

# Alergijos jodo turintiems radiokont- rastiniams tirpalams diagnostikos, gydymo ir profilaktikos principai

Doc. dr. Jūratė Staikūnienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** jodas, radiokontrastiniai tirpalai, alergija, anafilaksija.

**Santrauka.** Padaugėjus diagnostinių procedūrų, kurių metu reikalingi jodo turintys radiokontrastiniai tirpalai (RKT), dažniau įvyksta ir šių preparatų sukeltų nepageidaujamų reakcijų, dalį kurių lemia padidėjęs jautrumas (alergija). Visi RKT gali sukelti greitąją alerginę ir nealerginę anafilaksiją, rečiau lėtąją alerginę reakciją, kuri visada pasireiškia odoje. Tikimybė, kad greitojo tipo reakcija pasikartos kito tyrimo su RKT metu yra 21–60 proc. Taigi, jei reikia pakartotinai atlikti diagnostinę ar gydomąją procedūrą su RKT, išsiaiškinus buvusių reakcijų pobūdį, reikia pasirinkti kitą nejoninį mažo osmosiškumo tirpalą ir taikyti premedikaciją. Vis dėlto premedikacija gliukokortikoidais ir antihistamininiais vaistais neapsaugo nuo anafilaksijos, tik sumažina reakcijos sunkumą, dėl to gydytojui svarbu atpažinti alerginės reakcijos požymius ir nedelsiant juos gydyti.

Su intraveniniais jodo turinčiais radiokontrastiniais tirpalais (RKT) kasmet pasaulyje atliekama daugiau negu 70 milijonų tyrimų. Radiokontrastinių tirpalų sukeltų greitųjų nepageidaujamų reakcijų dažnumas priklauso nuo tirpalo savybių, ypač osmosiškumo. Intraveniniai joniniai didelio osmosiškumo RKT lengvos eigos nepageidaujamų reakcijų sukelia 3,8–12,7 proc. atvejų, sunkios eigos – 0,1–0,4 proc. atvejų. Į veną skiriami nejoniniai mažo osmosiškumo RKT lengvos eigos nepageidaujamų reakcijų sukelia 0,7–3,1 proc. atvejų, sunkios eigos – 0,02–0,04 proc. atvejų. Taigi, nors nepageidaujamų reakcijų dažnumas ir sunkumas ženkliai sumažėjo, vis dėlto ir vartojant nejoninius mažo osmosiškumo RKT miršta 1 iš 100 tūkst. tiriamųjų, o mirštamumas naudojant joninius ir nejoninius RKT nesiskiria.

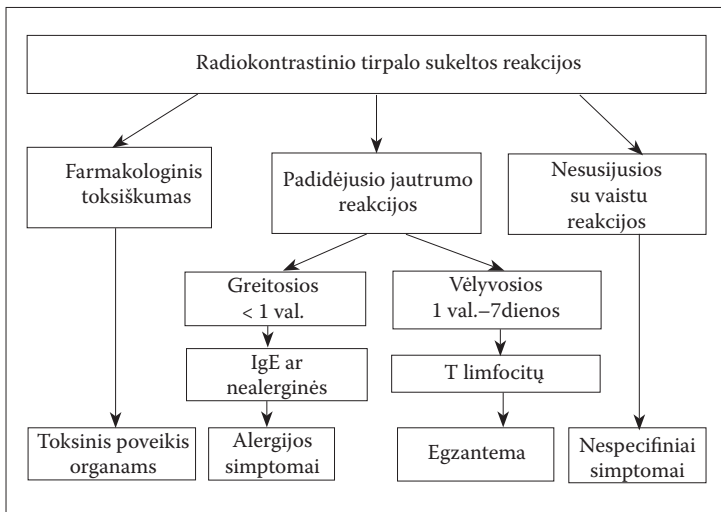
## JODO TURINČIŲ RADIOKONTRASTINIŲ TIRPALŲ KLASIFIKACIJA IR SAVYBĖS

Pirmąjį netoksišką jodo turintį radiokontrastinį tirpalą sukūrė ir sėkmingai panaudojo diagnostiniams tyrimams internas Moses Swick 1929 m. Sujungęs du

piridono žiedus su dviem jodo atomais, jis paruošė diagnostinį tirpalą, kurį sėkmingai naudojo dvidešimt metų. Be to, jis padėjo sukurti ir benzeno žiede tris jodo atomus turinčius tirpalus, kurių pagrindiniai at-

