

بررسی میزان ابتلا به HIV و HCV در بیماران مشکوک مراجعه کننده به بیمارستان شهدای عشایر خرم آباد در سال 1386

محسن محمدی¹، حسن حسین زادگان²، شیرزاد فلاحی³، مهدی بیرجندی⁴، مژگان آزادپور⁵، فتح الله موحدی⁵

- 1- مربی، گروه میکروپ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
- 2- استادیار، گروه میکروپ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
- 3- مربی، گروه انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
- 4- مربی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
- 5- کارشناس آزمایشگاه بیمارستان شهدای عشایر

یافته / دوره یازدهم / شماره 1 / بهار 88 / مسلسل 39

چکیده

دریافت مقاله: 87/3/27، پذیرش مقاله: 87/12/25

مقدمه: شیوع HIV و HCV در کشورهای مختلف با توجه به ریسک فاکتورهای اختصاصی و دیگر فاکتورها متفاوت است. به ویژه زمانی که عفونت همزمان وجود داشته باشد که این خود می تواند تاثیرات خاصی را روی روند عفونت، بقا و نیز میزان شیوع آن ها داشته باشد. هدف از این مطالعه بررسی میزان شیوع این عفونت ها به خصوص عفونت همزمان می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه یک مطالعه توصیفی - مقطعی می باشد که در سال 1386 بر روی مراجعین مشکوک به بیماری های HIV و HCV انجام گرفت که از نظر وجود آنتی بادی با استفاده از آزمون الایزا مورد بررسی قرار گرفتند و پس از جمع آوری داده ها و وارد کردن آنها در نرم افزار آماری SPSS نتایج مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. از آزمون دقیق فیشر و با در نظر گرفتن سطح خطای 5٪ برای تعیین ارتباط بین میزان ابتلا به بیماری ها و جنس استفاده گردید.

یافته ها: در این مطالعه 304 نفر مرد و 116 نفر زن بودند. نتایج این مطالعه نشان داد که تعداد موارد HIV مثبت 45 نفر (10/7٪) (10٪ مرد، 0/7٪ زن) و HCV مثبت 115 نفر (24/8٪) (20/3٪ مرد و 4/5٪ زن) بودند. میزان ابتلا به عفونت همزمان (HCV+/HIV+) در کل افراد جامعه مورد مطالعه 8/1٪ بودند. که در این میان 75/6٪ افرادی که HIV مثبت بودند نیز HCV مثبت بودند. همچنین بین میزان ابتلا به HIV و HCV ارتباط معنی داری مشاهده گردید ($p < 0/001$).

بحث و نتیجه گیری: با توجه به بالا بودن میزان ابتلا به HCV در افرادی که HIV مثبت هستند و ارتباط معنا داری که وجود دارد به نظر می رسد افرادی که HIV مثبت هستند بیشترین احتمال و خطر را برای کسب و یا انتقال HCV را داشته و دارند. در ضمن تفاوت قابل ملاحظه ای بین میزان ابتلا به عفونت همزمان در کشور ما با دیگر کشور ها وجود دارد.

