

Uyku Apne Sendromu, Çalışma Hayatı ve Trafik Kazaları

Sleep Apnea Syndrome, Work Life and Traffic Accidents

Dr. Muzaffer SARIAYDIN¹, Dr. Remzi ALTIN²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ

ÖZET

Uyku apne sendromu (UAS), orta yaş çalışan popülasyonda çok yüksek bir prevalansa sahiptir. Motorlu araç ve iş kazaları için majör risk faktörüdür. Uyku apne sendromu tanı ve tedavisi ile motorlu araç kazaları, sağlıklı popülasyonda görüldüğü kadar azaltılabilir. Uyku apne sendromu tedavisi ile birlikte iş kazalarında azalma, iş performanslarında artma görülecektir. Çalışanlarda UAS tarama ve tedavisi için stratejiler geliştirilmesi tavsiye edilir. Çalışanların UAS açısından değerlendirilmesi, sağlık sistemlerindeki yükü azaltmak için yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Uyku apne sendromu, trafik kazaları, iş kazaları

SUMMARY

Prevalence of sleep apnea syndrome (SAS) is very high in middle age working population. SAS is a major risk factor for motor vehicle accidents and occupational accidents. Diagnosis and treatment of SAS can decrease motor vehicle accidents up to the level of healthy population. Lower occupational accidents and higher working performance are expected with the treatment of SAS. Development of strategies for SAS screening and treatment is advised for employees. Assessment of employees for SAS can provide decrease in burden of healthcare systems.

Key Words: Sleep apnea syndrome, traffic accidents, occupational accidents

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Muzaffer SARIAYDIN, Dr. Remzi ALTIN
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon
e-posta: drmuzaffer1@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2014.0015

GİRİŞ

Uyku apne sendromu (UAS) obezitenin başlıca risk faktörü olduğu, uyku sırasında tekrarlayan solunum durması ile karakterize bir hastalıktır. Gündüz aşırı uykululuk, sürekli horlama ve uykuda solunum durması UAS'ın ana semptomlarıdır⁽¹⁾.

Uykuya eğilim, konsantrasyon bozukluğu, motor koordinasyonun kaybı, reflekslerde azalma gibi nörolojik sekeller, konsantrasyon ve el ayak uyumu gibi kompleks motor koordinasyon gerektiren işlerde başarısızlığa neden olur ve iş kazalarını artırır^(2, 3). Direksiyon başında uyuklama ve gündüz aşırı uykuya eğilim, trafik kazalarına yol açabilir. Türkiye'de kaza oranları ve kazaya bağlı kayıplar oldukça yüksektir⁽⁴⁾. Trafik kazaları önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir ve yol açtığı iş gücü kaybı nedeniyle önemli bir ekonomik sorun oluşturmaktadır. Uyku apne sendromu olan olguların sıklığı tüm çalışmalarda toplumlara, yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermekte olup, 30 ile 60 yaş arasındaki genel popülasyonda prevalansı bayanlarda %9 erkeklerde %24 olarak bildirilmiştir⁽⁵⁾. Köktürk ve arkadaşları⁽⁶⁾ yalnızca horlama şikayeti bulunan hastalara yaptıkları polisomnografik inceleme sonucu hastaların %9,4'ünde apne-hipopne indeksini (AHİ) >5 olarak tespit etmişlerdir. Habitüel horlama oranının %10-20 arasında değiştiği kabul edildiğinde, Türkiye'de UAS sıklığının %0,9-1,9 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Toplam UAS'lı hasta sayısı düşünüldüğünde trafik ve iş kazalarının görülme oranının ne kadar yüksek bir risk taşıdığı anlaşılmaktadır.

Uyku Apne Sendromu ve Trafik Kazaları

Araç kullanma; bilişsel, algısal, motor ve karar verme yeteneğinden oluşan karmaşık bir süreçtir. Sürücünün, aracı yolda tutabilmek ve güvenli hızda seyretmek için sürekli değişen yol koşullarına dikkat etmesi gerekmektedir. Bu koşulları yerine getirmek UAS'lı olanlar için oldukça zordur⁽⁷⁾. Çünkü tedavi edilmemiş UAS, bilişsel fonksiyonlarda ve sürüş kabiliyetinde azalmaya ve psikomotor bozukluğa yol açabilir. Bu nedenle UAS'lı hastaların trafik kazası yapma oranı normal kişilere göre 2-7 kat daha yüksektir⁽⁸⁾.

