

Klinik Bilgi Sistemi ile Elde Edilen Ailesel Boy Kısallığı Verisinde Lojistik Regresyon ve Genetik Algoritma Sonuçlarının Karşılaştırılması

Mehmet Kemal SAMUR^{a, 1}, Uğur BİLGE^a, Anıl AKTAŞ SAMUR^a, İffet BİRCAN^b,
Osman SAKA^a

^a *Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, Akdeniz Üniversitesi, Antalya*
^b *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji BD, Akdeniz Üniversitesi, Antalya*

Comparison of Logistic Regression and Genetic Algorithm Results Using Familial Short Stature Data Obtained from Pediatric Endocrinology Information System

Abstract. In this study we compared logistic regression and genetic algorithm to automatically identify using familial short stature data obtained from pediatric endocrinology information system, in Akdeniz University Hospital. Data are divided into training and test datasets, from the training dataset we obtained a model from Logistic Regression and rules to explain data from Genetic Algorithm. Then we used the model and rules on the test dataset. When results are compared we found that LR identifies potential patients better than GA, and in return GA is better in identifying healthy individuals.

Keywords. Genetic Algorithm; Logistic Regression; Pediatric Endocrinology; Clinical Information System

Özet. Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesinde kullanılan pediatrik endokrinoloji klinik bilgi sisteminden elde edilen veri kullanılarak ailesel boy kısallığının otomatik olarak tanımlanmasında lojistik regresyon ve genetik algoritmanın sonuçları karşılaştırılmıştır. Veri eğitim ve test verisi olarak iki gruba ayrılmış daha sonra eğitim veri setinden genetik algoritma kuralı ve lojistik regresyon modeli elde edilmiştir. Bulgular test veri seti üzerinde test edilmiştir. Eğitim ve test veri seti üzerinde iki yöntemin ulaştığı sonuçlar karşılaştırılmış ve hastaların tespit edilmesinde ve tanı koymada lojistik regresyonun daha başarılı olduğu, normallerin seçilmesinde ise genetik algoritmanın daha başarılı olduğu görülmüştür.

¹ Sorumlu Yazar: Akdeniz Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Antalya. E-posta: samur@akdeniz.edu.tr

Anahtar Kelimeler. Genetik Algoritma; Lojistik Regresyon; Pediatrik Endokrinoloji, Klinik Bilgi Sistemi

Giriş

Günümüzde kanıta dayalı tıp uygulamaları gitgide artan bir önem kazanmaktadır. Çeşitli çalışmalar kanıta dayalı tıp uygulamalarının düşük maliyetle yüksek bakım kalitesi sağladığını, yeni tedavi ve teknolojilerde etik ve daha az öznel yaklaşım sergilediğini ortaya koymuştur [1, 2]. Kanıta dayalı tıp uygulamalarının yaygınlaştığı günümüzde, uzmanlara yardım sağlayabilecek çeşitli araçlar sunmak ve gelişen teknoloji ile beraber bilgi sistemlerinden faydalanmak tıp bilişimi için önemli bir adım oluşturmaktadır. Kanıta dayalı tıp uygulamalarının temelinde elektronik ortamda düzenli veri toplama ve toplanan verilerin sağlıklı şekilde saklanabilmesi vardır. Bu amaçla klinik işlemlerin yürütülmesi ve hastaların takibi için geliştirilmiş yazılımlar veya otomasyon sistemleri hasta verilerini daha düzenli kontrol ve takip edebilmesinde, hastalara daha kaliteli hizmet sunabilmesinde yararlı olmaktadır.

Buna bir örnek olarak Foy JL ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma gösterilebilir. Pediatrik Endokrin polikliniğinde ayakta hasta tedavisi sırasında hastaların otomatik olarak takip edilmelerine yönelik bir çalışmada otomasyon sistemi kullanmanın el ile bilgi toplamaya göre %75-90 arasında zaman kazandırdığı, doğruluğu, kapsamlılığı ve raporlamayı artırdığı görülmüştür [3]. Başka bir çalışmada ise klinik bilgi sisteminin bilimsel araştırma yapan bilim insanları açısından iyi olduğu vurgulanmış ve etkinliği artırdığı, işlemleri kolaylaştırdığı ve klinik açıdan yükselme sağlandığı gösterilmiştir [4]. Hasta açısından bakıldığında ise daha kaliteli bir sağlık bakım hizmetine ulaşması klinik bilgi sisteminin hastalara sağladığı en önemli avantajdır.

Bu çalışmada da Pediatrik Endokrinoloji polikliniğinde kullanılan klinik bilgi sisteminde depolanan veriler temel alınmıştır. Pediatrik Endokrinoloji diyabet gibi çocuklukta fiziksel ve cinsel gelişime etki eden endokrin sistem bozukluklarıyla ilgilenen bir bilim dalıdır. İlgilendikleri yaş aralığı yeni doğandan ergenlik dönemi sonuna kadar olan çocukları kapsar. Bu alanda en çok karşılaşılan hastalık türleri Tip I diyabet ve büyüme bozukluklarıdır [5].

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim dalı için geliştirilen bu klinik bilgi sistemi ise pediatrik endokrinoloji uzmanları ve tıp bilişimi uzmanlarının beraber geliştirdikleri ve uzmanların poliklinikte hasta takibini sağlamak açısından önemli avantajları olan bir yazılım projesidir. Pediatrik endokrinoloji alanında çalışan doktor ve uzman doktorların kullanımına açık olan yazılım 2007 yılının sonundan beri sürekli kullanılmakta ve hasta takibini sağlamaktadır.

