شود (۲). انتقال عفونت‌های ویروسی به دنبال انتقال خون، یک عارضه جدی در بیمارانی است که به طور مزمن خون دریافت می‌کنند (۳). هپاتیت B، C، مالاریا، سفلیس، ویروس HIV، ویروس CMV از عواملی هستند که از طریق خون قابل انتقال هستند (۱). در حال حاضر شایع‌ترین هپاتیت در اثر تزریق خون، نوع C است (۶-۴) که دارای دوره کمون متغیری است (۴). به طوری که حدود ۹۰٪ هپاتیت‌های متعاقب تزریق خون را به خود اختصاص داده است (۲). در بیش از ۹۰٪ حاملین HCV (Hepatitis C Virus) ممکن است بیماری مزمن کبدی پیشرفت کند. سیروز، افزایش فشارخون و کارسینوم هپاتوسلولر در گروه قابل‌توجهی از افراد آلوده به HCV عارض می‌گردد (۷). در بیماران تالاسمیک به خاطر افزایش بار آهن و صدمات متعدد به کبد در اثر تزریق خون و هپاتیت ناشی از آن و ازدیاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن خطر سیروز در آنها را تشدید می‌کند (۸). سیروز خطر ابتلا به کارسینوم کبدی را افزایش می‌دهد (۱). با توجه به شیوع بالای تالاسمی ماژور در ایران و صعب‌العلاج بودن این بیماری که در طی آن بیماران نیازمند درمان‌های نگهدارنده طولانی مدت در طی دوران زندگی و تزریق مرتب خون می‌باشند و نیز با توجه به مزمن شدن بیماری و عوارضی که در طی درمان بیماران ایجاد می‌شود، به خصوص عوارض ناشی از ترانسفوزیون و بیماری‌های منتقله توسط آن، مانند HCV که در سالهای اخیر از مهم‌ترین مشکلات گریبان‌گیر بیماران تالاسمیک بوده است، پیگیری این بیماران در این منطقه را ضروری می‌سازد.

Anti HCV مثبت بود (جدول ۱). پنج بیماری که دارای سطح فریتین طبیعی بودند از بیمارانی بودند که اخیراً به بیماری مبتلا شده و کمتر از پانزده بار تزریق خون داشتند.

آنهایی که فواصل تزریق خون بیشتر از چهار هفته داشتند، Anti HCV مثبت بود (همه بیماران در هر نوبت ۱۵ cc/Kg خون دریافت می‌کنند). سطح فریتین خون در ۵۸ بیمار افزایش یافته بود که در ۴۱/۴٪ آنها

جدول شماره ۱- شیوع هیپاتیت C در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور شهرستان‌های سمنان، دامغان و گرمسار به تفکیک سن، جنس و... (سال ۱۳۸۱)

مشخصه	تعداد بیمار	درصد (+) Anti HCV	درصد (+) PCR از بین Anti HCV (+)
جنس	دختر	۲۵	۳۷/۵
	پسر	۳۸	۷۰/۶
سن (سال)	کمتر از ۵	۲	۰
	۵ و بالاتر	۶۱	۶۵/۲
فواصل تزریق خون	۴ هفته یا کمتر	۴۷	۵۵/۶
	بیشتر از ۴ هفته	۱۶	۷۱/۴
سن شروع تزریق خون	۲ سال و کمتر	۴۵	۴۶/۶
	بالاتر از ۲ سال	۱۸	۸۰
سابقه دریافت واکسن هیپاتیت	دارد	۵۹	۵۶/۵
	ندارد	۴	۱۰۰
سن شروع تزریق دسفرال	۵ سال و کمتر	۳۵	۴۳/۷
	بیشتر از ۵ سال	۲۸	۸۸/۸
سطح فریتین خون	افزایش یافته	۵۸	۶۲/۵
	* طبیعی	۵	۰

* محدوده طبیعی سطح فریتین خون ۱۵۰-۷ نانوگرم در میلی‌لیتر در نظر گرفته شده است.