واژه های کلیدی: ابتلا، HIV، HCV، خرم آباد

مقدمه

به حضور همزمان دو ویروس HIV و HCV در یک فرد عفونت همزمان¹ گفته می شود. در ایالات متحده آمریکا تقریباً 30 درصد افراد آلوده به HIV به HCV نیز آلوده هستند که چیزی در حدود 150000 تا 300000 عفونت همزمان در کل آمریکا وجود دارد (1). میزان شیوع عفونت همزمان HIV و HCV به طور مشخص متفاوت است که بسته به راه و روش انتقال، عفونت اغلب در بین مصرف کننده های داروهای تزریقی (IVDU)² و افراد هموفیلی در مقایسه با مردان هم جنس باز³ وجود دارد (2). تقریباً 40 میلیون نفر در کل جهان به ویروس HIV آلوده هستند، تخمین زده می شود 3٪ از جمعیت جهان (170 میلیون) به عفونت HCV آلوده باشند که بازتاب یک پاندمی بزرگ ویروسی است که چهار تا پنج برابر بیشتر از عفونت HIV شیوع دارد. در آمریکا و اروپا 43-13 درصد افراد مبتلا به HIV به HCV نیز آلوده هستند که بیش از 85٪ آن به صورت عفونت مزمن در آمده است (3 و 4). در افرادی که سرم آنها از نظر HIV مثبت بوده که به دنبال آن تزریق دارو وجود داشته است، نشان داده شده که بیشترین خطر را برای اکتساب HIV داشته اند و نیز شیوع HCV به این طریق 90٪ بوده است (5). HCV دارای ژنوم RNA تک رشته ای با پلارپتته مثبت جزء خانواده فلاوی ویریده که در سال 1989 به عنوان عامل هپاتیت غیر A و غیر B شناخته شد. فقط جمعیت کوچکی از عفونت حاد با این ویروس دارای علائم هستند و در تقریباً 80٪ موارد بیماری به سمت مزمن شدن پیشروی می کند (6).

HCV می تواند یک عامل تشدید کننده به ویژه برای بیمارانی که عفونت همزمان دارند باشد آنچنان که درمان برای HIV به سبب فعالیت زیاد و نیز سمیت بالای داروهای ضد رتروویروسی و یا پیشگیری کننده علیه عفونت های فرصت

طلب⁴ با مشکل مواجهه می گردد. لذا افراد دارای عفونت همزمان دارای بیشترین خطر برای وخامت بیماری و یا مرگ به واسطه حضور HCV می باشند به این دلیل که HIV تشدید دهنده پیشروی HCV است می تواند منجر به افزایش بروز سیروز کبدی، نقص کبدی و سرطان کبد (هپاتوسلولار کارسینوما)⁵ گردد (7). متأسفانه HCV می تواند درمان علیه HIV را به دلیل هپاتوتوکسیسیته داروهای علیه HIV با مشکل مواجهه کند (8).

انتقال مادرزادی HCV به طور نسبی نادر است (افراد دارای HCV بدون حضور HIV) اما مطالعات نشان می دهد که عفونت همزمان می تواند انتقال HCV را افزایش دهد (9). دو گروه عمده که بیشترین خطر را جهت کسب HCV دارا می باشند دریافت کنندگان خون⁶ و مصرف کنندگان داروهای تزریقی (IVDU) می باشند که همراه با پیشرفت تست های غربال گری خون های اهدایی نسبت این دو در دو دهه اخیر تغییر یافته است. به طوریکه در سال 2002 در آمریکا این میزان در جمعیت اهدا کنندگان خون⁷ در 1935000 و 1 در 2135000 به ترتیب برای HCV و HIV گزارش گردید. اما در مورد استفاده کننده گان از داروهای تزریقی هنوز مشکل وجود دارد (10). اغلب موارد جدید اکتساب HCV (68٪) به علت مصرف دارو های تزریقی است. آلودگی در پرسنل مراکز بهداشتی که به طور فراوان در معرض خون و محصولات خونی قرار گرفته اند در حدود 5٪ و نیز در حدود 10٪ به صورت منابع ناشناخته گزارش گردیده است (11).

1. Co-infection
2. IVDU: Intravenous drug users
3. Homosexual men
4. Opportunistic infections
5. Hepatocellular carcinoma
6. Blood recipients
7. Blood transfusion

تعداد مراجعین در محدوده سنی بین 20-40 سال بودند. همچنین محدوده سنی افراد HIV مثبت و HCV مثبت 15-60 سال (میانگین 34 سال) بود.

