

GÜNÜBİRLİK EL CERRAHİSİ VAKALARINDA PREEMPTİF ANALJEZİ: TRAMADOL, ROFEKOKSİB VE LORNOKSİKAM'IN KARŞILAŞTIRILDIĞI RANDOMİZE, KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Fatma SARICAOĞLU, İsmail Aydın ERDEN, Filiz ÜZÜMCÜGİL, Ülkü AYPAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) ve opioid-içeren analjeziklerin ameliyat öncesinde uygulanması, ameliyat sonrasındaki ağrı kesici ihtiyacını ve ağrıya karşı olan duyarlılıktaki artışı azaltabilir.

Çalışmamızda 3 ayrı ilacın, median sinir blokajı altında el cerrahisi uygulanacak 40 ASA I-III [(ortalama yaş: 46 (16-70)) günübirlilik hasta üzerindeki preemptif analjezik etkinliklerini karşılaştırdık. Ameliyattan 30 dakika önce; 100 mg tramadol (Grup T), 50 mg rofekoksib (Grup R), 8 mg lornoksikam (Grup L) ve placebo olarak da 675 mg Vit-C (Grup P) verildi. Hastalara evlerinde ağrıları olması halinde almaları için 500 mg parasetamol reçete edildi. Ağrı kesici etkinliği, ameliyat sonrasındaki 24 saat boyunca, belirlenen 5 ayrı zamandaki VAS değerleri öğrenilerek değerlendirildi. '0: etkili olmadı' ve '5: ağrımı tamamen kesti' olmak üzere 0 ile 5 değerleri arasında ağrı kesici etkinliği, toplam kullanılan parasetamol tablet sayısı, ürtiker, kaşıntı, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, mide yanması, kabızlık, ishal, baş ağrısı ve baş dönmesi dahil olmak üzere yan etkilerin sıklığı ve ciddiyeti ile '0: memnun kalmadım' ve '4: memnun kaldım' olmak üzere 0 ile 4 arasında memnuniyet dereceleri de kaydedildi.

Çalışma ilaçları arasında, preemptif analjezik etkinlikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Lornoksikam grubu hariç diğer gruplarda, ameliyat sonrası 24 saat içerisindeki VAS değerlerine ait değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Lornoksikam grubundaki VAS değerleri daha düşük olup, 24 saatlik çalışma süresi boyunca 0-4 arasında seyretmiştir. 6. saat VAS değerleri incelendiğinde; Grup L'ye ait VAS değerlerinin, Grup P'den istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdiği ($p<0.05$), ancak Grup R ve T ile anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterildi.

Cerrahiden 30 dakika önce uygulanan oral lornoksikam, tramadol ve rofekoksib günübirlilik el cerrahisi vakalarında ameliyat sonrası etkin ağrı kontrolü sağlamaktadır.

ANAHTAR KELİMELE: Preemptif analjezi, günübirlilik el cerrahisi, tramadol, rofekoksib, lornoksikam

SUMMARY

THE PREEMPTIVE ANALGESIA FOR AMBULATORY HAND SURGERY: A RANDOMIZED CONTROLLED PILOT STUDY TO COMPARE TRAMADOL, ROFECOXIB AND LORNOXICAM

The preemptive administration of NSAID's and opioid-containing oral analgesics may reduce postoperative analgesic requirements and hypersensitivity.

We studied the preemptive analgesic efficacy of three drugs in 40 ASA I-III patients (mean age: 46 (16-70), male:female=1:3) scheduled to undergo ambulatory hand surgery with median nerve blockade. 30 minutes before surgery, oral analgesic tablets were given as follows: tramadol 100 mg, rofecoxib 50 mg, lornoxicam 8 mg and 675 mg Vitamin-C. Follow-up medication consisted of oral paracetamol 500 mg on demand. Analgesic efficacy was evaluated using a visual analogue scale at five different time intervals during the 24-hour postoperative study period. Global pain relief on a 5-grade scale, the total number of analgesic tablets, the frequency and severity of adverse effects were recorded.

