



İstanbul'da Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda Hepatit A Seroprevalansı

Hepatitis A Seroprevalence in Patients who Admitted to Training and Research Hospital in Istanbul

Özlem ALICI¹, Canan AĞALAR¹, Hanife Aydın YAZICILAR²

¹Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Hepatit A enfeksiyonu kontamine su ve yiyeceklerle bulaşan bir hastalık olup, hijyenik koşulların kötü olduğu gelişmekte olan ülkelerin başlıca sorunudur. Bu ülkelerde enfeksiyonla karşılaşma yaşı genellikle çocukluk döneminde olmaktadır. Ülkemizde sosyoekonomik düzeyin arttığı ve hijyenik koşulların daha iyi olduğu göz önüne alınarak, sadece tarama amaçlı hepatit tetkiki yapılmış sağlıklı kişilerde Hepatit A seropozitifliği araştırılmıştır. Böylece ülkemizde rutin çocukluk dönemi aşılama programına girmiş olan hepatit A aşısının gerekliliğinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2011-2012 yılları arasında başvuran ve sadece tarama amaçlı tetkik istenen kişilerde anti HAV IgG serolojisi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 795 kişinin 504 tanesi (%63) kadın, 291 tanesi (%37) erkek idi. Tüm hastalarda hepatit A seropozitiflik oranı %61 olarak saptandı. Yaş aralıklarına göre anti HAV Ig G dağılımına bakıldığında 0-10 yaş grubunda seropozitiflik %21, 11-20 yaş grubunda seropozitiflik %19 iken, 21-30 yaş aralığında her iki grubun dengelendiği (%50), 30 yaşından sonra ise seropozitiflik oranının %81 ve üzerinde olduğu saptandı.

Sonuç: Ülkemizde hepatit A ile karşılaşmanın ileri yaşlara kaydığı söylenebilir. Hepatit A seroprevalansının erken yaşlarda negatif olması ve orta yaşlarla birlikte pozitifliğin belirginleşmesi, semptomatik hastalık sıklığını ve beraberinde komplikasyonların görülme sıklığını da artıracaktır. Dolayısı ile koruyucu hekimlik yönünden sanitasyon programlarının geliştirilmesinin yanı sıra, hepatit A aşısının rutin çocukluk dönemi aşuları arasına alınarak bireylerin erken dönemde aşılınması, ülkemiz için uygun bir strateji gibi görünmektedir. (*Viral Hepatit Dergisi* 2013; 19(3): 110-14)

Anahtar Kelimeler: Hepatit A, seroprevalans, hepatit A aşısı

ABSTRACT

Objective: Hepatitis A virus (HAV) is the etiologic agent of an enterically transmitted viral hepatitis associated with poor environmental hygienic conditions. HAV is endemic in developing countries including Turkey and most of the HAV infections occur during early childhood in such countries. There is an improvement in socio economic and hygienic conditions in our country, so we want to assess both the seroprevalence of antibodies to HAV and necessity of routine childhood vaccination against hepatitis A.

Materials and Methods: The seroprevalence of HAV was determined in 795 subjects who were admitted to Istanbul Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital for only a screening test between 2011 and 2012 years. Serum samples were tested for anti-HAV IgG by a commercial enzyme linked immunosorbent assay technique.

Results: Participants comprised 291 males and 504 females. The prevalence of antibody to HAV was 61% overall. Anti HAV Ig G seropositivity was 21% and 19% respectively in the 0-10 year age-group and 11-20 year age-group. The seropositive and negative rates were equal especially in the 21 to 30 year age-group, and seropositive rates increased from 30 years old and above.

Conclusion: The results indicate that HAV transmission shifts to older age groups in our country, so possibility of symptomatic disease increases. In addition to better sanitation programmes, routine childhood vaccination of individuals can be a good strategy in terms of preventive medicine for our country. However, we suggest that cost effectiveness research needs to be done in later periods. (*Viral Hepatitis Journal* 2013; 19(3): 110-14)

Key words: Hepatitis A, seroprevalence, hepatitis A vaccine

Giriş

Hepatit A mortalitesi düşük ancak morbiditesi yüksek olan dolayısı ile iş gücü kaybına yol açabilen bir hastalıktır, bu nedenle önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Tüm dünyada her yıl ortalama 1,5 milyon akut hepatit A vakası görülmektedir, ancak gerçek rakamın bunun on kat fazlası olduğu düşünülmektedir (1,2). Ülkemiz ise Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre hepatit A için orta grup endemisite bölgesi içinde yer almaktadır (3).