**1 lentelė.** DAŽNIAUSIAI VARTOJAMŲ RADIOKONTRASTINIŲ TIRPALŲ KLASIFIKACIJA

Grupė	Veiklioji medžiaga	Pavadinimas
Joninis hiperosmosinis (monomerinis RKT)	<i>Ac.amidotrizoicum</i> (natrio, meglumino druska)	<i>Urografin</i> <i>Radiolselectan</i>
	<i>Ioxytalamate</i>	<i>Telebrix</i>
Joninis mažo osmosiškumo (dimerinis RKT)	<i>Ioxaglate</i>	<i>Hexabrix</i>
Nejoninis mažo osmosiškumo (monomerinis RKT)	<i>Lobitridol</i>	<i>Xenetix</i>
	<i>Iohexol</i>	<i>Omnipaque</i>
	<i>Iomeprol</i>	<i>Iomeron</i>
	<i>Iopamidol</i>	<i>Iopamiro</i>
	<i>Iopentol</i>	<i>Ivepaque</i>
	<i>Iopromide</i>	<i>Ultravist</i>
Nejoninis izoosmosinis (dimerinis RKT)	<i>Ioversol</i>	<i>Optiject</i>
	<i>Iodixanol</i>	<i>Visipaque</i>



1 pav. RADIOKONTRASTINIŲ TIRPALŲ SUKELTŲ NEPAGEIDAUJAMŲ REAKCIJŲ KLASIFIKACIJA

stovai buvo diatrizoatas ar joksitalamatas (1 lentelė). Kadangi šie joduoti joniniai monomeriniai kontrastiniai tirpalai penkis kartus viršija kraujo plazmos osmosiškumą, suleisti jie sukelia pykinimą, vėmimą, gali skaudėti injekcijos vietą, atsirasti tromboflebitas, pasižymi neigiamu inotropiniu ir chronotropiniu poveikiu. Prieš du dešimtmečius buvo sukurtas pirmasis nejoninis (neturintis joninės karboksio COO- grupės) monomerinis trijų jodo atomų kontrastinis tirpalas metrizamidas. Šio tirpalo osmosiškumas gerokai mažesnis, dėl to jis nesukelia minėtų nepageidaujamų reiškinių. Ilgainiui buvo sukurtas joninis dimeras joksaglatas, turintis du benzeno žiedus su jonine bei nejonine jungtimi ir šešiais jodo atomais, kurio savybės nesiskiria nuo nejoninių monomerų. Naujaisi radiokontrastiniai tirpalai yra nejoniniai dimerai, pavyzdžiui, jodixanolis, kurio osmosiškumas toks pat kaip plazmos (izoosmosiškas), ir nepageidaujamą poveikį sukelia itin retai.

### JODO TURINČIŲ RADIOKONTRASTINIŲ TIRPALŲ SUKELTOS NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS IR JŲ DIAGNOSTIKA

Visi jodo turintys joniniai ir nejoniniai radiokontrastiniai tirpalai gali sukelti nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškia odos išbėrimais, kvėpavimo ar kraujotakos sutrikimais. Joniniai didelio osmosiškumo monomerai daug dažniau sukelia nepageidaujamų reakcijų negu nejoniniai. RKT sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra skiriamos į toksines, nespecifines, nesusijusias su tirpalu ir padidėjusio jautrumo (1 pav.). Greitosios padidėjusio jautrumo reakcijos išsivysto per pirmąją valandą po RKT suleidimo, 70 proc. iš jų per pirmąsias penkias minutes. Jos gali būti E klasės imunoglobulino (IgE) sukeltos ar nealerginės (pseudoalerginės). Yra duomenų, kad greitosios reakcijos vyksta dėl tiesioginės histamino liberacijos iš bazofilų, putliųjų ląstelių ir komplemento sistemos suaktyvėjimo. Vėlyvosios padidėjusio jautrumo reakcijos yra

sąlygotos T limfocitų ir prasideda praėjus 1 valandai ar septynių dienų laikotarpiu po RKT panaudojimo.