The study drugs were not statistically different from each other for preemptive analgesic effects. In three of the groups, excluding Group L, the variation of VAS in the postoperative period was statistically significant. The 6th hour records were statistically significant for Group L when compared to Group P ($p=0.023$), but not when compared to Groups R and T.

Oral lornoxicam, tramadol and rofecoxib administered 30 minutes before surgery provide effective postoperative analgesia for ambulatory hand surgery.

KEY WORDS: Preemptive analgesia, ambulatory hand surgery, tramadol, rofecoxib and lornoxicam

GİRİŞ

El cerrahisi girişimleri sıklıkla günübirlilik hastalar üzerinde uygulanmaktadır ve girişim sonrası gelişen ağrı günümüzde kullanılmakta olan ağrı kesicilerle henüz tamamıyla engellenememektedir. Bu ağrı kesici ilaçların cerrahi uyarı başlamadan önce uygulanmasının, erken prostanoit üretimini engelleyerek, primer hiperaljezi gelişimini önleyip daha etkin olmalarını sağladığı belirtil-

mektedir. Cerrahi uyarı, ağrı uyarıları için bir başlangıç barajı oluşturur, COX-2 enzim sentezi uyarılır, prostaglandin E₂ (PGE₂) ve I₂ (PGI₂) gibi hiperaljezik mediyatörlerin sentezi artar; böylece primer hiperaljezi (lokalize hiperaljezi) gelişir. Hiperaljezik mediyatörlerin tek başlarına ağrı etkileri yoktur, ancak ağırlı uyarı varlığında periferik nosiseptif duyarlılığı artırmak üzere, bu

uyaranın etkisini potansiyalize ederler. Aynı zamanda periferik nöronların sürekli ağrılı uyarana maruz kalması sonucu, spinal nöronlarda gelişen iletim artışı çevredeki sağlam dokunun ağrı eşiğini düşürür (sekonder hiperaleji). Bu nedenle, ağrılı uyarın hem periferik, hem de merkezi sinir sisteminde uzamış değişiklikler başlatılabilir ve bu şekilde ameliyat sonrası gelişen ağrıyı artırır (1). Preemptif analjezi, ağrılı uyarının iletildiği bu mekanizma ve yolları bloke ederek ameliyat sonrası ağrıyı ve analjezik ihtiyacını azaltma temeline dayanır. NSAİİ'lerin preemptif etkinlikleri daha önceden çalışılmıştır (1,2). Etki mekanizmaları, COX enzim inhibisyonu aracılığıyla prostaglandin E₂ (PGE₂) ve I₂ (PGI₂) gibi hiperaleji mediatörlerinin sentez inhibisyonuna bağlı olduğu için NSAİİ'ler daha fazla tercih edilmiştir. Çoğu NSAİİ selektif değildir; hem COX-1, hem de COX-2 'yi inhibe ederler. Bunların COX-1 inhibisyonuna bağlı yan etkileri vardır, ancak selektif COX-2 inhibitörleri daha az yan etki ile ağrı kesici özellik gösterirler (3). Bir selektif COX-2 inhibitörü olan rofekoksib oral verildiğinde major ortopedik cerrahilerde preemptif analjezik etkinliğe sahiptir (3,4). Bir non-opioid analjezik ve selektif olmayan COX inhibitörü olan lornoksikam ise oral cerrahi girişimler ile diz cerrahilerinden sonra ağrı kesici olarak etkin bulunmuştur (5). Minor jinekolojik girişimlerden önce oral uygulandığında da ameliyat sonrası etkin ağrı kontrolü sağlamıştır (6). Monoaminerjik aktiviteye sahip bir sentetik μ -opioid agonisti tramadol'un, hem çocuk hem de erişkin hastalarda, sırasıyla intravenöz veya kaudal uygulandığında preemptif analjezik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (7,1).