Hepatit A çocuklarda genellikle asemptomatik seyreden bir hastalık olmakla beraber yetişkinlerde semptomatik seyretme olasılığı daha yüksektir (2). Fulminan hepatit gibi ciddi komplikasyonların ise her yaşta görülebileceği unutulmamalıdır (4). Dolayısıyla hepatit A hala korunulması gereken hastalıklar kategorisinde olma özelliğini devam ettirmektedir. Hepatit A virüsünün (HAV) rezervuarı insanlardır. Hastalığın görülme sıklığı ile toplumun sosyoekonomik düzeyi zıt bir korelasyon içindedir, sanitasyon koşulları düzeldikçe görülme sıklığı da azalmaktadır (1,3).

Düşük sanitasyon düzeyi ve çevresel koşulların düzeltilmesinin yanı sıra hastalıktan korunmada diğer bir önemli yöntem de aşılamadır. İnaktif hepatit A aşısı 1995'den beri kullanımdadır (1). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde riskli popülasyonlarda ve salgınlar sırasında kullanılması önerilmektedir (3). Ülkemizde TC Sağlık Bakanlığı tarafından 2012 yılından itibaren çocukluk dönemi aşı takvimine dahil edilmiştir.

Bu çalışma toplumumuzdaki hepatit A seroprevalansı ve hepatit A aşısı gereksinimine ışık tutmak amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin çeşitli polikliniklerinden gönderilen, sadece tarama amaçlı tetkik istenmiş toplam 795 kişinin Anti HAV IgG serolojisinin yaşlara göre dağılımı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Dosyasında hepatit A aşısı yaptırdığı saptananlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Anti-HAV IgG testi serum örneklerinde LiaSon Immunoassay cihazı (DiaSorin) ile ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışmaya alınan örneklerin her biri tek bir kişiye ait olup, mükerrer sonuçlar kullanılmamıştır.

İstatiksel değerlendirmelerde SPSS 16.0 programında Student-t testi ve One-Way ANOVA testi kullanılmış olup, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Toplam 795 kişinin 504 tanesi (%63) kadın, 291 tanesi (%37) erkek idi. Çalışma grubu yaş aralığı 2-77 idi. Kadınlarda yaş ortalaması 30,1, erkeklerde yaş ortalaması 31,4 olup, her iki cinsiyette yaş grupları dağılımı arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,150$). Cinsiyetler arasında HAV seropozitifliği dağılımı açısından fark saptanmadı ($p=0,169$). Yaş aralıklarına göre HAV dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. HAV seropozitiflerin yaş ortalaması 35,9, HAV seronegatiflerin yaş ortalaması 22,2 olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). 0-10 yaş grubunda HAV seropozitifliği %21, 11-20 yaş grubu arasında HAV seropozitifliği %19 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$). Bu iki gruptaki HAV seropozitifliği oranı 21-30, 31-40, 41-50 ve 51->60 yaş gruplarının HAV seropozitifliği ile karşılaştırıldığında daha düşük oranda olup, istatistiksel fark anlamlı olarak bulundu ($p=0,001$). Aynı şekilde 41-50 yaş grubunda HAV seropozitifliği %95, 51->60 yaş grubunda %100 olup, her iki grup arasında HAV seropozitifliği açısından anlamlı fark yoktu ($p=1,000$). 41 ve üstü yaş grubunun HAV seropozitiflik oranları Tablo 1'de gösterilen diğer yaş gruplarından daha yüksek olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p=0,001$).

Tartışma

Ülkemizde akut hepatit A görülme sıklığı azalmaktadır. TC Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2008 yılında bildirilen akut hepatit A vakası 7063 iken, 2011 de 3894 e gerilemiştir (4). Tablo 2'de 1995-2012 yılları arasında ülkemizde Anti HAV seropozitifliği ve yaş gruplarındaki dağılımı ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmı özetlenmiş olup, toplam Anti HAV seropozitifliğinin %38,9-96 arasında değiştiği görülmektedir (5-18). Akut hastalık ülkemizde önceleri çocukluk döneminde daha sık görülmekteydi, çalışmalarda 16 yaşından itibaren seropozitiflik oranı %90'ının üzerine çıkarken, sonraki yıllarda seropozitiflik oranlarının düştüğü; 15-20 yaş grubunda %32,8-62, 20-30 yaş grubunda %55,4-90 arasında olduğu dikkati çekmektedir. Bu çalışmada ise toplam seropozitiflik oranı %61 olup, seropozitiflik oranları sırasıyla 11-20 yaş grubunda %19, 21-30 grubunda %50 olarak bulunmuştur. Yüzde doksanın üzerinde seropozitiflik ancak dördüncü dekattan sonra görülmektedir (Tablo 1). Diğer çalışmalarda 20-30 yaş grubunda seropozitiflik oranı yaklaşık %70 iken bu çalışmada %50 olup, 30 yaşından sonra belirgin seropozitiflik görülmektedir. Dolayısıyla ülkemizde ilk temas yaşının erişkin döneme kaymaya başladığını söyleyebiliriz. Ancak bu dağılımları değerlendirirken unutulmaması gereken önemli

