

Brusellozlu Hastalarda Farklı Tedavi Kombinasyonlarına Bağlı Yan Etkilerin İrdelenmesi

Necla Tülek, Günay Tuncer-Ertem, Selda Şahan, Esra Tanyel

Özet: Brusellozda uzun süreli ve kombine tedavi uygulanması yan etki riskini artırmaktadır. Bu çalışmada, bruselloz tanısı ile izlenen hastalarda farklı tedavi kombinasyonlarında gözlenen yan etkilerin irdelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 137'si erkek ve 120'si kadın toplam 257 hasta dahil edilmiştir. Doksisisiklin + streptomisin (rejim 1), doksisisiklin + rifampisin (rejim 2), doksisisiklin + rifampisin + streptomisin (rejim 3), doksisisiklin + streptomisin + kotrimoksazol (rejim 4), doksisisiklin + rifampisin + seftriakson (rejim 5) en sık kullanılan tedavi rejimleridir. Gastrointestinal sistem yakınmaları (n=20; % 7.8), hipersensitivite reaksiyonları (n=8; % 3.1) ve ototoksisite (n=6; % 2.3) en sık saptanan yan etkiler idi. Gastrointestinal sistem yakınmaları ve hipersensitivite reaksiyonlarının daha çok doksisisiklinle ortaya çıktığı, ototoksisitenin ise streptomisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Gastrointestinal sistem yakınmaları ileri yaşlarda daha fazla, hipersensitivite reaksiyonları ise genç yaşlarda daha fazla gözlenmiştir (sırasıyla $p = 0.013$, $p = 0.03$). Bunun dışında dört hastada aminotransferaz yüksekliği, bir hastada trombositopeni ve bir hastada kreatinin yüksekliği saptanmıştır. Sonuç olarak bruselloz tedavisi süresince hastalar, başta gastrointestinal sistem yakınmaları olmak üzere tüm yan etkiler açısından takip edilmelidir. Ek olarak, uygulanacak kombinasyonunun seçilmesinde hastanın yaşı ve yan etkiler dikkate alınmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Bruselloz tedavisi, yan etkiler.

Summary: The evaluation of side effects of different treatment combinations in brucellosis. Use of prolonged and combined treatment in brucellosis increases the possibility of side effects. In this study, it was aimed to evaluate side effects of different treatment combinations, observed in patients with brucellosis. Totally 257 brucellosis patients (137 men and 120 women) were included. The most used treatment protocols were doxycycline + streptomycin (regimen 1), doxycycline + rifampin (regimen 2), doxycycline + rifampin + streptomycin (regimen 3), doxycycline + streptomycin + cotrimoxazol (regime 4), doxycycline + rifampin + ceftriaxone (regime 5). Gastrointestinal complaints (20-7.8 %), hypersensitivity reactions (8-3.1 %) and ototoxicity (6-2.3 %) were the most observed side effects. It was considered that gastrointestinal complaints and hypersensitivity reactions were related to doxycycline and ototoxicity was related to streptomycin. Gastrointestinal complaints were frequently observed in older patients but hypersensitivity reactions in younger patients ($p = 0.013$, $p = 0.03$, respectively). Additionally elevation of aminotransferase levels in four patients, thrombocytopenia in one patient and elevation of creatinine were the other side effects. In conclusion, patients with brucellosis should be followed during the treatment for all side effects especially for gastrointestinal adverse reactions. In addition, the side effects and age of patient should be considered while deciding the treatment combination.

Key Words: Treatment of brucellosis, side effects.

