

ایجاد یک سیستم ساده برای غربالگری استئوپروز

دکتر مجتبی صداقت:* استادیار، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر اکبر سلطانی: استادیار، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر زهره حمیدی: پزشک عمومی، محقق، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر ایمان رحیمی: پزشک عمومی، محقق، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر باقر لاریجانی: استاد، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

فصلنامه پایش

سال سوم شماره اول زمستان ۱۳۸۲ صص ۵-۱۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۲/۷/۵

چکیده

با این که غربالگری عمومی برای پوکی استخوان در زنان بعد از یائسگی توصیه نمی‌شود، توافق کلی در مورد این که کدامیک از این زنان باید مورد سنجش تراکم استخوان قرار گیرند وجود ندارد. هدف از این مطالعه ایجاد یک وسیله بالینی ساده برای کمک به پزشکان جهت شناسایی زنان در خطر کاهش تراکم استخوانی بوده است. در این مطالعه با کمک بانک اطلاعاتی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران اطلاعات دموگرافیک و مشخصات تراکم سنجی استخوان زنان یائسه در نواحی لگن و مهره‌های $L_1 - L_4$ به همراه اطلاعاتی در خصوص عوامل خطر مطرح در پوکی استخوان مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. متغیر اصلی مورد سنجش، وجود تراکم استخوانی مساوی یا کمتر از $2/5$ انحراف معیار نسبت به بالغین جوان سالم بود. رگرسیون لجستیک و آنالیز ROC برای یافتن ساده‌ترین الگوریتم برای شناسایی زنان در خطر مورد استفاده قرار گرفت. جمعیت مورد بررسی شامل ۲۱۵۱ زن یائسه از مراجعه کنندگان به مرکز و ۱۵۸ زن یائسه شرکت کننده در مطالعه چند مرکزی پوکی استخوان در شهر تهران به عنوان گروه منتخب برای آزمون وسیله ابداعی بود. یک الگوریتم ساده بر اساس ۴ عامل سن مساوی یا بالای ۶۵ سال، وزن مساوی یا کمتر از ۵۷ کیلوگرم، وزن مساوی یا بالاتر از ۷۰ کیلوگرم و زمان گذشته از یائسگی مساوی یا بالای ۱۰ سال با عنوان Iranian Osteoporosis Scoring System (IOSS) ساخته شد. حساسیت و ویژگی این وسیله در جمعیت ۱۵۸ نفری زنان یائسه در مطالعه شهر تهران به ترتیب ۶۱/۷ درصد و ۷۲/۴ درصد در نمره مساوی یا بیش از ۱ از IOSS بود. بنابراین با استفاده از IOSS می‌توان به انتخاب منطقی‌تر و کم‌هزینه‌تر زنان یائسه برای انجام تست تراکم استخوان اقدام نمود.

کلیدواژه‌ها: استئوپروز، غربالگری، عوامل خطرزا

* نویسنده پاسخگو: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم

تلفن: ۸۰۲۶۹۰۲-۳ نمابر: ۸۰۲۹۹۹۳

E-mail: emrc@sina.tums.ac.ir

مقدمه

پوکی استخوان به‌طور شایعی باعث شکستگی و در نتیجه درد، تغییر شکل اندام و ناتوانی می‌گردد. شکستگی مچ، مهره‌ها و لگن مخارج زیادی را بر فرد و جامعه تحمیل می‌کند [۱-۳]. بروز شکستگی‌های استئوپروتیک به‌شکل فزاینده‌ای با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد [۴، ۵]. تخمین زده می‌شود شکستگی لگن تا سال ۲۰۱۵، دو برابر [۶، ۷] و تا سال ۲۰۴۱، چهار برابر شود [۷].