Yaş grubu	Anti HAV Ig G pozitif, n (%)	Anti HAV Ig G negatif, n (%)	Toplam
0-10	9 (21)	34 (79)	43
11-20	24 (19)	100 (81)	124
21-30	126 (50)	127 (50)	253
31-40	179 (81)	42 (19)	221
41-50	95 (95)	5 (5)	100
51-60	40 (98)	1 (2)	41
>60	13 (100)	0	13
Toplam	486 (61)	309 (39)	795

Tablo 2. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda Hepatit A prevalansı ve yaş gruplarına göre dağılımı

Araştırmacı	Yıl	Bölge	Hasta sayısı (n) – Toplam seropozitiflik (%)	Yaşlara göre seropozitiflik (yaş; %)
Coşkun	1995	İzmir	287-%96	8-15 %50 ≥16 >%90
Cesur	2002	Ankara	1046-%87,4	15-30 %72,7 30-60 >%90 >60 %85,1
Kaygusuz	2003	Kırıkkale	338-%77	0-4 %14,3 5-9 %15,5 10-19 %59,5 ≥20 >%90
Ocak	2005	Antakya	862-%85,4	0-4 %16,3 5-9 %43,7 10-16 %81,9 ≥17 >%90
Tekay	2006	Hakkari	416-%68,02	0-14 %68,02
Koçdoğan	2006	İstanbul	630-%40	5-9 %11,4 10-14 %29 15-19 %49,7 20-25 %69
Ağalar	2006	Ankara	405-%63	0-4 %18,4 5-9 %25,1 10-14 %25,5 15-20 %69
Turhan	2007	Hatay	528-%81,1	0-9 %38,8 10-19 %58,3 20-29 %78,9 ≥30 >%90
Özkinay	2007	İzmir	1124-%38,9	1-2 %5,9 3-6 %12,7 7-10 %33 11-14 %32,8 15-18 %43,2 19-24 %71,4 >24 >%90
Altınkaynak	2008	Erzurum	1124-%59,7	0-18 %59,7
Tosun	2010	Manisa-İzmir	3715-%74	1-3 %34 5-9 %55 10-14 %52 15-19 %62 20-29 %76-89,5 ≥30 >%90
Çetinkol	2011	Ünye	728-%57,9	0-23 ay %50 2-6 %29,2 7-10 %17,2 11-20 %37,5 21-30 %74,4 ≥31 >%90
Türker	2011	Ankara	4606-%80,8	0-4 %33,3 5-9 %20,9 10-14 %29 15-19 %43,9 20-24 %55,5 ≥25 >%80
Çetinkol	2012	Ordu	200-%39,5	15-21 %39,5

bir konu da bölgesel farklılıklardır (19). Hastanemiz İstanbul'un sosyoekonomik seviyesi daha yüksek bir hasta grubuna hizmet vermektedir ki seropozitifliğin belirgin olarak 30 yaşından sonra görülme nedeni bu olabilir diye düşünmekteyiz.

Çalışmalardan elde edilen veriler gelişmiş ülkelerde olduğu gibi bizim ülkemizde de hepatit A'nın artık bir çocukluk çağı hastalığı olmaktan çıkmaya başladığını ve yetişkinlerde görülen bir hastalık olarak kabul edilmeye başlayacağını işaret etmektedir (1). Dolayısı ile toplumda hepatit A'ya duyarlı bir yetişkin grubu oluşmaya başlamaktadır. Hastalık insidansının azalması ülkemiz için olumlu bir gelişmedir ancak bu durum hepatit A'nın önemini azaltmamaktadır. Hastalığın erişkin yaş grubunda ortaya çıkması, sirozlu veya immün süprese hastalarda daha sık olmak üzere fulminan karaciğer yetmezliği gibi ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına da yol açabilmektedir (19-22). Bu nedenle uygun hijyenik koşulların sağlanmasının yanı sıra, erişkinler arasında da hastalığın eradike edilebilmesi veya daha az görülmesi için aşı ile korunma önem kazanmaktadır.