جدول شماره ۲- شیوع هیپاتیت C در بیماران تالاسمی ماژور شهرستان‌های سمنان، دامغان و گرمسار بر حسب سطوح آنزیم‌ها (سال ۱۳۸۱)

مشخصه	تعداد نمونه	درصد (+) Anti HCV	درصد (+) PCR از بین Anti HCV (+)
ALK	افزایش یافته	۸	۱۰۰
	* طبیعی	۵۵	۵۶/۵
SGPT	افزایش یافته	۳۷	۷۰
	طبیعی	۲۶	۲۰
SGOT	افزایش یافته	۴۱	۶۵/۲
	طبیعی	۲۲	۰

* محدوده طبیعی (ALT (SGPT), AST (SGOT), ALK, 5-45 IU/L, IU/L 560-65 در نظر گرفته شده است.

آنزیم را داشته‌اند و ۹/۱٪ آنهایی که مقدار این آنزیم طبیعی بود، Anti HCV مثبت داشتند. همچنین ۳۷ نفر (۵۸/۷٪ بیماران) افزایش آنزیم SGPT داشتند. ۵۴/۱٪ آنهایی که افزایش آنزیم SGPT را داشته‌اند و ۱۹/۲٪

۸ نفر (۱۲/۷٪) از بیماران افزایش آنزیم ALK داشتند. ۲۵٪ آنهایی که افزایش این آنزیم را داشته‌اند و ۴۱/۸٪ آنهایی که مقدار این آنزیم طبیعی بود، Anti HCV مثبت داشتند. ۴۱ بیمار (۶۵/۱٪) افزایش آنزیم SGOT داشتند. ۵۶/۱٪ آنهایی که افزایش این

آنهايي که مقدار این آنزیم طبیعی بود، Anti HCV مثبت داشتند (جدول ۲).

میانگین SGOT در گروه PCR(+) برابر $85 \pm 7/5$ IU/L (با محدوده ۲۲۵-۵۵) و در گروه PCR(-) برابر $55 \pm 8/5$ IU/L (با محدوده ۱۲۵-۲۵) بوده است. همچنین میانگین SGPT در گروه PCR(+) برابر $112 \pm 12/5$ (با محدوده ۳۲۰-۳۷) و در گروه PCR(-) برابر $65 \pm 6/8$ (با محدوده ۱۳۰-۳۵) بوده است که هر دو آنزیم در بیماران PCR(+) به طور قابل ملاحظه‌ای از بیماران PCR(-) بیشتر بوده است.

بحث و نتیجه‌گیری:

بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور برای ادامه حیات خود نیاز به دریافت مکرر خون دارند، لذا در این میان خطراتی نیز به دلیل ترانسفوزیون های مکرر خون برای این بیماران وجود دارد که یکی از مهم‌ترین آنها عفونت HCV می‌باشد. میزان ابتلا به این ویروس تا زمانی که خونهای اهداء شده از نظر هیپاتیت C بررسی نمی‌شدند، بالا بوده است. اما از زمانی که غربالگری از نظر هیپاتیت C برای خونهای اهدایی انجام شد، این میزان به مقدار بسیار زیادی کاهش یافته است، به طوری که با برقراری سیاست‌های سلامت خون و غربالگری، احتمال آلودگی از این راه یک درصد هزار واحد خون تزریقی است (۷،۹).

یافته‌های این مطالعه نشان داد که ۳۹/۷٪ بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در شهرستانهای سمنان، دامغان و گرمسار Anti HCV مثبت داشتند. افزایش آنزیم ALK در ۱۲/۷٪، SGOT در ۶۵/۱٪ و SGPT در ۵۸/۷٪ بیماران مشاهده گردید.

در مطالعه‌ای در بابل، ۱۲/۴٪ بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، Anti HCV مثبت داشتند و بین تعداد دفعات تزریق خون و ابتلا به هیپاتیت C ارتباط مستقیم دیده شد (۱). در استان مرکزی، ۸۱/۸٪ بیماران هموفیلی و ۴/۳٪ بیماران تالاسمی ماژور (۱۰) و در

مطالعه‌ای دیگر در این استان ۹/۲٪ بیماران تالاسمیک HCV مثبت داشتند. در شهر کرد در ۱۱۳ بیمار، شیوع HCV مثبت، ۲۳٪ (۱۲)، در اردبیل ۴/۴٪ (۱۳) و در شیراز این میزان ۲۷/۱٪ (۱۴) گزارش شده است.