افرادی که بیشترین خطر ابتلا به شکستگی‌های استئوپروتیک را دارند به‌وسیله سنجش تراکم توده استخوانی (Bone Mass Density) (BMD) شناخته می‌شوند [۸-۱۱] که ترجیحاً به‌وسیله روش dual energy x-ray absorptiometry (DXA) انجام می‌پذیرد [۱۱]. با این که غربالگری عمومی برای پوکی استخوان توصیه نمی‌شود [۱۲-۱۴]، انجام DXA در افراد پر خطر برای تشخیص پوکی استخوان ضروری است. این امر ممکن است مجوز درمان‌های پیشگیرانه برای جلوگیری از تخریب بیشتر استخوان و شکستگی را در اختیار ما قرار دهد. DXA سریع‌ترین رشد در استفاده را در میان آزمون‌های انفرادی در پزشکی داشته است. در حال حاضر روش قطعی برای تصمیم‌گیری در این مورد که چه کسی باید مورد این آزمون قرار گیرد وجود ندارد [۸، ۹، ۱۱ و ۱۵].

در نتیجه پزشکان ممکن است راهی بجز این که همه زنان حول و حوش یائسگی را مورد DXA قرار دهند، نداشته باشند. هدف این مطالعه ایجاد و سنجش اعتبار یک وسیله غربالگری ساده برای کمک به پزشکان در انتخاب بیماران برای انجام سنجش تراکم استخوان بوده است.

مواد و روش کار

بیماران مراجعه کننده به قسمت سنجش تراکم استخوان مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه تهران به‌عنوان جمعیت مورد مطالعه انتخاب گردیدند. اطلاعات مربوط به مشخصات دموگرافیک و عوامل خطر در پوکی استخوان، همچنین مشخصات کامل (Bone Mass Density (BMD این افراد که بین سال‌های ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۲ به این مرکز

مراجعه کرده بودند وارد کامپیوتر گردید. تمامی مردان و همچنین زنان غیر یائسه از مطالعه خارج شدند و تنها اطلاعات مربوط به زنان یائسه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یائسگی، گذشتن یک سال از قطع قاعدگی چه به شکل طبیعی و چه به‌شکل جراحی تعریف گردید.

BMD در تمام موارد توسط دستگاه DEXA LUNAR انجام پذیرفته بود. افراد با BMD مساوی یا کمتر از ۲/۵ انحراف معیار پایین‌تر از فرد نرمال بالغ جوان (T-score) در نواحی L₁-L₄، کل منطقه فمور (Total femor) و یا یکی از این دو به‌عنوان مبتلا به پوکی استخوان تعریف گردیدند.

رگرسیون لجستیک برای سنجش رابطه هر عامل خطر و پایین بودن BMD در نواحی هیپ، کمر و یا یکی از این دو انجام شد. برای محاسبه نسبت شانس‌های استاندارد شده و حدود اطمینان آنها با ثابت نگاه‌داشتن نقش بقیه متغیرها نیز از رگرسیون لجستیک استفاده گردید و حداکثر تلاش برای افزایش کارایی بالینی مدل در پیش‌گویی پوکی استخوان با استفاده از متغیرهایی که سنجش آنها در بالین آسان باشد به‌عمل آمد [۱۶، ۱۷]. متغیرهایی که بیشترین قدرت پیش‌بینی BMD پایین در هر یک از مناطق را داشتند وارد مدل گردیدند. به‌دلیل عدم تفاوت آماری حدود اطمینان‌های عوامل با رابطه معنی‌دار با کمبود BMD، به‌جای گرد کردن عدد نسبت شانس (Odds Ratio)، چنان که توصیه می‌شود [۲۰-۱۸] و به جهت آسان کردن کار محاسبه، به عوامل با نقش خطرناک نمره +۱ و به عوامل با نقش حفاظتی نمره -۱ داده شد.

پس از محاسبه نمره کل هر فرد، از نمودار Receiver Operating Curve (ROC) برای دستیابی به بهترین نقطه تشخیصی استفاده شد و حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری مثبت در این نقطه محاسبه گردید [۲۱-۲۳].