Uyku apne sendromu genel popülasyona göre ticari araç sürücülerinde daha fazla görülmektedir ve ticari araç sürücülerini küçük araç sürücülerine göre daha büyük kazalara neden olmaktadır⁽⁸⁾. Avrupa'da her yıl 1.300.000'den fazla motorlu taşıt kazası olmakta; bu kazalarda 31.000 kişi ölürken, 1,7 milyon kişi yaralanmaktadır. Tahmini olarak maliyeti 53 milyar Euro'dur⁽⁹⁾. Avustralya'da 1500'den fazla kişi her yıl trafik kazasından ölmekte ve 22.000 civarında ciddi yaralanma olmaktadır. Toplam ekonomik maliyeti

yıllık 15 milyar doları aşmaktadır ve beraberinde toplum üzerinde büyük sosyal maliyetlere neden olmaktadır⁽¹⁰⁾. Ülkemizde trafik kazaları önemli bir sorun olarak devam etmektedir. 2010 yılında ülkemizde trafik kazası sayısı 1.104.388, yaralı sayısı 211.496, ölü sayısı 4045 olarak bildirilmiştir. Yapılan hesaplamalara göre; 1965 yılında bir günde 40 kaza meydana gelirken bu sayı 2010 yılında 3023'e yükselmiştir. Başka bir hesaplama ile 1965 yılında 36 dakikada bir trafik kazası olurken, 1985 yılında 8,3 dakikada, 1995 yılında 2 dakikada, 2005 yılında yaklaşık 51 saniyede, 2010 yılında ise yaklaşık her 29 saniyede bir trafik kazası meydana gelmiştir. Trafik kazaları Türkiye'de hem çok yaygın hem de her geçen yıl artma eğilimi göstermektedir⁽¹¹⁾.

Türkiye'de trafik kaza değerlendirmelerine bakıldığında, kazaların %99'undan fazlasının kişi kusuruna bağlı olduğu ifade edilmektedir. Kişilerde ise, kazaların %90'ından fazlası sürücü kusuruna bağlanmaktadır. Araç ve çevre kusuruna bağlanan kaza sayısı ihmal edilecek düzeydedir. Trafik kazası nedenleri içinde en sık uykusuz araç kullanmak (%70,2), aşırı hız (%19,3) ve alkollü araç kullanmak gelmektedir (%5,7)⁽¹²⁾.

Uykulayan sürücülerin, yollardaki trafik kazalarının en önemli nedenlerinden biri olduğuna inanılır. Uykulu sürücüler için birçok risk faktörü vardır. Uykulamayı arttıran bu risk faktörlerinden bazıları alkol tüketimi, uyku yoksunluğu/kronik uyku eksikliği, ilaçlar, uyku bozuklukları ve özellikle UAS'dır. Araç kullanırken uyuklamanın en önemli nedeni, UAS'a bağlı olarak gelişen gündüz aşırı uyku eğilimidir. Bölünmüş uyku nedeniyle aşırı gündüz uykululuğu UAS'lı hastalarda artmış trafik kazası riskinin en önemli nedenidir⁽¹³⁾. Aşırı gündüz uykululuğu ve kaza oranının prevalansını araştıran çalışmalarda gündüz aşırı uykululuğu olan sürücülerde trafik kazası oranı yüksek rapor edilmiştir⁽¹⁴⁾. Komada ve arkadaşları UAS'lı 616 hasta ile 600 sağlıklı erişkinde yaptıkları çalışmalarında son 5 yıllık kaza bilgilerini inceleyerek, kişilerin yaptıkları trafik kazalarını karşılaştırmışlar ve UAS'lı hastalarda kaza yapma riskinin sağlıklı erişkinlere göre 2.36 kat fazla olduğunu vurgulamışlardır⁽¹⁵⁾. Aldrich ve arkadaşları⁽¹⁶⁾ yaptığı çalışmada, uyku hastalığı olan 424 erişkinle, 70 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunu trafik kazaları yönünden değerlendirmiş ve uyku hastalıklarına bağlı trafik kazası yapma riskini kontrol grubuna göre 1.5-4 kat daha fazla olarak saptamışlardır.