Güvenli ve etkili bir aşı olan inaktive hepatit A aşısının, bugünkü bilimsel kanıtlar altında 2 doz şeklinde uygulanması ile ömür boyu koruyuculuk sağlanabileceği düşünülmektedir (3). İnaktive hepatit A aşısı 1991 yılında Avrupa'da, 1995 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kullanım onayı almıştır (3). Oldukça etkili bir aşı olup, 6-12 ay ara ile 2 doz uygulandığında %99,4'ün üzerinde serokonversiyon sağlamaktadır (3). Bu serokonversiyonun tüm yaşam boyunca sürdüğü düşünülmektedir. Hepatit A eradike edilebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir artık, aslında eradikasyonu Polio hastalığından daha kolaydır, çünkü hepatit A aşısı ile polio aşısından daha uzun süreli bağışıklık sağlanabilmektedir (23,24).

Aşılama politikaları ülkeler arasında değişmektedir. HAV aşısı İsrail, İtalya ve İspanya'nın bazı bölgeleri ile ABD'de çocukluk dönemi rutin aşılama programlarına dahil edilmiş ve hepatit A insidansında önemli bir azalma görülmüştür (23). ABD'de 1996-2004 yılları arasında hastaneye başvurularda üçte iki azalma saptanmıştır (24). Arjantin ve Şili'de inaktive HAV aşısının immünojenite ve güvenlik çalışmaları, Brezilya'da da hepatit A'yı aşılama ile elimine etmeye yönelik geliştirilen aşılama stratejileri ışığında maliyet etkinlik çalışmaları yapılmıştır (24). Suudi Arabistan'da 2008 yılında genişletilmiş aşı programı kapsamına hepatit A aşısı da alınmıştır (20).

Riskli popülasyonun etkili bir şekilde aşılması ile hepatit A insidansında önemli azalmanın olması, aşılama konusunda ülkeleri cesaretlendirmiş ve özellikle hastalığı kontrol etmede böyle bir yaklaşımın maliyet etkin olduğunu gösteren farmakoeconomik çalışmalar birbiri ardına yapılmaya başlanmıştır (25,26). ABD'de aşılamanın bölgelerin risklerine göre yapıldığı; yüksek riskli bölgelerde rutin bir uygulama iken düşük riskli bölgelerde gereklilik durumunda yapılan önceki aşılama programı ile tüm 1 yaşındaki çocukların aşılmasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, ilave 112000 hepatit A enfeksiyonunun önlenildiği ve aşılamanın her yıla düşen maliyetinin 45000 dolar olduğu hesaplanmıştır. Hastalığın maliyeti ile kıyaslandığında daha düşük bir rakam olduğu görülmüştür (26). Aşılama ve sadece riskli bölgelerde aşılama ile kıyaslandığında tüm ülke genelinde aşılama uygulamasının maliyet etkinliğinin diğer kabul edilebilir sağlık yaklaşımları-önlemleri ile benzer olduğu sonucuna varılmıştır (25,26). Bu nedenle 2005 yılından itibaren Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), ABD'de 12-23 aylık tüm çocukların aşılmasını önermiştir.

Ülkemizde ise 2012 yılında hepatit A aşısı rutin çocukluk aşılama programına girmiş olup, halihazırda hem genç popülasyonda hem de duyarlı erişkin popülasyonunda hastalığın önlenmesi ve eradikasyonu için anlamlı bir yaklaşım olarak görülmektedir. Özellikle de toplumumuzdaki hepatit B ve hepatit C virüsü taşıyıcıları da göz önünde bulundurulduğunda, rutin hepatit A aşısı uygulamasının ülkemiz için maliyet etkin olacağı bir gerçektir.