Giriş

Bruselloz, Türkiye'de olduğu gibi pek çok dünya ülkesinde endemik bir zoonozdur (1-3). Hastalığa bağlı ciddi komplikasyonların ve relapsların önlenmesi için uygun ve yeterli tedavi önem kazanmaktadır (2). Günümüzde en yaygın kullanılan antibiyotikler tetrasiklin, doksisisiklin, rifampisin, streptomisin, gentamisin, kotrimoksazol, kinolonlar ve seftriaksondur (3-5). Brusellozun tedavisinde ikili bazı durumlarda üçlü kombinasyonlar önerilmektedir (2,5); fakat en uygun rejimin hangisi olduğu kesinlik kazanmamıştır (6,7). Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen doksisisiklin ve rifampisin veya streptomisin kombinasyonlarıdır (8). Tedavinin kombine olması ve en az altı hafta veya bazı komplikasyon şekillerinde daha uzun süreli önerilmesi yan etki riskini artırmaktadır (5,9).

Antibiyotiklere bağlı yan etkiler, bir veya birden fazla organı ilgilendiren istenmeyen ilaç reaksiyonlarıdır. Çoğu antibiyotik güvenilir olmakla birlikte bazıları hayatı tehdit eden yan etkilere yol açmaktadır (10). Tetrasiklinler, sıklıkla gastrointestinal sistem (GİS) semptomları (bulantı, kusma, epigastrik hassasiyet, retrosternal ağrı ve diyare), hipersensitivite reaksiyonları (döküntü, fotosensitivite gibi) ve kolestaz; aminoglikozidler, böbrek fonksiyon bozuklukları, işitme ve denge problemleri; rifampisin, aminotransferaz yüksekliği ve trombositopeni; kotrimoksazol, hipersensitivite reaksiyonları, nötropeni ve trombositopeni; sefalosporinler, diyare, anafilaksi ve diğer hipersensitivite reaksiyonları; kinolonlar, hipersensitivite reaksiyonları gibi yan etkilere yol açmaktadırlar (10-13). Antibiyotiklerin neden olabileceği yan etkiler ciddi olmadığı sürece genellikle ihmal edilmektedir. Bu çalışmada, bruselloz tanısı ile izlenen hastalara uygulanan farklı tedavi kombinasyonlarında gözlenen yan etkilerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Tablo 1. Brusellozlu Hastalara Uygulanan Tedavi Rejimlerinin Dağılımı

Tedavi Rejimi	Sayı	(%)
Doksisiklin + streptomisin ¹	91	(35.4)
Doksisiklin + rifampisin ²	78	(30.3)
Doksisiklin + rifampisin + streptomisin ³	24	(9.33)
Doksisiklin + streptomisin + kotrimoksazol ⁴	17	(6.7)
Doksisiklin + rifampisin + seftriakson ⁵	13	(5)
Diğer	34	(13.2)

¹Rejim 1, ²Rejim 2, ³Rejim 3, ⁴Rejim 4, ⁵Rejim 5

Tablo 2. Brusellozlu Hastalarda Görülen Yan Etkilerin Dağılımı

Yan Etkiler	Sayı	(%)
GİS'e ait	20	(7.8)
Hipersensitivite reaksiyonları	8	(3.1)
Ototoksosite	6	(2.3)
Aminotransferaz yüksekliği	4	(1.5)
Trombositopeni	1	(0.3)
Kreatinin yüksekliği	1	(0.3)

GİS: Gastrointestinal sistem

Yöntemler

Ocak 2000 ve Aralık 2003 tarihleri arasında, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümünde bruselloz tanısı ile izlenen 14 yaş üzerinde toplam 257 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Bruselloz tanısı, bruselloz ile uyumlu klinik semptom ve bulguların varlığında, standard tüp aglütinasyon testinde (SAT) spesifik antikor titresinin $\geq 1/160$ olması veya iki-üç hafta ara ile yapılan testlerde dört kat veya daha fazla titre artışı olması ve/veya kan veya kemik iliği kültürlerinde üreme olması ile konulmuştur.

Hastalara klinik tablonun şiddetine, komplikasyon olup olmasına, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına ve iştme testlerine göre farklı tedavi rejimleri farklı sürelerle verilmiştir.