نزدیک‌ترین نقطه به گوشه سمت چپ بالای نمودار که در عین حال سهولت محاسبه و به یادآوری در بالین را به‌همراه داشته باشد انتخاب گردید. مدل ایجاد شده که به عنوان Iranian Osteoporosis Scoring System (IOSS) نامیده شد، در مورد اطلاعات BMD زنان یائسه در طرح Iranian Multicentric Osteoporosis Study (IMOS)

کمتر از ۵۷ کیلوگرم (مساوی با میانگین وزن موارد با BMD پایین) به عنوان عامل خطر و داشتن وزن بالای ۷۰ کیلوگرم به عنوان عامل محافظتی (بر اساس بررسی متون) [۸] بررسی و تعیین شد. سن مساوی یا بالای ۶۵ سال و مدت زمان گذشته از یائسگی مساوی یا بیش از ۱۰ سال به عنوان عوامل خطر شناخته شدند که پس از تطابق در رگرسیون لجستیک، نسبت شانسها و حدود اطمینان هر کدام مشخص گردید (جدول شماره ۱).

نمره IOSS موارد محاسبه شده و عدد مساوی یا بالاتر از (۱) به عنوان نقطه تشخیصی محاسبه گردید. مدل به دست آمده در زنان گروه اعتبارسنجی به کار گرفته شد ($n=156$). مقایسه خصوصیات دو گروه در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت در این نقطه برای تشخیص پوکی استخوان در یکی از دو ناحیه به ترتیب در گروه مورد مطالعه ۷۴/۴، ۶۴/۴، و ۵۵/۵ درصد و در گروه اعتبارسنجی ۶۱/۷، ۷۲/۸ و ۵۰/۹ درصد تعیین گردید (جدول شماره ۳).

[۲۴] که نمونه‌ای معرف از زنان شهر تهران می‌باشد جهت ارزش گذاری واقعی به کار گرفته شد. سپس نمودار ROC برای ارزیابی عملکرد تفکیکی (Discriminatory) در این جامعه مجدداً رسم گردید. سطح معنی داری آزمون‌ها ۰/۰۵ و نرم افزار مورد استفاده SPSS-10 بود.

یافته‌ها

افراد مراجعه کننده شامل ۴۲۲۹ نفر بودند که از این تعداد ۴۲۹ مرد و ۱۵۸۵ زن غیر یائسه از مطالعه خارج شدند و اطلاعات ۲۱۴۸ زن یائسه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در آنالیز دو متغیره، متغیرهای سن، قد، وزن، تعداد حاملگی‌های قبلی، مدت شیردهی، سال‌های گذشته از یائسگی، نوع مسکن، مصرف چای، فعالیت فیزیکی، برداشتن رحم یا تخمدان دارای رابطه معنی دار با BMD پایین بودند. بعد از تطابق و ثابت نگاه داشتن نقش سایر متغیرها، سن، وزن، سال‌های گذشته از یائسگی متغیرهای شایع و قابل اندازه گیری مستقلی بودند که با BMD پایین در گردن ران، کمر یا یکی از این دو ناحیه رابطه داشتند. سایر متغیرهای مرتبط با BMD پایین در دو ناحیه متفاوت بودند. متغیر وزن به دو شکل مورد بررسی قرار گرفت. داشتن وزن مساوی و

جدول شماره ۱- پیش بینی BMD پایین در لگن، L_1-L_4 یا یکی از این دو پس از تطابق در رگرسیون لجستیک ($n=2151$)