میزان ابتلا به HIV 10/7% بدست آمده برای مردان و زنان به ترتیب 13/8% و 2/6% بوده است. همچنین میزان ابتلا به HCV 24/8% بوده که این درصد برای مردان و زنان به ترتیب 28% و 16/4% بدست آمد. 8/1% افراد کل جامعه، هر دو عفونت HIV و HCV را داشتند، از کسانی که HIV مثبت بودند 75/6% آنها نیز دارای آنتی بادی علیه HCV بودند. همچنین با توجه به مقدار p بدست آمده، بین میزان ابتلا به HIV و HCV ارتباط معنی داری بدست آمد (جدول 1). در مردان مورد مطالعه 13/8% HIV مثبت بودند که این درصد برای زنان 2/6% می باشد که با توجه به p-value بدست آمده، بین جنس و ابتلا به HIV اختلاف معنی داری وجود دارد (جدول 2).

جدول شماره 1- توزیع فراوانی مراجعه کنندگان به تفکیک ابتلا به

HCV و HIV

جمع کل	مثبت		منفی		جمع کل
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
375	70	18/7	305	81/3	منفی
45	34	75/6	11	24/4	مثبت
420	104	24/8	316	75/2	جمع کل

آزمون استقلال مجذور کای نشان می دهد که بین ابتلا به HIV و ابتلا به HCV ارتباط معناداری وجود دارد (p < 0/001)

جدول شماره 2- توزیع فراوانی مراجعه کنندگان به تفکیک ابتلا به

HIV و جنسیت

جمع کل	مرد		زن		جمع کل
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
375	262	86/2	113	97/4	منفی
45	42	13/8	3	2/6	مثبت
420	304	100	116	100	جمع کل

نتایج آزمون استقلال مجذور کای نشان می دهد که بین جنسیت و ابتلا به HIV ارتباط معناداری وجود دارد (p < 0/001)

HIV و HCV مسیرهای مشابهی برای انتقال دارند اما نسبت انتقال آن ها متفاوت است، HCV تقریباً 10 برابر عفونی تر از HIV توسط انتقال خونی از طریق پوست در حجم کمی از خون ایجاد عفونت می کند، در عوض HIV نسبت به HCV در بین افرادی که دارای شریک جنسی هستند و نیز مادر به فرزند قابلیت انتقال بیشتری دارد. شیوع آنتی بادی علیه HCV در میان زنانی که با مردان HCV مثبت شریک جنسی بوده اند. حدود 3% است در حالی که شیوع آنتی بادی علیه HIV در میان زنانی که با مردان HIV مثبت شریک جنسی بوده اند چهار برابر این مقدار بوده است (12 و 13).

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی مقطعی است که در سال 1386 بر روی 420 بیمار مشکوک مراجعه کننده به بیمارستان شهدای عشایر خرم آباد در مدت یک سال انجام شده است. بر اساس شرح حال، معاینه بالینی و تشخیص اولیه پزشک به بیماری های HIV و HCV مشکوک تشخیص داده شده بودند. پس از مراجعه بیماران به آزمایشگاه، انجام خون گیری و جدا کردن سرم از خون، با آزمون الیزا (ELISA kit Diaplus.co Ltd USA) از نظر وجود آنتی بادی های HIV و HCV مورد سنجش و ارزیابی قرار گرفتند. سپس نتایج بدست آمده جمع آوری و پس از وارد کردن آنها در نرم افزار آماری SPSS نسخه 15، تجزیه و تحلیل آن ها با استفاده از آزمون دقیق فیشر و با در نظر گرفتن سطح خطای $\alpha = 5\%$ انجام گردید

یافته ها

از میان 420 بیمار مشکوک، 304 نفر مرد و 116 نفر زن با میانگین سنی برای مردان 38 سال با انحراف معیار 18/2 و برای زنان 43 سال با انحراف معیار 20/6 بوده اند. بیشترین