Greitųjų alerginių ir nealerginių reakcijų klinikiniai požymiai nesiskiria ir svyruoja nuo lengvų, pasireiškiančių odos niežėjimu, paraudimu, dilgėlinės pobūdžio išbėrimu (70 proc. atvejų) iki sisteminių ir gyvybei pavojingos anafilaksijos. Taip pat gali prasidėti angioedema, išryškėti virškinimo sistemos (pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmai), kvėpavimo sistemos (čiaudulys, rinorėja, kosulys, balso prikimimas, dusulys dėl gerklų edemos, bronchospazmo) ar širdies ir kraujagyslių sistemos simptomų (hipotenzija, tachikardija, aritmija). Anafilaksija yra gyvybei grėsminga, žaibiškai besivystanti alerginė reakcija, kuri paprastai pažeidžia dvi iš keturių organų sistemų: odos, kvėpavimo, kraujotakos ir virškinimo. Sunkiausias variantas yra anafilaksinis šokas, mirštama nuo širdies ar kvėpavimo sustojimo.

Lėtosios RKT sukeltos alerginės reakcijos pasireiškia 1–3 proc. atvejų, net pusė jų – makuliniu ar makulopapuliniu odos išbėrimu (egzantema). Kitos dažnos vėlyvosios reakcijos – odos niežėjimas, paraudimas, dilgėlinė, angioedema – būna nesunkios eigos, neišplitusios. Literatūros šaltiniuose aprašyta ir gyvybei grėsmingų sisteminių vėlyvųjų reakcijų, kaip antai: Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (Lyell sindromas), odos vaskulitas. Aprašyti ir keli atvejai vėlyvosios angioedemos ir hipotenzijos ar dusulio derinių, dvifazė reakcija.

Diagnozuojant RKT, kaip ir kitų vaistų, sukeltas nepageidaujamas reakcijas labai svarbu anamnezė ir klinikiniai požymiai, nes nėra vieno alergiją patvirtinančio tyrimo. Reikia išsiaiškinti, kokie buvo objektyvūs simptomai, odos išbėrimų pobūdis, vieta, trukmė, jų daugėjimas kito tyrimo metu. Požymių atsiradimo laikas po vaisto dozės padeda suklasifikuoti reakciją į ankstyvąją ir vėlyvąją. Jei reakcija praėjo savaime negydoma, vadinasi, buvo nesunkios eigos, jei simptomai išnyko paskyrus gydymą – vidutinio sunkumo. Jei pacientas buvo hospitalizuotas, pasireiškė gyvybei grėsmingų požymių, nepageidaujama reakcija yra sunkios eigos. Neretai pacientas pats negali apibūdinti reakcijos, dėl to reikšmingi jį gydžiusio gydytojo įrašai apie vartotą RKT ir jo sukeltą nepageidaujamą reakciją. Anamnezės duomenys apie kitų vaistų ar biologinių preparatų sukeltas reakcijas, atopiją, astmą, kitas alergines ligas padeda išsiaiškinti RKT sukeltų nepageidaujamų reakcijų rizikos veiksnius.

Įvykus greitojo tipo nepageidaujamai reakcijai į RKT, 1–2 val. laikotarpiu kraujo serume nustatomas padidėjęs triptazės kiekis, kuris būna sumažėjęs tiriant pakartotinai po 1–2 d. Histamino kiekis padidėja greičiau, didžiausia jo koncentracija susidaro po 5–10 min. ir grįžta į pradinį lygį 1 val. laikotarpiu. Deja, šių mediatorių kiekis padidėja tik sunkios ar net mirtinos anafilaksijos atvejais, diagnostinė šių tyrimų vertė nėra nustatyta. Odos mėginiai su RKT atliekami 6 mėnesių laikotarpiu, ne anksčiau negu 4–6 savaitės po įvykusios reakcijos. Odos dūrio mėginiai atliekami su neskiestu RKT, jodinis

mėginys su nuo 1000 iki 10 kartų praskiestu tirpalu. Šių tyrimų jautrumas diagnozuojant IgE sąlygotą alerginę reakciją į RKT nėra nustatytas, juos atliekant net 11 proc. tiriamųjų pasireiškia alerginių sisteminių reakcijų. RKT specifinių IgE serume nustatoma nuo 2 iki 47 proc. pacientų, kuriems įvyko sunkios eigos anafilaksija. Ne tik specifinių IgE, bet ir bazofilų aktyvinimo, histamino atpalaidavimo tyrimų *in vitro* vertė diagnozuojant alergiją RKT nenustatyta.