مطالعات متعددی در این زمینه در کشورهای مختلف انجام شده است. در تایوان در ۶۱ بیمار ۴۳٪ (۱۵)، در مصر در ۱۸ بیمار ۴۴٪ (۱۶)، در تایلند ۲۳/۸٪ (۱۷) در سیسیل در ۵۲ بیمار ۴۷٪ (۱۸)، در ایتالیا در ۷۵ بیمار با میانگین سنی ۲۱/۱ سال، ۵۶٪ (۲/۷) بیماران زیر ۲۰ سال، ۱۱/۴٪ بیماران ۲۰-۳۹ سال و ۱۰۰٪ بیماران ۴۰ سال و بالاتر) HCV مثبت داشتند (۱۹). همچنین در عربستان سعودی ۷۸/۶٪ بیماران هموفیلی و ۷۰٪ بیماران تالاسمی (۲۰ و ۲۱) HCV مثبت داشتند. نهایتاً در هند در چهار مطالعه شیوع HCV مثبت در این بیماران ۱۴/۳٪ (۲۲)، ۱۷/۵٪ (۲۳)، ۱۶/۷٪ (۲۴) و ۳۰/۰٪ (۲۵) بوده است.

از نتایج دیگر مطالعه حاضر این بود که در گروه با فواصل تزریق خون چهار هفته یا کمتر ۳۸/۳٪ Anti HCV مثبت بودند، در حالی که در گروه با فاصله تزریق خون بیشتر از چهار هفته ۴۳/۷٪ Anti HCV مثبت بودند.

مطالعات دیگر نشان داد میزان آلودگی با مدت و تعداد موارد تزریق خون ارتباط مستقیم دارد (۱،۲۶). آنچه مورد انتظار می‌باشد این است که با تعداد تزریق خون بیشتر شانس ابتلا افزایش می‌یابد. شاید یکی از دلایل احتمالی این تفاوت تعداد نمونه کم در گروه با فواصل تزریق بیشتر از چهار هفته باشد که نیاز به مطالعات دیگر در این استان دارد.

با توجه به نتایج به دست آمده در این تحقیق و مطالعات مشابه، میزان ابتلا به عفونت هیپاتیت C در بیماران تالاسمیک مورد مطالعه، با توجه به غربالگری خونهای دریافتی از نظر HCV آنتی‌بادی، به میزان قابل توجهی بالا می‌باشد که خود نیازمند بررسی بیشتر در زمینه علت این مسأله است. توصیه می‌شود در غربالگری خونهای اهدایی از نظر HCV و سایر

دیگر از ابتلا این بیماران که خود با مشکلات زیادی دست به گریبان هستند، جلوگیری کنیم.

عفونتهای منتقله از راه خون دقت مضاعفی به عمل آید و ازکیت‌هایی استفاده شود که حساسیت بالایی داشته باشد، تا به این طریق از یک طرف از هزینه‌ای که بر سیستم درمانی تحمیل می‌شود، کاسته شود و از طرف