Doksisiklin + streptomisin (rejim 1), doksisiklin + rifampisin (rejim 2), doksisiklin + rifampisin + streptomisin (rejim 3), doksisiklin + streptomisin + kotrimoksazol (rejim 4), doksisiklin + rifampisin + seftriakson (rejim 5) en sık kullanılan tedavi rejimleridir. Bu kombinasyonların kullanılmadığı durumlarda siprofloksasin, ofloksasin veya gentamisininden birinin diğer antibiyotiklerle oluşturulan farklı kombinasyonları diğer tedavi rejimleri olarak gruplandırılmıştır. Hastalarda gözlenen tüm yan etkiler kaydedilmiştir. Şiddetli GİS yakınmaları olan hastalara gastroduodenoskopi yapılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme, SPSS paket programı kullanılarak Mann-Whitney U testi, Yates düzeltmeli ² ve Fisher kesin ² analiz testleri ile yapılmıştır.

Sonuçlar

Hastaların 137'si (%53.3) erkek ve 120'si (% 46.7) kadın idi. Yaş ortalaması tüm hasta grubunda 44.2 ± 18 yaş (yaş aralığı: 15-83), erkek hastalarda 43.7 ± 19.1 yaş (yaş aralığı: 15-83), kadın hastalarda 44.8 ± 16.7 yaş (yaş aralığı: 15-83) idi.

Hastalara uygulanan tedavi rejimleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Doksisiklin yedi hasta dışındaki tüm olguların tedavisinde yer almıştır. Rejim 1 (%3 5.4) ve rejim 2 (% 30.3) en sık kullanılan tedavi kombinasyonları idi. GİS yan etkileri (%7.8), hipersensitivite reaksiyonları (%3.1) ve ototoksosite (%2.3) en sık saptanan yan etkilerdi (Tablo 2). GİS'e ait semptomlar arasında bulantı ve/veya kusma (18-%7) ön sıralarda iken, epigastrik ağrı ve yanma hissi (8-%3.1) ile retrosternal ağrı (2-%0.7) daha ender görülen yakınmalardı. Yirmi hastadan 15'ine gastroduodenoskopi yapılmış; bir hastada özofajit ve bir hastada özofagus ülseri saptanmıştı. GİS problemleri olan hastaların tümü doksisiklin kullanıyordu; böylece doksisiklin % 8 (20/250) oranında GİS semptomlarına yol açmıştı. GİS yakınmaları en çok rejim 2'de (%35) ve en sık tedavinin iki veya üçüncü haftalarında görülmüştü.

Hipersensitivite reaksiyonlarından fotosensitivite dört hastada (%1.5), makülopapüler döküntü iki hastada (%0.7) ve kaşıntı bir hastada (%0.3) gözlenmiştir. Bunların çoğu rejim 1 tedavisi alan hastalarda ortaya çıkmıştır ve doksisikline bağlı olduğu düşünülmüştür. Bunun dışında döküntü olan hastalardan biri rejim 4, kaşıntı olan hasta ise doksisiklin + siprofloksasin tedavisi alıyordu. Ek olarak bir hastada streptomisinle ilintili olduğu saptanan ateş ve anafilaksik reaksiyon (%0.3) görülmüştür. Fotosensitivite tedavinin beş veya altıncı haftalarında,

Tablo 3. En Sık Görülen Yan Etkilerin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

	GİS Yan Etkileri		Hipersensitivite Reaksiyonları		Ototoksosite	
	Olan Sayı (%)	Olmayan Sayı (%)	Olan Sayı (%)	Olmayan Sayı (%)	Olan Sayı (%)	Olmayan Sayı (%)
Yaş ortalaması	53.7±17.4	43.4±17.8*	31.1±15.8	44.6±17.9**	50.3±27.4	44±17.8
Kadın	14 (70)	106 (44.7)	4 (50)	116 (46.6)	3 (50)	117 (46.6)
Erkek	6 (30)	131 (55.3)	4 (50)	133 (53.4)	3 (50)	134 (53.4)

*p=0.013, **p=0.03.