محل BMD، نسبت شانس و حدود اطمینان ۹۵٪			
لگن یا L_1-L_4	L_1-L_4	لگن	
۲/۱۲-۳/۳۵) ۳/۱۲ (۲/۱۳-۴/۵۶)	۲/۶۶	۲/۵۶ (۱/۹-۳/۷۰)	سال گذشته از یائسگی ≤ 10 سال
۱/۲۱-۲/۰۲) ۲/۴۹ (۱/۷۸-۳/۴۸)	۱/۵۶	۳/۰۶ (۲/۲۴-۴/۱۸)	سن ≤ 65 سال
۱/۷۶-۲/۸۷) ۲/۲۵ (۲/۹۹-۵/۳۲)	۲/۲۵	۳/۹۹ (۲/۹۹-۵/۳۲)	وزن ≥ 57 کیلوگرم
۰/۳۷-۰/۵۹) ۰/۴۷ (۰/۱۶-۰/۴۱)	۰/۴۷	۰/۳۴ (۰/۲۳-۰/۴۹)	وزن ≤ 70 کیلوگرم

جدول شماره ۲- مقایسه سن، BMD و فراوانی پوکی استخوان در لگن و L_1-L_4 در گروه مورد مطالعه و زنان در مطالعه IMOS

زنان مورد مطالعه ($n=2151$)	زنان در مطالعه IMOS ($n=158$)	
۵۹/۱۶ (۸/۳۸)	۵۶/۵۴ (۶/۴۵)	سن میانگین (انحراف معیار) بر حسب سال سال
۰/۹۶ (۰/۱۷)	۰/۹۶ (۰/۱۵)	BMD L_1-L_4 میانگین (انحراف معیار) gr/cm^2
۰/۸۵ (۰/۱۴)	۰/۸۸ (۰/۱۳)	BMD لگن میانگین (انحراف معیار) gr/cm^2
۷۹۸ (۳۷/۱)	۴۷ (۳۱/۱)	فراوانی پوکی استخوان در یکی از دو ناحیه/ تعداد (درصد)

جدول شماره ۳- حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری مثبت در نمره ≥ 1 IOSS* در جمعیت زنان مورد مطالعه ($n=2148$) و گروه اعتبارسنجی ($n=156$)

محل BMD	IOSS ≥ 1			IOSS ≥ 0		
	ارزش اخباری مثبت	ویژگی	حساسیت	ارزش اخباری مثبت	ویژگی	حساسیت
لگن	٪۱۶/۷	٪۶۴/۵	٪۷۶/۹	٪۲۹/۵	٪۵۷/۷	٪۹/۳
L ₁ -L ₄	٪۴۹/۱	٪۷۲/۶	٪۶۳/۶	٪۴۹/۳	٪۶۱/۷	٪۷۳/۲
لگن یا L ₁ -L ₄	٪۵۰/۹	٪۷۲/۸	٪۶۱/۷	٪۵۵/۵	٪۶۴/۴	٪۷۴/۴

* IOSS = Iranian Osteoporosis Scoring System

بحث و نتیجه‌گیری

غربالگری تمام زنان برای پوکی استخوان توصیه نمی‌شود [۱۲-۱۴] و حتی استفاده انتخابی در زنان سالم مورد انتقاد قرار گرفته است [۲۲]. بعضی راهنماهای عملی برای درخواست انجام تراکم‌سنجی جهت تشخیص و درمان زودتر پوکی استخوان ارائه شده‌اند [۸-۱۰ و ۱۵]. در این راهنماها پزشکان با استفاده از عوامل بالینی تعیین می‌کنند که چه کسانی در خطر بالای پوکی استخوان هستند و باید تست‌های دقیق‌تری برای تشخیص BMD پایین در آنها انجام شود. توافق روشنی در مورد این که کدام یک از این عوامل مورد استفاده قرار گیرند وجود ندارد [۶].