Uyku apne sendromlu hastalarda kaza yapma riski ile hastalığın ağırlığını gösteren AHİ arasında doğrusal ilişki olduğu bildirilmiştir. Mulgrew ve arkadaşları⁽¹⁷⁾, 783 UAS'lı hasta ile 783 kontrol grubunun 3 yıllık peyriyotta kaza verilerini incelemişler. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hafif, orta ve ciddi UAS'lı olan hastalarda sırasıyla 2,6, 1,9 ve 2,0'lık bir rölatif risk

ile motorlu araç kazası oranında artış izlenmiştir. Teran-Santos ve arkadaşları⁽¹⁸⁾ trafik kazası nedeniyle acil servise gelen 102 olgu ile kontrol grubunu (152 olgu) karşılaştırdıklarında AHİ>10 olan UAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre kaza yapma riskini 6,3 kat yüksek bulmuşlardır. Young ve arkadaşlarının⁽¹⁹⁾ 913 olguluk çalışmasında ise AHİ>5 olanlarda kaza riski 3 kat, AHİ>15 olan hastalarda ise bu oran 7 kat yüksek bulunmuştur. Shiomi ve arkadaşları⁽²⁰⁾ trafik kazası oranını basit horlayıcılarda %3,8, AHİ 5-15 arasında olanlarda %5,8, AHİ 15-30 arasında olanlarda %9,9 ve AHİ>30 olanlarda %11,0 olarak saptamışlardır. Bu çalışmalar AHİ ile trafik kazası yapma riski arasında doğru orantı olduğunu göstermektedir.

Belçika, Finlandiya, Fransa, Danimarka Polonya, İsveç, İspanya ve İngiltere gibi Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde UAS hastalarının sağlıklı sürücü şartları taşımadığı kabul edilmekte ve bu hastalara ehliyet verilmemektedir. Bu hastalar ancak stabil hale gelince ehliyet alabilmektedirler⁽²¹⁾. Ehliyet düzenlemesinde UAS'ı dikkate almayan Avrupa ülkelerinde bile UAS'lı hastaların sürücülüğe uygunluk durumunun belirlenmesinde, kronik tedavinin ve semptomların optimal kontrolünü sağlamada etkili olup olmadığına bakılması hala yaygın olarak kullanılan bir uygulamadır⁽²²⁾.

Ülkemizde 2006 yılında yayınlanan "Sürücü Adayları ve Sürücülerde Aranacak Sağlık Şartları ile Muayenelerine Dair Yönetmelik" in 7. maddesinde uyku bozuklukları ile ilgili olarak; a) Her sürücü adayına uygulanacak anketin incelenmesi sonucunda horlama, tanıklı uyku apnesi ve/veya yoğun gün boyu uyuklama hali olup ilgili uzman hekim tarafından UAS olduğu düşünülen adaylardan polisomnografi (PSG) raporu istenir. Profesyonel ehliyet talep eden 45 yaşından büyük ve vücut kitle indeksi >25 olanlardan ise mutlaka PSG raporu istenir. Bu kişiler çalıştıkları sürece her sene bu testi tekrarlamak ile yükümlüdürler, b) Polisomnografi raporuyla AHİ'si 15'ten yüksek olanların profesyonel ehliyet alabilmeleri için medikal ve/veya cerrahi müdahaleler ile indeksleri 15'in altına inmeli ya da devamlı sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) veya bilevel pozitif hava yolu basıncı (BPAP) kullanmalıdırlar. Tedaviye hasta uyumu ile birlikte semptomların kontrol altına alındığının ve/veya AHİ'nin 15 veya altına indiğinin ilgili uzman hekim tarafından rapor ile tespit edilmesi halinde ve yıllık kontrol muayeneleri şartıyla ehliyet verilebilir. Aksi takdirde her iki gruptaki adaya da sürücü olur raporu verilmez veya verilmiş olan sürücü belgesi geri alınır, denilmektedir⁽²³⁾.

Uyku apne sendromu olan hastalarda sürüş performansını değerlendirmek için sürüş simülatörleri kullanılmaktadır. Hastanın araç kullanırken sürüş performansı bilgisayar ortamında değerlendirilmektedir. Findley ve arkadaşları⁽²⁴⁾ "steer clear" ismini verdikle-

ri simülatörde, engeller bulunan monoton bir otobanı taklit eden 30 dakikalık sürüş sırasında UAS'lı hastaların normal bireylerden 3-4 kat daha fazla engele çarptığını belirlemişlerdir. Vakulin ve arkadaşları⁽²⁵⁾ UAS hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sürüş simülatörü performanslarının bozulmuş olduğu gördü. Uyku apne sendromu olan hastaların 3 aylık CPAP tedavisinden fayda gördüğünü, kazalarda azalma ve sürüş simülatörü ile ölçülen sürüş performansında düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Haraldsson ve arkadaşları⁽²⁶⁾ UAS'lı hastaların uvulopalatofaringoplasti sonrası trafik kazası oranlarının dört kat azalarak, operasyon sonrası normal değerlere gerilediğini vurgulamışlardır. Yamamoto ve arkadaşları⁽²⁷⁾ uzun dönem CPAP tedavisi sonrasında kaza oranında belirgin azalma tespit etmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl UAS tedavisi ile 980 kişinin hayatı kurtarılmaktadır⁽²⁸⁾.