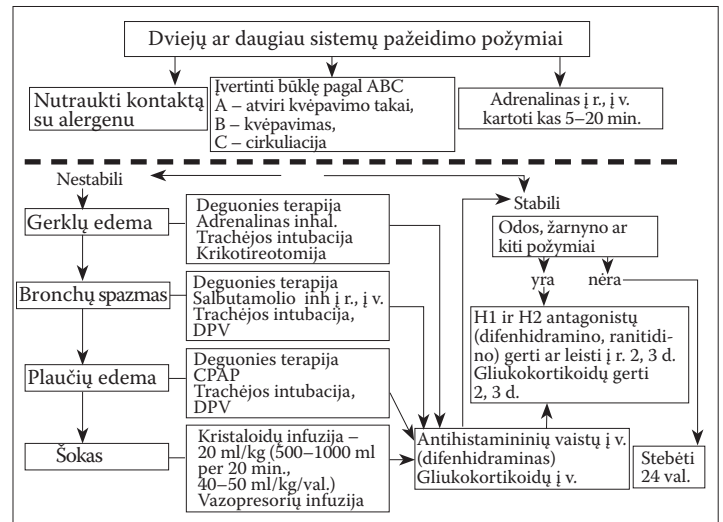
Jei įvyko lėtojo tipo nepageidaujama reakcija naudojant RKT, ūminiu periodu rekomenduojama ištirti, ar nėra pažeistų vidaus organų. Reikia ištirti kraujyje eozinofilų kiekį, kepenų fermentų aktyvumą, azotemijos rodmenis. Odos biopsinės medžiagos iš išbėrimo vietos histologinis tyrimas padeda atskirti reakciją nuo kitų odos pažeidimų, rezultatai turi būti derinami su kitais klinikiniais požymiais. Gali būti eozinofilų degeneracija, neutrofilų abscesų, limfocitų, histiocitų, eozinofilų infiltratų dermoje ar apie kraujagysles, epidermio spongiozė, nekrozė, pūslės ir kt. Pokyčiai nespecifiniai, tačiau padeda nustatyti reakcijos mechanizmą. Pasveikus atliekami odos mėginiai: lopo, dūrio ir įodiniai, kurie vertinami po 1, 3 ar 4 dienų, net ir po savaitės, jei rezultatas neigiamas. Limfocitų aktyvinimo *in vitro* mėginiai klinikinėje praktikoje neatliekami. Provokacinis mėginys su RKT dėl anafilaksijos rizikos nerekomenduojamas.

## RADIOKONTRASTINIŲ TIRPALŲ SUKELTŲ NEPAGEIDAJAMŲ REAKCIJŲ GYDYMAS

Alerginių ir nealerginių greitųjų reakcijų gydymas nesiskiria, gydoma pagal anafilaksijos gydymo algoritmą (2 pav.). Svarbiausia yra kuo anksčiau atpažinti anafilaksijos požymius ir nedelsiant pradėti gydymą adrenalinu. Adrenalino dozė yra 0,3–0,5 ml 0,1 proc. tirpalo (0,3–0,5 mg) į raumenis kartojama kas 5–20 minučių. Į veną galima leisti tik praskiesto 0,01 proc. 1–2 ml (0,1–0,2 mg) adrenalino tirpalo. Simptomams slopinti skiriama sisteminio poveikio gliukokortikoidų, antihistamininių vaistų, jei yra bronchų spazmas, inhaliuojamojo salbutamolio, deguonies terapija. Gydant anafilaksiją svarbu leisti daug skysčių į veną. Vartojantiems beta adrenoblokatorius pacientams anafilaksijai gydyti reikia leisti gliukagono po 1–2 mg kas 5 min. į v. ar į r. Pacientą, kuriam įvyko anafilaksija, būtina stebėti 24 valandas. Gydytojas turi aprašyti RKT sukeltą nepageidajamą reakciją medicinos dokumentuose, kad ateityje jos būtų galima išvengti.