Bu prospektif, randomize, çift kör pilot çalışmanın amacı, el cerrahisi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası gelişen ağrının kontrolünde preemptif amaçlı uygulanan rofekoksib, tramadol ve lornoksikamın etkinliklerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemize ait etik kurul izni ile yazılı hasta onamı alındıktan sonra, el cerrahisi uygulanacak 40 sağlıklı gönüllü hasta (16-70 yaş) sayıca eşit büyüklükte 4 gruptan birine randomize olarak alındı. Alkolikler, ilaç bağımlısı olanlar, psikiyatrik hastalığı olanlar, hamileler ve ciddi allerjik hastalığı olanlar ile karaciğer, böbrek, kalp-damar veya akciğer hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalara ameliyattan 30 dakika önce bir çalışma ilacından; 50 mg rofekoksib (piyasadan çekilmeden önce kullanıldı) (Grup R), 8 mg lornoksikam (Grup L), 100 mg tramadol (Grup T) ve plasebo olarak da 675 mg'lık Vit-C (Grup P) tek doz verildi. Çalışma ilaçları

hastalara, içeriği bilmeyen görevli kişi tarafından verildi. Tüm ameliyatlar 10 ml %2'lik prilokain ile median sinir bloğu ile yapıldı. Ameliyattan sonra hastalar 1 saatlik süre ile izlenecekleri bakım odasına alındılar, daha sonra da evlerine gönderilmek üzere taburcu edildiler. Tüm hastalara evlerinde kullanmaları için parasetamol reçete edildi. Taburcu olmadan önce bütün hastalara çalışma protokolü ve beraberinde de ameliyattan sonraki 3., 6., 12. ve 24. saatteki ağrıları işaretleyebilecekleri bir çizelge verildi. Ağrı şiddetlerini 10 cm'lik bir horizontal çizgi üzerinde, en solda 'hiç ağrı yok:0' ve en sağda da 'olabilecek en kötü ağrı:10' arasında olmak üzere işaretlemeleri konusunda bilgi verildi. Ameliyattan sonraki 24 saat boyunca, evde kullandıkları parasetamol tablet sayısı, '0: etkili olmadı' ve '5: ağrımı tamamen kesti' olmak üzere 0 ile 5 değerleri arasında ağrı kesici etkinliği, uyku düzeni, ürtiker, kaşıntı, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, mide yanması, kabızlık, ishal, baş ağrısı ve baş dönmesi dahil olmak üzere yan etkilerin sıklığı ve ciddiyeti, '0: memnun kalmadım' ve '4: memnun kaldım' olmak üzere 0 ile 4 arasında memnuniyet dereceleri de soruldu. Ağrı kesici etkinliği Rawal ve ark. (8) tarafından kullanılan sistemle değerlendirilmiştir. Kendilerine verilen çizelge üzerinde tüm bu soruları da yanıtladılar (Şekil 1). Çizelge üzerindeki kayıtların öğrenilebilmesi için hastalar evlerinden telefon ile arandılar. Ameliyat sonrası 6. saat'in, hastaların uyku dönemine rastlaması nedeniyle bu saate ait ağrı skorları, kendilerine verilen çizelge üzerinde uyanık olanlar tarafından işaretlendi, bu saatte uyuyan hastaların ağrı skorları ise 0 kabul edildi.

Demografik verileri varyans analizi ile gösterildi. Her grup içerisindeki VAS skorları Wilcoxon signed rank testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında, farklı zaman aralıklarındaki VAS değerleri, evde kullanılan tablet sayıları ve analjezi etkinliği ise Kruskal-Wallis test ile karşılaştırıldı. Normal dağılımlarda sayısal değerler ortalama $\pm$ SD olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

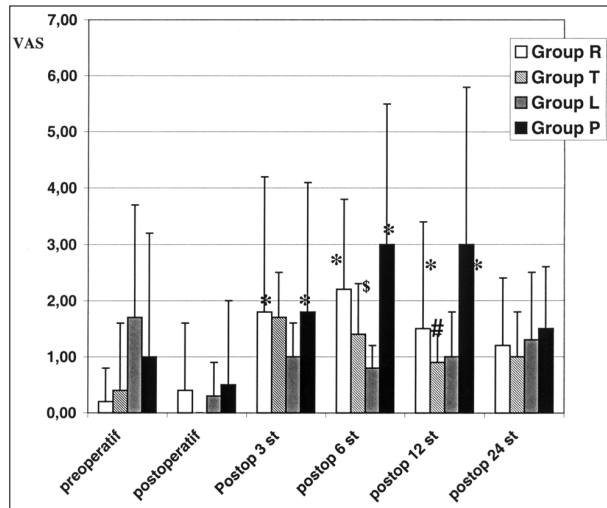
Yaş ve cinsiyeti içerisinde alan demografik veriler tüm çalışma gruplarında benzerdi (Tablo I).