Tablo 4. En Sık Görülen Yan Etkilerin Tedavi Rejimlerine Göre Dağılımı

Tedavi Rejimi	GİS Yan Etkileri Sayı (%)*	Hipersensitivite	
		Reaksiyonları Sayı (%)*	Ototoksosite Sayı (%)*
Rejim 1	2 (10)	5 (62.5)	6 (100)
Rejim 2	7 (35)	1 (12.5)	-
Rejim 3	4 (20)	-	-
Rejim 4	2 (10)	1 (12.5)	-
Rejim 5	1 (5)	-	-
Diğer	4 (20)	1 (12.5)	-
Toplam	20	8	6
P değeri	>0.05	>0.05	0.047

GİS: Gastrointestinal sistem.
*Yüzde hesabı, her yan etki grubu içinde tedavi rejimlerine göre ayrı ayrı hesaplanmıştır.

ateş ve anafilaktik reaksiyon tedavinin ikinci haftasında ve döküntü ise her dönemde görülmüştür.

Ototoksik etkiler, uğultu, çınlama, baş dönmesi, vertigo ve ataksiden bir veya birkaçının birlikteliği şeklinde ve yalnızca rejim 1'de ortaya çıkmıştır. Bir hastada yüksek frekanslarda işitme azlığı gelişmiştir. Bu yan etkiler streptomisinle ilişkilendirilmiştir.

Bu üç grup yan etkinin yaş ve cinsiyetle ilişkisi ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Tablo 3). GİS yan etkileri daha çok ileri yaşlarda, hipersensitivite reaksiyonları ise genç yaşlarda gözlenmiştir (p=0.013, p=0.03). Ancak yan etkilerin cinsiyetle anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır (p> 0.05). GİS'e ait yan etkiler ve hipersensitivite reaksiyonlarının ortaya çıkmasında, tedavi rejimleri arasında istatistiksel açıdan bir fark saptanmamıştır (p> 0.05, Tablo 4). Fakat ototoksosite yalnızca rejim 1'de görülmüştür (p=0.047).

Diğer yan etkilerden olan aminotransferaz yüksekliği, dört hastada tedavinin her döneminde ve rejim 1, 2, 5 ve doksisisiklin + gentamisin kombinasyonunda görülmüştür. Bu yükseklik, rifampisin ve doksisisiklinle ilişkili bulunmuştur. Trombositopeni rejim 2 tedavisi gören bir hastada ve dördüncü haftada gelişmiştir. Bu durumun rifampisine bağlı olduğu düşünülerek tedavi değiştirilmiştir. Kreatinin yüksekliği rejim 4 ile tedavi edilen bir hastada, ikinci haftada ortaya çıkmıştır ve streptomisin ile ilişkilendirilmiştir.

İrdeleme

Antibiyotiklerin yol açtığı yan etkiler Türkiye'de yeterince rapor edilmemektedir. Brusellozlu hastaların ülkemiz koşullarında, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarına gelmeden önce pratisyen veya başka uzmanlık alanlarındaki hekimlere başvurdukları bilinen bir gerçektir. Bu yüzden, tüm hekimlerin bruselloz tedavisi ve antibiyotiklere bağlı yan etkiler konusunda bilgili olmaları büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, bruselloz tanısı ile izlenen hastalarda antibiyotiklerin yol açtığı yan etkiler irdelenmiştir.