ما در این مطالعه با معرفی ۴ عامل که اندازه‌گیری آنها به راحتی در یک مصاحبه کوتاه میسر است نشان دادیم که بیش از ۷۵ درصد از زنان در خطر شکستگی را می‌توان تشخیص داد. در عین حال کمتر از ۳۷ درصد از زنان با BMD طبیعی برای آزمون انتخاب می‌گردند. IOSS از انجام آزمون DXA در زنان بعد از یائسگی با وزن زیر ۷۰ کیلوگرم یا سن مساوی یا بالای ۶۵ سال، وزن مساوی یا کمتر از ۵۷ کیلوگرم و یا زنانی که سال‌های بعد از یائسگی مساوی یا بالای ۱۰ سال دارند حمایت می‌کند. وزن بالای ۷۰ کیلوگرم می‌تواند هر یک از دو عامل سن بالای ۶۵ سال یا سال‌های پس از یائسگی بالای ۱۰ سال را خنثی کند. انتخاب زنان با سن بالای ۶۵ سال در تطابق با راهنمای عملی انجمن پوکی استخوان در آمریکا [۸] است؛ گرچه ما نسبت به کل راهنمایی‌های آن سیستم، اختصاصی‌تر عمل کرده‌ایم و در نتیجه از انجام آزمون‌های بی‌مورد اجتناب شده است.

رویکردهای دیگری برای انتخاب زنان جهت انجام تراکم‌سنجی وجود دارد [۲۷-۲۵]. Michaelsson و همکاران وزن را به عنوان تنها معیار غربالگری پیشنهاد کرده‌اند. در مطالعه ما نیز وزن به عنوان عاملی مهم شناخته شده است.

تفکیک محدوده‌های وزن به طیف‌های محافظتی و خطرناک در این مطالعه، خصوصیتی است که سبب اجتناب از دیدگاه یکنواخت به عاملی می‌شود که اثرات متنوعی بر BMD دارد. با استفاده از سن، نژاد، سابقه آرتریت روماتوئید، سابقه شکستگی بدون ضربه بالای سن ۴۵ سال، وزن و استفاده از استروژن حساسیت ۹۰ درصد به دست آمده است، اما ۶۸ درصد از افراد طبیعی نیز مورد آزمون بی‌جا قرار گرفته‌اند [۲۸].

این بزرگ‌ترین مطالعه در ایران برای فراهم ساختن یک سیستم ارزیابی خطر استئوپروز با استفاده از یک آزمون استاندارد طلایی نظیر DXA است. با این حال تعمیم‌پذیری IOSS به دلیل بهینه نبودن میزان پاسخ‌دهی در مطالعه IMOS و کم بودن تعداد زنانی که برای ارزش‌گذاری واقعی مورد استفاده قرار گرفته‌اند ممکن است محدود باشد. لذا انجام مطالعات با استفاده از IOSS در مناطق مختلف کشور از جمله سایر شهرهای شرکت کننده طرح ۲ IMOS برای ارزیابی بهتر توان تشخیصی این سیستم پیشنهاد می‌گردد. IOSS برای استفاده در زنانی که در خطر پوکی استخوان ثانویه هستند (نظیر استفاده دراز مدت از کورتیکواستروئیدها یا هاپیرپاراتیروئیدیسم اولیه) طراحی نشده است. همچنین به نظر نمی‌رسد استفاده از آن در تعیین موارد ضرورت انجام DXA در افرادی که تحت درمان هستند مورد داشته باشد.

نیاز به درمان‌های پیشگیرانه را دارند شناسایی می‌کند. سیستم ۴ عاملی IOSS روشی ساده برای تصمیم‌گیری در مورد انجام DEXA است که می‌تواند موجب کاهش هزینه‌های بی‌مورد گردد.