Ameliyattan önceki VAS değerleri, ameliyattan çıkış sırasındaki VAS değerleri ve cerrahi süreleri açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo I). Lokal anestezi tüm hastalar için yeterli oldu, genel anesteziye gereksinim olmadı. Ameliyattan çıktıkları sırada (0 saat), hastalar henüz devam etmekte olan sinir blokunun etkisi nedeniyle ağrıdan bahsetmediler. Tedavi grupları ve placebo grubu arasında 3., 12. ve 24. saatlerdeki VAS değer-

Tablo I: Gruplara ait demografik veriler; (n) ve ortalama (min-max)

	Cinsiyet E/K (n)	Yaş/Yıl (ort±SD)	Cerrahi süre (dk)	VAS değerleri (Ameliyat öncesi/sonrası)
Grup R	2/8	48±10	15±12.3	0-2/0-0
Grup T	4/6	47±16	17±10.4	0-3/0-0
Grup L	3/7	44±19	19±9.1	0-2/0-0
Grup P	1/9	45±13	18±11.8	0-3/0-0

leri açısından fark gösterilemedi. Ancak 6. saatteki VAS değerleri karşılaştırıldığında Grup L' nin VAS skoru ile Grup P' den anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$) (Şekil 2). VAS değerleri 0-4 (min-max) arasında değişen Grup L haricindeki tüm grupların kendi içerisindeki VAS değerlerinin postoperatif 3. ve 6. saatlerde giderek arttığı fakat 12. saatte grupların VAS değerlerinin benzer olduğu görüldü. Grup L'de ise VAS değerlerinde zamana göre değişiklik gözlenmedi.



* $p<0.05$; Postoperatif değerler ile karşılaştırıldığında
 \$ $p<0.05$; Postoperatif 3. saat değerleri ile karşılaştırıldığında
 # $p<0.05$; Lornoksikam ile plasebo grupları karşılaştırıldığında

Şekil 2: Gruplara ait VAS değerleri (ortalama±SD)

Reçete edilen parasetamol tabletlerinin ameliyat sonrasındaki 24 saat boyunca kullanımı karşılaştırıldığında 4 grup arasında fark gösterilemedi. Placebo grubunda parasetamol en fazla sayıda (n:3) ve Grup L'de en az sayıda kullanılmasına karşın diğer gruplarla karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi. (Tablo II).

Ürtiker, kaşıntı, bulantı, kusma, başağrısı ve baş dönmesi dahil olmak üzere yan etkiler açısından fark bulunamadı, ancak 3 ayrı grupta (T, L, P) birer hastanın bulantı şikayetleri oldu. Uyku bozukluğu Grup R'de 2 hasta, Grup T'de 1, Grup L'de 1 ve Grup P'de 5 hastada saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ağrı kesici etkinliği ve memnuniyet açısından da gruplar arası fark gösterilemedi.

TARTIŞMA

El cerrahisi girişimleri genellikle gününbirlik hastalar üzerinde sıkça uygulanan girişimlerdir. Gününbirlik cerrahilerde ağrı kontrolünde sıklıkla asetaminofen, NSAİİ'ler, opioid-İçeren analjezikler veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Ancak halen hastaların büyük kısmı bu ilaçlara rağmen evde yeterli analjezik etki alamamaktadırlar (8).