## KADA TAIKYTI RKT NEPAGEIDAJAMŲ REAKCIJŲ PROFILAKTIKĄ

Tikimybė, kad greitojo tipo reakcija pasikartos kito tyrimo su RKT metu yra 21–60 proc., todėl planuojant atlikti tyrimą su radiokontrastiniu preparatu būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį, pasirinkti kitus diagnostinius tyrimus, kuriems nereikalingas RKT (magnetinio rezonanso, ultragarso tyrimą). Greitųjų anafilak-



2 pav. PAGALBOS ANAFILAKSIJOS ATVEJ AIS ALGORITMAS

sinių ir lėtojo tipo nepageidajamų reakcijų rizikos veiksniai skiriasi (2 lentelė). Anafilaksijos tikimybė sumažėja dešimt kartų vartojant nejoninius RKT, kurie pasirenkami vis dažniau, tačiau, jei anksčiau buvo naudotas joninis RKT, gali būti kryžminių alerginių reakcijų į kitą nejoninį preparatą. Kai Greenberger įrodė, kad premedikacija gliukokortikoidais, antihistamininiais vaistais su efedrinu ar be jo gali apsaugoti nuo didelio osmosiškumo joninių RKT sukiamų sunkių anafilaksinių reakcijų, klinikinėje praktikoje vis dažniau skiriami įvairūs šių vaistų deriniai, taikomos įvairios jų vartojimo schemas. Tačiau atliktuose klinikuose tyrimuose premedikacijai buvo vartojami arba tik gliukokortikoidai, arba tik antihistamininiai vaistai, ir nėra atliktų klinikinų tyrimų, kuriais būtų įvertintas šių vaistų derinys su efedrinu ar be jo, vartojami efektyvesni antrosios kartos H1 antihistamininiai vaistai, ar tiriami tik tie pacientai, kuriems jau pasireiškė anafilaksinių reakcijų. M. R. Tramer su bendradarbiais, atlikę klinikinų tyrimų rezultatų metaanalizę, padarė išvadą, kad pakartotinės gliukokortikoidų dozės 12 ir 2 valandos iki procedūros sumažino kvėpavimo sistemos simptomų dažnumą nuo 1,4 proc. iki 0,4 proc.,

2 lentelė. RADIOKONTRASTINIŲ TIRPALŲ SUKELTŲ NEPAGEIDAJAMŲ REAKCIJŲ RIZIKOS VEIKSNIAI

Greitosios (< 1 val.) alerginės reakcijos rizikos veiksniai	Lėtosios (1 val.–7d.) alerginės reakcijos rizikos veiksniai
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Buvusi anafilaksija</li> <li>• Atopija</li> <li>• Astma</li> <li>• Mastocitozė</li> <li>• Didelė RKT dozė</li> <li>• Širdies, metabolinės ligos (β blokatorių vartojimas)</li> <li>• Injekcijos būdas ir greitis</li> <li>• Moteriškoji lytis</li> <li>• Amžius (20–50m.)</li> <li>• Nerimas</li> <li>• Virusinė infekcija, sisteminė raudonoji vilkligė</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alergija RKT anamnezėje</li> <li>• Gydymas interleukinu IL 2</li> <li>• Padidėjęs kreatinino kiekis serume</li> <li>• Alergija vaistams ar kontaktinis dermatitas anamnezėje.</li> </ul>

**3 lentelė.** ADAPTUOTA PREMIKACIJOS PRIEŠ RADIOKONTRASTINĮ TYRIMĄ SCHEMA

Vaistas	Dozė	Laikas iki procedūros
Prednizolonas	50–60 mg gerti, į veną	1, 7, 13 val.
H1 antihistamininiai vaistai ( <i>clemastinum</i> )	0,03 mg/kg (2 mg) į raumenis	1, 13 val.
H2 antihistamininiai vaistai ( <i>cimetidinum</i> , <i>ranitidinum</i> )*	2–5 mg/kg į veną, 150 mg gerti	1, 13 val.

\* Neprivalomi, duomenys apie jų efektyvumą skiriasi.

o gyvybei grėsmingų kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių sistemų – nuo 0,9 proc. iki 0,2 proc. Odos simptomus reikšmingai sumažino gliukokortikoidai, H1 antihistamininiai vaistai (klemastinas, hidroksizinas, chlorfeniraminas) ar jų derinys su cimetidinu.