Çıkar Çatışması Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Yoldaş Ö, Bulut A, Altındiş M. Hepatit A enfeksiyonlarına güncel yaklaşım. *Viral Hepatit Dergisi* 2012; 18(3): 81-6.
2. Franco E, Meleleo C, Serino L et al. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 2012; 4(3): 68-73.
3. WHO. Hepatitis A. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. WHO/CDS/CSR/EDC/2000.7. <http://www.who.int/wer>.
4. Mistik R. Hepatit A virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. In: Tabak F, Tosun S. *Viral hepatit 2013*. 1. Baskı, İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını, 2013: 13-23.
5. Coşkun Ş, Keskin M, Şenöz Z, Önal O, Sarıdal Ü. Hepatitis A olguları çevresinde enfeksiyon riski-yayılım frekansı ve normal popülasyonda total anti HAV prevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 1995; (2): 90-3.
6. Cesur S, Akın K, Doğaroğlu I, Birenel S, Balık İ. Ankara bölgesinde erişkinlerde hepatit A ve hepatit E seroprevalansı. *Mikrobiyol Bül* 2002; 36: 79-83.
7. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, et al. Kırıkkale'de yaşa ve cinsiyete göre HAV, HBV ve HCV seropozitiflik sonuçları. *Viral Hepatit Derg.* 2003; 8(3): 160-5.
8. Ocak S, Kaya H, Çetin M, İnandı T. Antakya'da preoperatif hastalarda Hepatit A ve B seropozitifliği, yaş ve cinsiyete göre dağılımı. *Viral Hepatit Derg.* 2005; 10(3): 169-75.
9. Tekay F. Hakkâri Devlet Hastanesine başvuran 0-14 yaş grubu çocuklarda hepatit A sıklığı. *Dicle Tıp Derg.* 2006; (33)4: 245-7.
10. Agalar C, Kapuagası A, Demirdal T. Hepatitis A, B, C and E prevalence in Ankara between 0-20 ages and risk factors. *Calicut Medical Journal* 2006; 4(2): e3.
11. Koçdoğan FY. İstanbul'da Farklı Yaş Gruplarında Hepatit A prevalansı ve Sosyoekonomik Faktörlerle İlişkisi. Uzmanlık tezi, İstanbul: TC Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, 2006.
12. Turhan E, Çetin M. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran hastalarda hepatit A Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2007; 12(1): 30-4.
13. Ökinay F, Kurugöl Z, Koturoğlu G, et al. The epidemiology of hepatitis A infection in the population of Bornova, Izmir, Turkey. *Ege Tıp Dergisi* 2007; 46(1) : 1-6.
14. Altınkaynak S, Selimoğlu MA, Ertekin V, Kılıçaslan B. Epidemiological factors affecting hepatitis a seroprevalence in childhood in a developing country. *EAJM.* 2008; 40.
15. Tosun S. Çocuk ve erişkinlerde hepatit A ile karşılaştırma durumunun değerlendirilmesi. X. Ulusal viral hepatit kongresi, 1-4 Nisan 2010.
16. Çetinkol Y, Altunçekiç Yıldırım A. Ünye Devlet Hastanesine başvuran hastalarda Hepatit A seroprevalansı. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2011; 12(1): 18-22.
17. Türker K, Balcı E, Batı S, Hasçuhadar M, Savaş E. Ülkemizde hepatit A enfeksiyonunun değişen epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2011; 41(4): 143-8.
18. Çetinkol Y, Altunçekiç Yıldırım A. Sağlık meslek lisesi öğrencilerinde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HAV IgG sonuçlarının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2012; 18(1): 23-5.

19. Hacımustafoğlu M. Türkiye'de rutin aşı takvimleri; Genişletilmiş aşı takvimi. *J Pediatr Inf.* 2011; 5(Suppl 1): 244-51.
20. Faleh F, Shehri S, Ansari S, et al. Changing patterns of hepatitis A prevalence within the Saudi population over the last 18 years. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(48): 7371-5.
21. Bendre SV, Bavdekar AR, Bhave SA, et al. Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatr.* 1999; 36(11): 1107-12.
22. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine.* 2000; 18(Suppl 1): 1-4.
23. Anonychuk, AM, Tricco, AC, Bauch, CT, et al. Cost-Effectiveness Analyses of Hepatitis A Vaccine: A Systematic Review to Explore the Effect of Methodological Quality on the Economic Attractiveness of Vaccination Strategies. *Pharmacoeconomics,* 2008, 26(1): 17-32.
24. Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 2012; 4(3): 68-73.
25. Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, et al. Cost-Effectiveness of Routine Childhood Vaccination for Hepatitis A in the United States. *Pediatrics.* 2007; 119; e12.
26. Jacobs J, Margolis HS, Coleman PJ. The cost effectiveness of adolescent Hepatitis A vaccination in states with the highest disease rates. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154: 763-70.