NSAİİ'lerin oksikam grubundan olan lornoksikam, selektif olmayan COX inhibisyonu aracılığıyla diğer oksikamlara göre daha az yan etki ile analjezik ve anti-inflamatuar etkinlik gösterir. Oral cerrahi girişimlerde, 8 mg veya daha yüksek dozlarda oral uygulandığında, diğer NSAİİ'lara ve 10 mg morfine eşdeğer etki gösterdiği bulunmuştur. Diz cerrahisinden sonra günlük 16-24 mg oral dozlarda kullanıldığında ise günlük 300 mg tramadol'e göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (5). Hein ve arkadaşları (6), minor jinekolojik cerrahi girişimlerden 60 dakika önce 8 mg oral lornoksikam verdikleri çalışmalarında, lornoksikam'ın bu dozda, 1 gr parasetamol'e göre daha etkin preemptif ağrı kesici etki ortaya çıkardığını gözlemişlerdir. Çalışmamızın sonuçları, el cerrahisi vakalarında 8 mg lornoksikam'ın postoperatif 6. saatte VAS değerlerini istatistiksel olarak anlamlı düşürdüğünü göstermiştir ($p<0.05$).

Reuben ve ark (3), spinal füzyon cerrahisi yapılan

Tablo II: Olgulardaki parasetamol kullanan hasta sayısı, ameliyat öncesi ağrı kesici kullanımı memnuniyet ve etkinliklerin gruplara göre dağılımı

	Parasetamol kullanan (1 tb-2 tb-3 tb) (n)	Ameliyattan önce ağrı kesici kullanımı Evet/Hayır	Memnuniyet Ort (min-max)	Etkinlik
Grup R	(2-4-0 hasta)	1/9	3(3-4)	3(3-5)
Grup T	(3-3-1 hasta)	0/10	4(3-4)	4(3-5)
Grup L	(4-3-1 hasta)	3/7	4(3-4)	4(4-5)
Grup P	(2-3-3 hasta)	2/8	3(1-4)	4(1-5)

1) Belirtilen saatlerde, ağrınızın şiddetini 0 ve 10 arasında bir sayı ile tarifleyin. 0: Hiç ağrı yok 10: Dayanılmaz ağrı var. Ameliyattan hemen sonra;										
0							5			10
Ameliyattan 3 saat sonra;										
0							5			10
Ameliyattan 6 saat sonra;										
0							5			10
Ameliyattan 12 saat sonra;										
0							5			10
Ameliyattan 24 saat sonra;										
0							5			10
2) Ameliyat sonrasındaki 24 saat içerisinde kaç tane ağrı kesici tablet kullandınız?										
3) Ağrı kesicinin etkinliğini 0 ve 5 arasında bir sayı ile değerlendirin. 0: Hiç etkisi olmadı. 5: Ağrı kalmadı.										
0										5
4) Ağrı nedeniyle uykusuzluk çektiniz mi?										
5) Aşağıdaki istenmeyen etkilerden sizde gelişenleri işaretleyin.										
• Vücutta döküntü • Kaşıntı • Ağızda kuruluk • Bulantı, kusma • Mide yanması • Kabızlık • İshal • Baş ağrısı • Sersemlik										
6) Memnuniyetinizi 0 ve 4 arasında bir sayı ile değerlendirin. 0: Memnun kalmadım. 4: Memnun kaldım.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Şekil 1: Hasta İzlem Formu

hastalara cerrahi girişimden 1 saat önce 200 mg selekoksib ve 50 mg rofekoksib vererek, bu ilaçları birbirleri ve placebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; rofekoksib'in selekoksib ve placebo'ya göre daha etkin ağrı kesici özelliğinin olduğunu ve postoperatif morfin kullanımını da daha etkin bir şekilde azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca yine Reuben ve ark (4), gününbirlik diz cerrahisi vakalarında 50 mg rofekoksib'i preoperatif ve postoperatif uygulayarak karşılaştırmışlardır. Cerrahiden 1 saat önce uygulanan 50 mg rofekoksib'in postoperatif uygulamaya göre daha uzun süre postoperatif analjezi sağladığı ve 24 saatlik opioid kullanımını azalttığı bulunmuştur. Issioui ve ark (9) kulak-burun-boğaz girişimlerinden 15-45 dakika önce uyguladıkları 50 mg rofekoksib'in de aynı şekilde postoperatif ağrıyı ve postoperatif analjezik kullanımını azalttığı gösterilmiştir. Tramadol ise, μ -opioid reseptörlerine zayıf affinitesi olan santral etkili bir analjeziktir. Nöronal noradrenalin ve