References

منابع

1. دریانی، فرهاد. تعیین میزان شیوع هپاتیت C ناشی از ترانسفوزیون در بیماران تالاسمی ماژور شهرستان بابل. فصلنامه انجمن تالاسمی ایران. زمستان ۱۳۷۷. ص ۲۵-۲۰.
2. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York:McGraw-Hill; 2001:1721-1737.
3. Nathan DG, Oski FA. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 6th ed, Philadelphia:WB Saunders; 2004.
4. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia:WB Saunders; 2004.
5. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244:359-362.
6. Chaudhary RK, Andonov A, MacLean C. Detection of hepatitis C virus infection with recombinant immunoblot assay, synthetic immunoblot assay, and polymerase chain reaction. *J Clin Lab Anal*. 1993;7(3):164-167.
7. Shaw-Stiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious disease*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:1297,1307-1319.
8. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, Baronciani D, Erer B, Gaziev J, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100(1):17-21.
9. پیش نویس دستورالعمل مبارزه با هپاتیت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، مرکز مدیریت بیماری‌ها. سال ۱۳۸۰. صفحات ۱۵-۱.
10. هاشمیه، مژگان. بررسی شیوع هپاتیت C و هموفیلی در بیماران مبتلا به هموفیلی و تالاسمی ماژور در استان مرکزی. مجله ره‌آورد دانش. ۱۳۷۸. شماره ۸، ص ۴۱-۳۶.
11. شریعت‌زاده، محمدعلی. نادری، غلامعلی. بررسی آلودگی HIV، HCV و HBV در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در استان مرکزی. مجله دانشگاه علوم پزشکی ارومیه. ۱۱. ۱۳۷۹. شماره ۱. ص ۲۸-۲۰.
12. بصیرت نیا، میترا. تعیین شیوع هپاتیت C در بیماران تالاسمی شهرکرد در سال ۱۳۷۷. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. ۱۳۷۸. شماره ۴. ص ۱۶-۱۲.
13. دریانی، فرهاد. تعیین میزان شیوع هپاتیت C ناشی از ترانسفوزیون در بیماران تالاسمی ماژور شهرستان بابل. فصلنامه انجمن تالاسمی ایران. زمستان ۱۳۷۷. ص ۲۵-۲۰.
14. Saberi-Firoozi M, Yazdankhah S, Karbasi HT. Anti-HCV seropositivity among multiply transfused patients with beta thalassemia major in southern Iran. *Iran J Med Sci*. 1996;21(182):59.
15. Ni YH, Chang MH, Lin KH, Chen PJ, Lin DT, Hsu HY, et al. Hepatitis C viral infection in thalassemic children: clinical and molecular studies. *Pediatr Res*. 1996;39(2):323-328.

16. el-Nanawy AA, el Azzouni OF, Soliman AT, Amer AE, Demian RS, el-Sayed HM. Prevalence of hepatitis-C antibody seropositivity in healthy Egyptian children and four high risk groups. *J Trop Pediatr.* 1995;41(6):341-343.
17. Laosombat V, Pornpatkul M, Wongchanchailert M, Worachat K, Wiriyasatienku A. The prevalence of hepatitis C virus antibodies in thalassemic patients in the south of Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1997;28(1):149-153.
18. Cacopardo B, Russo R, Fatuzzo F, Cosentino S, Lombardo T, La Rosa R, et al. HCV and HBV infection among multitransfused thalasseemics from eastern Sicily. *Infection.* 1992;20(2):83-85.
19. Mangiagli A. Prevalence of hepatitis A antibodies in polytransfused thalassemic patients. *Pediatr Med Chir.* 1997;19(6):437-438.
20. Bahakim H, Bakir TM, Arif M, Ramia S. Hepatitis C virus antibodies in high-risk Saudi groups. *Vox Sang.* 1991;60(3):162-164.
21. al-Fawaz I, Ramia S. Decline in hepatitis B infection in sickle cell anaemia and beta thalassaemia major. *Arch Dis Child.* 1993;69(5):594-596.
22. Amarpurkar DN, Kumar A, Vaidya S, Murti P, Bichile SK, Kalro RH, et al. Frequency of hepatitis B,C and D and human immunodeficiency virus infections in multi-transfused thalasseemics. *Indian J Gastroenterol.* 1992;11(2):80-81.
23. Agarwal MB, Malkan GH, Bhave AA, Vishwanathan C, Billa V, Dube SR, et al. Antibody to hepatitis-C virus in multi-transfused thalasseemics-Indian experience. *J Assoc Physicians India.* 1993;41(4):195-197.
24. Bhattacharya DK, Bhattacharjee S, De M, Lahiri P. Prevalence of hepatitis C in transfusion dependent thalassaemics and haemophilics. *Indian J Med Res.* 1991;94:430-432.
25. Irshad M, Peter S. Spectrum of viral hepatitis in thalassemic children receiving multiple blood transfusions. *Indian J Gastroenterol.* 2002;21(5):183-184.
26. Chung JL, Kao JH, Kong MS, Yang CP, Hung IJ, Lin TY. Hepatitis C and G virus infections in polytransfused children. *Eur J Pediatr.* 1997;156(7):546-549.