به هر حال باید به خاطر داشت که در صورتی که اقدامات پیشگیرانه برای پوکی استخوان صورت نگیرد میزان‌های بروز شکستگی لگن در طی ۱۵ سال، ۲ برابر خواهد شد [۵، ۶]. DXA زنانی را که دارای BMD پایین می‌باشند و بیشترین

منابع

- 1- Jaglal S. Osteoporosis fractures: incidence and impact. In: Williams, Badley EM, editors. Patterns of health care in Ontario: arthritis a related conditions, Toronto, Institute for Clinical Evaluative Sciences; 1998: 143-56
- 2- Johnell O. The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. American Journal of Medicine 1997; 103: 20-26
- 3- Lindsay R. The burden of osteoporosis: cost. American Journal of Medicine 1995; 98: 9-11
- 4- Singer BR, Mclauchlan GJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fracture in 15000 adults: the influence of age and gender. Journal of Bone and Joint Surgery 1998; 80: 243-8
- 5- Jaglal SB, Sherry PG, Schatker J. The impact and consequences of hip fracture in Ontario. Canadian Journal of Surgery 1996; 2: 105-11
- 6- Millar WJ, Hill GB. Hip fractures: mortality, morbidity and surgical treatment. Hip Rep 1994; 3: 323-37
- 7- Papadimitropoulos EA, Coyte PC, Josse RG, Greenwood CE. Current and projected rates of hip fracture in Canada. Canadian Medical Association Journal 1997; 10: 1357-63
- 8- National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and management of osteoporosis. Belle Mead (NJ): Exerpta Medica; 1998
- 9- Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease Osteoporosis 1997; 4: 390-406
- 10- The prevention and management of osteoporosis. Consensus statement. Australian National Consensus Conference 1996. Medical Journal of Australia 1997; 167: 1-15
- 11- Scientific Advisory Board, Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. Canadian Medical Association Journal 1996; 15: 1113-33
- 12- Canadaian task force on the periodic Health Examination. The candaian guide to preventive health care. Ottawa: Minister of supply and services: Canada, 1994
- 13- US Preventive Servie Task Force. Guide to clinical preventive services 2nd Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996
- 14- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurence of osteoporotic fractures. Journal of Bone and Mineral Research 1997; 312: 1254-9
- 15- Joseph P, Hughes D. Osteoporosis: guidelines for general parishioners. Australian familial physician 1997; 10: 1181-96
- 16- Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Application and methodological standards. New England Journal of Medicine 1985; 13: 793-9
- 17- Laupacis A, Sckar N, Stiell IG. Clinical prediction tules: a review and suggested modification of methodological standards. Journal of the American Medical Association 1997; 6: 488-94
- 18- TU JV, Mazer D, Levinton C, Armstrong PW, Naylor CD. A predictive index for length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery. Canadian Medical Association Journal 1994; 2: 177-86
- 19- Harrell F. Regrenion coefficients and scoring rules [letters]. Journal of clinical Epidemiology 1996; 7: 819-25
- 20- TU JV, Naylor CD. Clinical prediction rules [letter]. Journal of clinical Epidemiology 1997; 6: 743-4
- 21- Metz CE. Basic principles of ROC analysis. Semiuuclear Medicine 1978; 4: 283-98
- 22- Hanley JA, Mc Neil BJ. The meaning and use of are a under curve ROC. Radiology 1982; 143: 29-36

- 23- Delong ER, De Long DM, Clarke pearson DL. Comparing the area under two or more correlated ROC: non-parametric approach. *Biometrics* 1998; 44: 837-45
- ۲۴- لاریجانی باقر، سلطانی اکبر، پژوهی محمد، میرفیضی سیده زهرا، دشتی رویا و همکاران. تغییرات تراکم معدنی استخوان در افراد ۶۹-۲۰ ساله ساکن تهران، مجله طب جنوب، ۱۳۸۱، ۱، ۵۰-۴۱
- 25- Michaelssen K, Bergstrom R, Mallimin H, Holmbergl, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis. Selection by body composition. *Osteoporosis International* 1996; 6: 120-6
- 26- Lydick E, cook K, Turpin J, Melten M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *American Journal of Managed Care* 1998; 1: 37-48
- 27- Weinstein L, Ullery B, Bourguignon C, A simple system to determine who needs osteoporosis screening. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 93: 757-60
- 28- Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM. Validation of the simple calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry. *Osteoporosis International* 1999; 1: 85-90