همه افراد دارای عفونت با HIV بایستی برای HCV نیز مورد آزمایش قرار گیرند، الایضا یک تست غربال گری برای شناسایی و جداسازی آنتی بادی علیه HCV افراد در گذشته و یا حال است (16). HIV روند سیر عفونت HCV را تحت تاثیر قرار می دهد و پیشروی بیماری کبدی را در افراد دارای عفونت همزمان (HIV/HCV) سرعت می بخشد (17). همچنین نشان داده شده که HCV پیشروی بیماری HIV را تشدید می کند (18) میزان ابتلا و شیوع HIV و HCV در کشورهای مختلف و حتی در داخل یک کشور می تواند متفاوت باشد. مطالعه حاضر نشان می دهد میزان ابتلا به HIV و HCV به ترتیب 10/7٪ و 24/8٪ و عفونت همزمان (HIV/HCV) 8/1٪ در کل جامعه مورد مطالعه بود (جدول 1) که در افرادی که HIV مثبت بودند 75/6٪ آنها نیز دارای آنتی بادی علیه HCV بودند. همچنین ارتباط معنی دارای بین عفونت با HIV و HCV وجود داشت (جدول 2). نتایج ما نشان می دهد که 75/6٪ افرادی که HIV مثبت بودند دارای آنتی بادی علیه HCV هستند که نشان دهنده شیوع بالای HCV در میان افراد HIV مثبت است. این افراد بیشترین احتمال را با توجه به مسیر انتقال مشترک برای هر دو ویروس جهت کسب HCV دارند. در یک مطالعه مشابه که در زنجان صورت گرفته بود میزان شیوع عفونت های HIV، HBV و HCV به ترتیب 1/2٪، 3/8٪ و 47/4٪ گزارش گردید و ارتباط معنا داری بین عفونت همزمان با HIV و HCV وجود داشته است (19).

در مطالعه دیگری که در این زمینه در اهواز در زمینه عفونت همزمان (HIV/HCV) صورت گرفته بود میزان درصد آنتی بادی علیه HCV در افراد HIV مثبت 74/4٪ و ارتباط معنی داری بین آنها گزارش گردید (20). فراوانی میزان ابتلا به عفونت همزمان HCV در میان افراد آلوده به HIV

همچنین میزان ابتلا به HCV در مردان مورد مطالعه 28٪ بدست آمد که این درصد برای زنان 16/4٪ بود. بین جنس و ابتلا به HCV اختلاف معنی داری بدست آمد (جدول 3) در ارتباط با همبستگی بین ابتلا به هر دو عفونت مذکور، با توجه به p-value بدست آمده، میزان ابتلا به HCV در مردان و زنان HIV مثبت یکسان است (جدول 4).

جدول شماره 3- توزیع فراوانی مراجعه کنندگان به تفکیک ابتلا به HCV و جنسیت

جنس	زن		مرد		جمع کل
	فراوانی درصد	درصد	فراوانی درصد	درصد	
منفی	97	83/6	219	72	316
مثبت	19	16/4	85	28	104
جمع کل	116	100	304	100	420

نتایج آزمون استقلال مجذور کای نشان می دهد که بین جنسیت و ابتلا به HCV ارتباط معناداری وجود دارد (p= 0/009)

جدول شماره 4- توزیع فراوانی افراد HIV مثبت به تفکیک ابتلا به HCV و جنسیت

جنس	زن		مرد		جمع کل
	فراوانی درصد	درصد	فراوانی درصد	درصد	
منفی	2	66/7	9	21/4	11
مثبت	1	33/3	33	78/6	34
جمع کل	3	100	42	100	45

نتایج آزمون استقلال مجذور کای نشان می دهد که در افراد HIV مثبت، بین جنسیت و ابتلا به HCV ارتباط معناداری وجود ندارد (p= 0/143).

بحث و نتیجه گیری

عفونت با HIV و HCV از بیماری های مهم ویروسی محسوب می شوند که می توانند به صورت تکی و یا همزمان وجود داشته باشد (2). عفونت HCV با شیوع بالایی در میان افراد آلوده به HIV وجود دارد که به دلیل مسیر های مشترک در انتقال ویروس است (14) عفونت همزمان (HIV/HCV) در یک فرد احتمال انتقال جنسی HCV را که انتقال ضعیفی دارد را افزایش می دهد (15).