Bu çalışmada, hemen tüm tedavi rejimlerinde yer alan doksisisiklin en sık GİS yan etkilerine yol açmıştır (%8). GİS yan etkileri görülen 20 hastadan hepsinin bu antibiyotiği kullanıyor olması, bu yakınmaların doksisisiklinle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalardan ikisi öncesine ait dispeptik yakınma öyküsü veriyordu ve doksisisiklin yakınmalarının daha da artmasına neden olmuştu. Doksisisiklin, tetrasikline göre daha fazla oranda özellikle de açken alındığı zaman GİS semptomlarına yol açmaktadır (10). FDA'ya ulaşan verilere göre 1969-1988 yılları arasında %5.8 oranında özofageal, %7,6 oranında gastrik yan etkiler bildirilmiştir (11). Yemekle birlikte ve bol suyla alınması, tablet şeklinde kullanılması ve alındıktan sonra hemen yatılmaması bu yakınmaları azaltabilir (10, 14). Ancak alınan bu önlemler her zaman yeterli olmayabilir. Çalışmamızda, bazı hastaların tedavisine proton pompa inhibitörleri ek-

lenmek zorunda kalınmış ve üç hastada tedavi değiştirilmek zorunda kalmıştır. GİS yan etkilerinin ileri yaşlarda daha yüksek oranda görülmesi dikkat çekici olmuştur. Bu nedenle özellikle yaşlı hastalar, GİS yan etkileri yönünden daha yakın izlenmelidir.

Hipersensitivite reaksiyonları, bu çalışmada ikinci sıklıkta (%3.1) gözlenen yan etkidir. Fotosensitivite rejim 1 ile tedavi edilen dört hastada ve tedavinin son dönemlerinde gözlenmiştir. Doksisisiklinle ilgili olduğu düşünülen bu yan etki, tetrasiklin tedavisinde doksisisiklindekinden daha fazla görülmektedir (10). Hastalara güneş ışığından korunmaları gereği hatırlatılmalıdır. Hafif makülopapüler döküntü görülen iki hasta rejim 1 ve 4, kaşıntıdan yakınan hasta doksisisiklin + siprofloksasin tedavisi görüyordu. Doksisisiklin dışında kotrimoksazol ve siprofloksasin kullanan hastalarda da deri döküntüleri görülebileceği unutulmamalıdır. Bu hastalardan birine antihistaminik ekleyerek döküntüler zamanla düzelmiştir. Diğer hastada döküntü tedavinin son günlerinde geliştiği için tedavisi kesilmiştir. Hipersensitivite reaksiyonları genç hastalarda daha fazla görülmüştür (p=0.03). Ancak bu reaksiyonların yarısının fotosensitivite reaksiyonu olması ve daha aktif yaşam sürdüren gençlerin güneşe fazla maruz kalması ile ilgili olabilir. İlaç ateşi ve anafilaktik reaksiyon gelişen hasta rejim 1 tedavisi görüyordu. Aminoglikozidler ve tetrasiklinler nadiren ilaç ateşine yol açmaktadır (10). Hastamızda streptomisin hemen kesilmiş ve tedavisi değiştirilmiştir.

Ototoksosite bruselloz tedavisinde kullanılan streptomisin veya gentamisinin yol açtığı bir yan etkidir (10). Ototoksosite gözlenen altı hasta rejim 1 tedavisi görüyordu. Streptomisinin yer aldığı diğer kombinasyonlarda görülmeyp yalnızca doksisisiklinli kombinasyonlarda görülmesi dikkat çekici olmuştur. Yüksek frekanslarda işitsel toksisite, aminoglikozid kullanan hastaların %10'unda görülmekte ve çoğunlukla klinik olarak fark edilmemektedir (13). Bu nedenle tüm hastalar ve özellikle de daha önceden aminoglikozid kullanım öyküsü olan hastalar dikkatli izlenmelidir. Ototoksosite gelişen tüm hastalarda streptomisin başka bir antibiyotikle değiştirilmiştir.