Sonuç olarak UAS olan hastalara uygun tanı ve tedavi uygulanarak, çok sayıda ölüm ve yaralanmaya neden olacak trafik kazaları önenebilir. Araç sürücülerinden UAS açısından semptom tanımlayanların PSG ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

UAS'ın Çalışma Hayatına Etkileri

Uyku apne sendromu konsantrasyon güçlüğü, hafıza kaybı ve bozulmuş öğrenme yeteneğine neden olmaktadır ve çalışma yeteneğini de olumsuz etkilemektedir. Uyku apne sendromu olan hastalar horlama, hipoksi atakları ve uyanmaların farkında değildirler. Gündüz uyku eğilimi olur, tekdüze işlerde uyku atakları görülür. Gündüz aşırı uykululuk ve uyku atakları, iş kazaları riskinde artışa ve iş performansında azalmaya neden olmaktadır⁽⁸⁾. İş kazaları dünya çapında büyük problemidir. Yılda yaklaşık 360.000 ölümcül iş kazası meydana gelmekte ve günde 960.000'den fazla işçi, kazalar nedeniyle yaralanmaktadır⁽²⁹⁾. Her yıl AB ülkelerinde 5720 kişi iş kazalarından dolayı ölmektedir ve işçilerin %3,1'i yılda en az bir kez iş kazasından dolayı yaralanmaktadır⁽³⁰⁾. İş kazaları ve hastalıklarının maliyeti yılda 1.250.000 milyon dolardır⁽³¹⁾.

İş kazalarının sayısını azaltmak için neden olan risk faktörlerini bilmek gerekir. Bu bilgiler sayesinde kazaları önlemek için karşı tedbirler alınabilir. İşçiler üzerinde anketler yoluyla yürütülen UAS'a yönelik çalışmalarda, mesleki kaza ve yaralanma riskinin belirgin derecede arttığı bildirilmiştir⁽³²⁾. Yirmi yedi gözlemsel çalışma içeren yeni bir metaanaliz bulgularına göre uyku problemi olan işçiler, uyku problemi olmayanlarla karşılaştırıldığında işte yaralanma riskinin uyku problemi olanlarda 1,62 kat daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir⁽³³⁾. Yaşları 40-45 arasında olan 7028 kişinin katıldığı prospektif bir çalışmada horlama, gece solunum durması ve gündüz aşırı uykululuk gibi semptomları

olan kişilerde iş sakatlığı ve iş gücü kaybının önemli derecede arttığı bildirilmiştir⁽³⁴⁾. Accatoli ve arkadaşları⁽³⁵⁾ 331 uyku apnesi olan hastanın iş performansı üzerinde yoğunlaşarak bu hastaları apnesi olmayan 100 hasta ile karşılaştırmışlar ve sonuç olarak UAS'lı işçilerde apnesi olmayanlara göre hafızada, uyanıklılıkta, tekdüze işlerin yapılmasında, yeni şeyler öğrenmede, manuel yetenekte ve iş performansında azalma rapor etmişlerdir. Uyku apne sendromu, işten ayrılışlar için bağımsız bir risk faktörüdür. Uyku apne sendromu olan bir grup hastada 6 aylık CPAP tedavisinden sonra işten ayrılışlarda önemli bir azalma gözlenmiştir⁽³⁶⁾.

Uyku apne sendromu, iş kazaları ve iş performansında azalmaya önemli oranda katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle iş ortamındaki tıbbi değerlendirmenin bir parçası olarak işçilerde UAS açısından tarama ve tedavi stratejileri geliştirilmelidir. İşçilerde UAS risk değerlendirilmesi yapılması, ulusal sağlık sistemleri üzerindeki yükü azaltacaktır. Uyku apne sendromunun tanısı ve uygun şekilde tedavisi ile çok sayıda iş kazasına bağlı ölüm ve yaralanma önlenilecektir.