در این مطالعه چندین محدودیت وجود داشت. اول اینکه ما از افرادی که تست شده بودند اطلاعات کاملی از قبیل سابقه اعتیاد و یا رفتار پر خطر و بیماری هایی از قبیل هموفیلی، کم خونی و نیز مصرف و یا عدم مصرف الکل و غیره را نتوانستیم بدست آوریم (به علت عدم همکاری و یا عدم پاسخ صحیح مراجعه کنندگان به علت های متفاوت این اطلاعات ناقص بود). بنابراین مطالعات بعدی در این مورد ضروری به نظر می رسد. دوم اینکه ما در این مطالعه فقط از تست الایزا به عنوان تست غربال گری اولیه استفاده کردیم و از تست های تکمیلی دیگر نظیر وسترن بلات و یا PCR (-RT) برای تایید نتایج مثبت استفاده نکردیم. این مطالعه به فراوانی میزان ابتلا به HIV و HCV و به خصوص عفونت همزمان (HIV /HCV) و نیز توجه به راههای مشترک انتقال آنها و نیز اینکه تمامی افرادی که برای HIV تست می شوند و یا آلوده به HIV هستند بایستی از نظر HCV نیز تست شوند و نیز افرادی که برای HCV تست می شوند بایستی برای HIV نیز تست شوند.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی لرستان که با تقبل هزینه طرح ما را در انجام طرح یاری رسانده و عزیزانی که با ما در انجام این طرح همکاری نمودند، تشکر و قدردانی بعمل می آید.

در ایران مشابه دیگر کشورها نظیر آمریکا، اسپانیا و ایتالیا است (21 و 22) اما بیش از حد انتظار است. بطوری که در مطالعه ما تفاوت قابل ملاحظه ای وجود دارد (6/75٪ در مطالعه حاضر در مقابل 4/47٪ مطالعات دیگر و همچنین در مطالعات مشابه در این زمینه میزان تولید آنتی بادی علیه HCV در افراد HIV مثبت دارای مقادیر متفاوت می باشد. در مطالعه ای که در بیمارستانی در شیکاگو بر روی 510 نفر HIV مثبت صورت گرفت، 40٪ آنها دارای آنتی بادی علیه HCV بودند (23). در مطالعه دیگری در یکی از بیمارستان های فرانسه بر روی 1813 نفر HIV مثبت 28٪ دارای آنتی بادی علیه HCV بودند (24).

در مطالعه ای در سوئیس بر روی 3111 نفر HIV مثبت 37٪ آنها دارای آنتی بادی علیه HCV بودند (8). در مطالعات مشابه دیگر در نیوزلند و یونان بر روی 394 نفر و 181 نفر HIV مثبت 14٪ آنها دارای آنتی بادی علیه HCV بودند (25 و 26). همانطور که مشاهده می شود میزان آنتی بادی علیه HCV در افراد HIV مثبت در کشورهای مختلف متفاوت است و حتی در داخل یک کشور نیز همانند کشور ما می تواند متفاوت باشد. بطوریکه در چندین مطالعه مختلف در آمریکا شیوع آنتی بادی علیه HCV در افراد HIV مثبت به ترتیب 16٪، 17٪، 33٪ و 43٪ گزارش شده است (1، 3، 4، 27).