Klaidingai manoma, kad premedikacija gliukokortikoidais ir antihistamininiais vaistais apsaugo tiriamąjį nuo anafilaksinės reakcijos į RKT. Nors reakcijos sunkumas sumažėja, anafilaksijos rizika esti 0,5–10 proc. Premedikacija turi ir trūkumų, taigi negali būti taikoma visiems tiriamiesiems. Premedikacijai skiriamos kartotinės vaistų dozės, sugaištamas laikas, atidedama invazinė gyvybę gelbstinti procedūra, vaistai, ypač gliukokortikoidai, gali sukelti šalutinį poveikį. Premedikacija suteikia tariamą saugumą jausmą tyrėjui ir procedūrą atliekančiam personalui, dėl to gali būti nepastebėti pirmieji anafilaksijos požymiai. Premedikacija gliukokortikoidais ir antihistamininiais vaistais rekomenduojama tik tiems pacientams, kurie turi rizikos veiksnių, kurie jau yra patyrę greitojo tipo nepageidaujamą sisteminę reakciją į RKT, kitos etiologijos anafilaksija, serga keletu alerginių ligų, astma (3 lentelė). Jei reikia skubiai atlikti radiokontrastinį tyrimą, skiriama tik viena vaistų dozė prieš procedūrą. Tačiau premedikacija neefektyvi, jei išsivystė IgE sukeliama alergija ar buvo lėtojo tipo RKT sukelta nepageidaujama reakcija, – šiais atvejais apsispręsti padeda gydytojui alergologai ir klinikiniai imunologai.

jama tik tiems pacientams, kurie turi rizikos veiksnių, kurie jau yra patyrę greitojo tipo nepageidaujamą sisteminę reakciją į RKT, kitos etiologijos anafilaksija, serga keletu alerginių ligų, astma (3 lentelė). Jei reikia skubiai atlikti radiokontrastinį tyrimą, skiriama tik viena vaistų dozė prieš procedūrą. Tačiau premedikacija neefektyvi, jei išsivystė IgE sukeliama alergija ar buvo lėtojo tipo RKT sukelta nepageidaujama reakcija, – šiais atvejais apsispręsti padeda gydytojui alergologai ir klinikiniai imunologai.

**PREVENTION, MANAGEMENT AND DIAGNOSIS OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS DUE TO IODINATED RADIOCONTRAST MEDIA**

JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** iodum, radiocontrast media, hypersensitivity, anaphylaxis.

**Summary.** Iodinated radiocontrast media (RCM) is used commonly in clinical practice and can be associated with significant adverse effects including hypersensitivity. All RCM are known to cause immediate anaphylactic reactions and nonimmediate hypersensitivity reactions, most of them delayed skin reactions. Previous reactors have a 21-60 % risk of a repeat reaction when re-exposed to the same or a similar RCM. In a case if re-exposure is required after the type of a previous reaction has been determined, another RCM product should be chosen and a premedication applied. However because the premedication with glucocorticosteroids and antihistamines is not a guarantee against a repeat anaphylactic reaction and can only reduce the severity of reaction, the symptoms of allergic reactions must be recognized by physicians and the treatment started promptly.

**LITERATŪRA**

- Broskow K et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-158.
- Katayama H, Yamaguchi K, Kozukan T et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990;175:621-628.
- Lieberman PL, Seigle RL. Reactions to radiocontrast material. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 1999;17:469-496.
- Webb JA, Stacul F, Thomsen HS et al. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2003;13:181-4.
- Anderson JA. Allergic and allergic-like reactions to drugs and other therapeutic agents. From: *Current clinical practice: Allergic diseases, diagnosis and treatment*. 3rd ed. Edited by P.Lieberman and J.A. Anderson., Humana Press, NJ 2007 p.295-318.
- Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol* 2000;10:1965-75.
- Carro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high -vs low-osmolality contrast media: a meta analysis. *Am J Roentgenol* 1991;156:825-832.
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire *Allergy*;1999;54:999-1003.
- Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2006;46:14-28.
- Pumphrey RSH. Lessons for the management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
- Blažienė A, Dubakienė R, Ėmužytė R, ir kt. Anafilaksija (sutarimas), *Vilnius* 2002.
- Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Prevention of generalized reactions to radiocontrast media: a consensus report and guidelines. *Eur Radiol* 2001;11:1720-8.
- Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *JACI* 1991;87:867-72.
- Liccardi G, Lobefalo G, Di Florio E et al. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:1-11.
- Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006;333:675-8.
- Worthley DL, Gillis D, Kette F, Smith W. Radiocontrast anaphylaxis with failure of premedication. *Internal Medicine Journal* 2005;35:58-60.