serotonin geri alımını inhibe ederek ağrı iletimini değiştirir (8). Wordliczek ve ark (10) 100 mg tramadol'ü kolon cerrahisi yapılan hastalara intravenöz olarak preoperatif ve postoperatif uygulamışlar; preoperatif uygulandığında ilk ağrı kesici kullanımına kadar geçen zamanın daha uzun olduğunu bulmuşlardır (10). Rawal ve ark (8), gününbirlik el cerrahisi vakalarında yaptığı bir çalışmada ameliyat sonrasında oral yoldan uygulanmış; metamizol ve asetaminofen'den daha etkin olduğu gösterilmiş, ancak en yüksek yan etki ve hasta memnuniyetsizliğine neden olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda uyguladığımız tek doz tramadol ile 1 hastadaki bulantı dışında her hangi istenmeyen etkiye rastlanmamıştır.

Çalışmamızın sonucunda, rofekoksib, tramadol ve lornoksikam'ın preemptif etkinlikleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Lornoksikam postoperatif 6.saatte placebo'ya göre anlamlı fark oluşturacak şekilde analjezik etki (24 saatlik çalışma süresi içinde VAS<4)

sağlamıştır. Aynı zamanda lornoksikam'ın postoperatif 24 saat boyunca, 5 ayrı zaman aralığında kaydedilen VAS değerlerinin birbirlerine göre farklılıkları bu grup içerisinde anlamlı bir fark göstermezken (VAS değerleri 0 ile 4 arasında değişim göstermiştir), diğer grupların VAS değişiklikleri kendi içlerinde anlamlı fark göstermiştir. Her üç ilaç da birbirleri ile, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmaksızın, etkin postoperatif ağrı kontrolü sağlamıştır. Elde edilen sonuçlar küçük hasta grubunu içermesi nedeniyle, hasta sayısının artması ile birlikte değişim gösterebilecektir.

Sonuç olarak, gününbirlik el cerrahisinden 30 dakika önce uygulanan lornoksikam, rofekoksib ve tramadol benzer bir ağrı kontrolü sağlamaktadır.

Yazışma adresi: Dr. Fatma SARICAOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
06100 Sıhhiye/ANKARA
Tel:090 312 3109600
Fax:090 312 3109600
E-posta: fatmasaricao@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
2. Katz J. Preemptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth* 2001; 48: 105-14.
3. Scott S, Reuben, Neil Roy Connelly. Preoperative analgesic effects of Celecoxib or Rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2000; 91:1221-5.
4. Scott S, Reuben, Shailesh Bhopatkar, Holly Maciolek, et al. The preemptive analgesic effect of Rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 55-9.
5. Radhofer-Welte S, Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. *Drugs Today* 2000; 36: 55-76.
6. Hein A, Norlander C, Blom L, Jacobsson J. Is pain prophylaxis in minor gynecological surgery of clinical value? A double-blind placebo-controlled study of paracetamol 1 gr versus lornoxicam 8 mg given orally. *Ambul Surg* 2001; 9: 91-4.
7. Ozkose Z, Akcabay M, Kemaloglu YK, Sezenler S. Relief of posttonsillectomy pain with low-dose tramadol given at induction of anesthesia in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000; 53: 207-14.
8. Rawal N, Allvin R, Amilon A, et al. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: A controlled comparison of tramadol, metamizol and paracetamol. *Anesth Analg* 2001; 92: 347-51.
9. Tijani Issioui, Kevin W.Klein, Paul F.White, et al. Cost-efficacy of Rofecoxib versus acetaminophen for preventing pain after ambulatory surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 931-7.
10. Wordliczek J, Banach M, Garlicki J, et al. Influence of pre- and intraoperative use of tramadol (preemptive or preventive analgesia) on tramadol requirement in the early postoperative period. *Pol J Pharmacol.* 2002; 54: 693-7.