References

1. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, et al. Hepatitis C virus prevalence among patients coinfecting with human immunodeficiency virus: cross-sectional analysis of the U.S. adult AIDS Clinical Trials Group. *CID* 2002; 34: 831-837
2. Winnock M, Salmon-ceron D, Dabis F, et al. Interaction between HIV-1 and HCV infections: towards a new entity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 53: 936-946
3. Fultz SL, Justice AC, Butt AC, et al. Testing, referral and treatment patterns for hepatitis C virus coinfection in a cohort of veterans with human immunodeficiency virus infection. *CID*, 2003; 36: 1039-1046
4. Tedaldi EM, Hullsiek KH, Malvestutto CD, et al. Prevalence and characteristics of hepatitis c virus coinfection in human immunodeficiency virus Clinical Trials Group. *CID*, 2003; 36, 1313-7
5. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of Hepatitis C virus infection in USA 1998 through 1994. *NEJM*, 1999; 341: 556-562
6. Faye-White E, Garfein RS, Brouwer KC, Lozada R, Ramos R, et al. Prevalence of Hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the U.S. *Salud Publica Mex*, 2007; 49: 165-72
7. Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F, et al. Influence of HIV type 1 on the natural course of chronically acquired hepatitis C. *Eur Journal Clin Microbiol Infect Dis*, 1995; 14: 949-953
8. Gerub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection : The Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 2000; 356: 1800-1805
9. Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis natural history Meta analysis of sexual and vertical transmission and therapeutic issues. *Archives of Internal Medicine*, 2002
10. Dood RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion*, 2002; 42: 975-9
11. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36: 93-98
12. Shiao J, Guo L, Mc Laws ML. Estimation of the risk of bloodborne pathogens to health care worker after a needlestick injury in Taiwan. *American Journal of Infection Control*, 2002; 30: 15-20
13. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, et al. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Annals of Internal Medicine* 1991; 115: 764-768
14. Polsky B, Kim AY, Chung RT. Human immunodeficiency virus and hepatitis B and C coinfection: pathogenic interaction natural history and therapy. *AIDS Clin Rev*, 2000-2001: 236-306

15. Filippini P, Coppola N, Scolastico C, et al. Does HIV infection favor the sexual transmission of hepatitis C Sexually Transmitted Diseases, 2001; 28: 725-729
16. Centers for Disease Control and prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons -2002 recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. MMWR, 2002; 51(8): 21-22
17. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co infected patients. Hepatology 1999; 30: 1054-8
18. Pol S, Vallet-Pritchard A, Fontaine H. Hepatitis C and human immunodeficiency coinfection at the era of highly active antiretroviral therapy. J Viral Hepatitis 2002; 9; 1-8
19. Khani M, Vakili MM, prevalence and risk factor of HIV, Hepatitis B virus and Hepatitis C virus infection drug addicts among Zanzan prisoners. Arch Iranian Med 2003; 6(1): 1-4
20. Alavi SM, Etemadi A. HIV/HBV, HIV/HCV and HIV/HTLV-1 coinfection among injection drug user patients hospitalization the infectious disease ward of a training hospital in Iran. Pak J Med Sci, 2007; 23: 510-513
21. Thomas DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. Hepatology, 2002; 36: 20-29
22. Puig-Basagoiti F, Cabona M, Guilera M. Prevalence and route of transmission of infection with a novel DNA virus (TTV) hepatitis C virus and hepatitis G virus in patients infected with HIV. J AIDS, 2000; 23: 89-94
23. Falusi OM, Pulvirenti J, Sarazine J, et al. HIV –infected patients in the HAART era: how do hepatitis C virus coinfecting patients differ AIDS Patients Care and STDs, 2003; 17: 6-13
24. Salmon-Ceron D, Gouezel P, et al. Hospitalized HIV-HCV co-infected patients. A French national survey made in June 2001. Medecine ET Maladies Infectieuses, 2003; 33: 78-93
25. Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus coinfection and the risk for hepatotoxicity og highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. AIDS (2000); 14: 2895-2902
26. Dimitrakopoulos A, Takou A, Haida A, et al. The prevalence of hepatitis B and C in HIV positive Greek patients: relationship to survival of deceased AIDS patients. Journal of infection, 2000; 40: 127-131
27. Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV Atlanta V.A (Veterans Affairs Medical Center) cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. Clinical Infectious Diseases, 1999; 29: 150-15