Hepatotoksisite bruselloz tedavisinde kullanılan rifampisin ve daha az oranda tetrasiklinlerin neden olduğu bir yan etkidir (12). Bruselloza bağlı hepatit ve aminotransferaz yüksekliği de sık görüldüğü için bu iki durum birbirinden ayrılmalıdır. Brusellozda görülen aminotransferaz yüksekliği spesifik tedaviyle gerilemektedir. Ancak antibiyotiklere bağlı olanı nadiren de olsa ilacın kesilmesini gerektirebilir. Rejim 1, 2, 5 ve doksisisiklin + gentamisin ile tedavi edilen dört hastada aminotransferaz yüksekliği gelişmiştir. Ancak kendiliğinden gerilemediği ve beş katına yükseldiği için rejim 2 ve doksisisiklin + gentamisin kombinasyon tedavileri yeniden düzenlenmek zorunda kalmıştır.

Bu konuda başka çalışmalardan örnek verecek olursak, Akova ve arkadaşları (6), rifampisin + doksisisiklin kullanan hastalarda en fazla (%43.3) gastrik yakınmalar olduğunu bildirmişlerdir. Koşar ve arkadaşları (15)'nin yaptıkları çalışmada, tetrasiklin + streptomisin ile tedavi ettikleri 90 olguda %11.2 oranında, rifampisin + doksisisiklin ile tedavi ettikleri 190 olguda %15.7 oranında GİS yan etkileri saptamışlardır (15). Doksisisiklin + rifampisin ve doksisisiklin + streptomisin kombinasyonlarının kıyaslandığı bir çalışmada, en sık görülen yan etkinin gastrointestinal yakınmalar (her iki grupta %17) olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada doksisisiklin ve rifampisinle ilgili düşünülen hipersensitivite reaksiyonu ve rifampisinle ilgili karaciğer enzim yüksekliği daha ender gözlenmiştir (16).

Sonuç olarak, bruselloz tedavisi gören hastalarımızda ciddi yan etki saptanmamıştır. Ancak, başta yaşlılar olmak üzere GİS yan etkileri en sık görülen yakınmalardır. İkinci sıklıkta görülen hipersensitivite reaksiyonları, bazen tedavinin kesilmesini gerektirmesi nedeniyle önem kazanmaktadır. Hastalar yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Bruselloz tedavisinde uygulanacak kombinasyonunun seçilmesinde hastanın yaşı ve yan etkiler dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Taşova Y, Saltoğlu N, Şahin G, Aksu HSZ. Osteoarticular involvement of brucellosis in Turkey. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 214-9
2. Shamelian SOA. Diagnosis and treatment of brucellosis. *Neth J Med* 2000; 56: 198-9
3. Agalar C, Usubutun S, Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 535-8
4. Malik GM. Early clinical response to different therapeutic regimens for human brucellosis. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 190-1
5. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 2386-93
6. Akova M, Uzun O, Akalin EH, Hayran M, Unal S, Gur D. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1831-4
7. Acocella G, Bertrand A, Beytout J, Durrande JB, Rodriguez JAG, Kosmidis J, et al. Comparison of three different regimens in the treatment of acute brucellosis. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 433-9
8. Food and Agricultural Organization-World Health Organization. FAO-WHO Expert Committee on Brucellosis. 6th report. *WHO Tech Rep Ser* 1986; 740: 56-7
9. Ural O. Bruselloz tedavisinde rastlanan sorunlar. *Flora* 2001; 6: 5-11
10. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am* 2001; 85: 149-85
11. Bonnetblanc JM. Doxycycline. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 874-82
12. Westphal JF, Vetter D, Brogard JM. Hepatic side-effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 387-401
13. Smith CR. Considerations regarding clinical safety and tolerability of antibiotics in serious and nosocomial infections. *Clin Ther* 1981; 4 (Suppl A): 133-45
14. Standiford HC. Tetracyclines and chloramphenicol. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 336-48
15. Koşar A, Aygündüz M, Yaylı G. İkiyüzseksen bruselloz olgusunda farklı tedavi iki tedavinin karşılaştırılması. *İnfeksi Derg* 2001; 15: 433-7
16. Solera J, Rodriguez-Zapata M, Geijo P, Largo J, Paulino J, Saez L. Doxycycline-rifampicin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to Brucella melitensis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2061-7