KAYNAKLAR

- Duran J, Esnaola S, Rubio R, and Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689.
- George CF. Sleepiness, sleep apnea, and driving: still miles to go before we safely sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 927-8.
- George C. Sleep-5: Driving and automobile crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hipopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 804-7.
- Genel kaza istatistikleri. <http://www.trafik.gov.tr>. 2012.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- Köktürk O, Tathcıoğlu T, Kemalođlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan Olgularda Obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45: 1: 7-11
- George CFP. Driving and automobile crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 804-7.
- Tregear S, Reston J, Schoelles K, and Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 573-81
- <http://ec.europa.eu/dgs/jrc/index.cfm>. (accessed 12 August 2012).
- <http://www.austroads.com.au> (accessed 12 August 2012).
- Emniyet Genel Müdürlüğü, Trafik Hizmetleri Başkanlığı, Trafik Eğitim ve Araştırma Daire Başkanlığı, Trafik İstatistik Yılığı, Ankara 1998.
- Stradling J. Driving and obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2008; 63: 481-3.
- Dement WC, Mitler MM. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. *JAMA* 1993; 269: 1548-50.
- Vennelle M, Engleman HM, Douglas NJ. Sleepiness and sleep-related accidents in commercial bus drivers. *Sleep Breath*. 2010; 14: 39-42.
- Komada Y, Nishida Y, Namba K, Abe T, Tsuiki S, Inoue Y. Elevated risk of motor vehicle accident for male drivers with obstructive sleep apnea syndrome in the Tokyo metropolitan area. *Tohoku J Exp Med* 2009; 219: 11-16.
- Aldrich MS. Automobile accidents in patients with sleep disorders. *Sleep* 1989; 12: 487-94.
- Mulgrew AT, Nasvadi G, Butt A, et al. Risk and severity of motor vehicle crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea. *Thorax* 2008; 63: 536-541.
- Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J, et al. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Eng J Med* 1999; 340: 847-51.
- Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleepiness, driving and accidents sleep-breathing disorders and motor vehicle accidents in a population based sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20: 608-13.
- Shiomi T, Arita AT, Sasanabe R, et al. Falling asleep while driving and automobile accidents among patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2002; 56: 333-6.
- Rodenstein DO, Sforza E, Montserrat JM, et al. Sleep apnea and driving license regulations in the European Union. 16th ERS Annual Congress, September 2-6, 2006, AbstractBook, P3778.
- Alonderis A, Barbe F, Bonsignore M, Calverley P, De Backer W, Diefenbach K, et al. Medico-legal implications of sleep apnoea syndrome: driving license regulations in Europe. *Sleep Med* 2008; 9: 362-75
- <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2008/07/20080717-1>.
- Findley LJ, Unverzagt M, Guchu R, et al. Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea and narcolepsy *Chest* 1995; 108: 619-24.
- Vakulin A, Baulk SD, Catcheside PG, Antic NA, van den Heuvel CJ, Dorrian J, et al. Driving simulator performance remains impaired in patients with severe OSA after CPAP treatment. *J Clin Sleep Med*. 2011; 7: 246-53.
- Haraldsson PO, Carenfelt C, Lysdahl M, Tingvall C. Does uvulopalatopharyngoplasty inhibit automobile accidents? *Laryngoscope* 1995; 105: 657-61.
- Yamamoto H, Akashiba T, Kosaka N, et al. Long-term effects nasal continuous positive airway pressure on daytime sleepiness, mood and traffic accidents in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 2000; 94: 87-90.
- Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, and Davidson TM. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004; 27: 453-458.

29. Hamalainen P, Saarela KL, Takala J. Global trend according to estimated number of occupational accidents and fatal work-related diseases at region and country level. *J Saf Res* 2009; 40: 125e39.
30. Health and safety at work statistics <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/introduction> (2012).
31. International Labour Organization (ILO). *Safety in numbers* 2003.
32. Ulfberg J, Carter N, Edling C. Sleep-disordered breathing and occupational accidents. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26: 237-242.
33. Katrin U, Amar J.M, David M, et al. *Sleep problems and work injuries: A systematic review and metaanalysis.* *Sleep Medicine Reviews* 2014; 18: 61-73.
34. Sivertsen B, Overland S, Glozier N, Bjorvatn B, Maeland JG, Mykletun A. The effect of OSAS on sick leave and work disability. *Eur Respir J* 2008; 32: 1497-1503.
35. Accattoli MP, Muzi G, dell'Omo M, et al. Occupational accidents, work performance and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *G Ital Med Lav Ergon* 2008; 30: 297e303.
36. Scharf MB, Stover R, McDannold MD, Spinner O, Berkowitz DV, Conrad C. Outcome evaluation of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *Am J Ther* 1999; 6 : 293-7.