Pediatrik Endokrinolojisi polikliniği içerisinde klinik bilgi sistemleri kullanılması medikal kayıtlara ve klinik verilere erişimi, bakım kalitesini ve verilere erişimdeki tutarlılığı arttıracaktır. Bakım planları ve yönergelerinin hazırlanması ve takip edilmesini sağlayacak, klinik araştırmalarda verilerin daha düzenli kayıt altına alınarak daha kullanılabilir ve fazla olmasını sağlayacaktır [6].

Kliniklerde uygulanan bilgi sistemlerinin bilimsel çalışmalar açısından en önemli avantajı doğal olarak çalışmalarda kullanılacak bilgilerin düzenli, devamlı ve doğru şekilde toplanmasıdır. Bu çalışmada da klinik bilgi sistemi aracılığı ile toplanan hasta

verilerinden ailesel boy kısalığı teşhisi konulmuş olanlar filtrelenmiş ve elde edilen veriye çeşitli yöntemler uygulanmış, sonuçlar karşılaştırılmıştır. Veri üstünde lojistik regresyon modelleme tekniği ve genetik algoritma uygulanmıştır. Bu iki teknik sonucunda elde edilen modeller daha sonra bir test veri seti üstünde denenmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Benzer bir çalışma daha önce Jefferson, MF ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmada kanser hastalarından elde edilen bir veri seti üzerinde genetik algoritma ve lojistik regresyon yöntemleri karşılaştırılmış ve genetik algoritmanın lojistik regresyona göre daha iyi tahmin sonucu verdiği ortaya konulmuştur [7]. Başka bir benzer çalışmada Bozcuk H ve arkadaşları tarafından yine kanser hastaları üzerinde genetik algoritma ve diğer veri madenciliği metodlarının karşılaştırılmasına yönelik olarak yapılmıştır [8].

1. Gereç ve Yöntem

1.1. Veri Toplanması – Klinik Bilgi Sistemi

Pediyatrik Endokrinoloji polikliniği için geliştirilen klinik bilgi sisteminde veri toplanması, depolanması, arama yapılması, ve istatistiksel analiz, ve veri madenciliği yapılması amacıyla geliştirilmiştir. Sistemde hastalarla ilgili olarak demografik bilgiler, muayene bilgileri, biyokimya testi sonuçları, idrar testi sonuçları, hormon testi sonuçları, dinamik endokrin test sonuçları, radyoloji ve genetik bilgi kitaplıkları, tedavi planları ve hastaya ilişkin görüntü kütüphanesi modülleri yer almaktadır. Ayrıca bilimsel amaçlı çalışmalarda kullanılmak üzere sisteme kaydedilen değişkenlere göre sorgulama yapılabilecek bir sorgulama modülü de yer almaktadır. Bu çalışmada uygun veri setlerini oluşturmak için bu modülden faydalanılmıştır.

1.2. Eğitim Veri Seti

Klinik Bilgi Sistemin 1,5 yıllık kullanımından sonra Mart 2009'a kadar sisteme kayıtlı ve ilk kontrolünde ailesel boy kısalığı teşhisi konulmuş 83 hasta tespit edilmiştir. Bu hastaların fiziksel muayene ve demografik bilgileri karşılaştırıldığında ailesel boy kısalığı ile ilgili olarak çoğunda ortak yapılmış ölçümler tespit edilmiştir. Buna göre hastanın cinsiyeti, anne boyu, baba boyu, hastanın kontrol sırasında ölçülen boyu, hastanın kontrol tarihindeki yaşı, hastanın kontrol sırasında ölçülen vücut kitle endeksi (VKI) hastaların çoğunda ölçülmüş değerlerdir. Hasta kümesinde bu ölçümlerden birisi veya birkaçı eksik olan hasta sayısı 5 olarak tespit edilmiş ve bu hastalar veri setinin dışında bırakılarak çalışmada 78 hastanın bilgisi kullanılmıştır.

Sistem ailesel boy kısalığı teşhisi olanla olmayanın ayırımına yönelik yöntemler test edeceğinden bu ayırımı gerçekleştirmek için boy kısalığı teşhisi görülmeyen hastaların da bilgisine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bilgi de yine klinik bilgi sistemi aracılığı ile elde edilmiştir. Aynı dönemde bilgi sistemine kaydedilmiş boy kısalığı teşhisi konulmamış hasta sayısı 736'dır. Bu hastaların ilk kontrolünde yukarıda belirtilen altı farklı ölçüm değeri sisteme kaydedilmiş 379 hastanın verileri de boy kısalığı bakımından normal olan veri seti olarak kullanılmıştır.

Eğitim veri setinde 379'u boy kısalığı yönünden normal, 78'i bu tanıya sahip toplam 457 kişi yer almaktadır.

1.3. Test Veri Seti

Eğitim veri setinden kullanılan veriler elde edildikten sonra Mart 2009 – Ağustos 2009 döneminde sisteme kaydedilen veriler test veri seti olarak kullanılmıştır.

Bu dönemde sisteme kaydedilen ailesel boy kısalığı teşhisi konulmuş 35 hastaya ait bilgiler test verisi olarak alınmıştır. Bu verilerde sistemde kullanılan değişkenlerin hepsi kaydedilmiş olduğundan herhangi bir hastaya ait veri test dışında bırakılmamıştır.

Aynı dönemde boy kısalığı teşhisi olmayan sisteme kaydedilmiş 394 kişi vardır. Ancak bu kişilerin veri setinde kullanılan değişkenlerin bir veya birkaçı eksik olanları veri setinde dışında bırakıldığında geriye 218 kişi kalmıştır.

Test veri setinde 218'i ailesel boy kısalığı yönünden normal, 35'i bu tanıya sahip toplam 253 kişi yer almaktadır.

1.4. İstatistiksel Analiz

Eğitim verisinde ailesel boy kısalığı tanısı pozitif ve negatif olan iki grup arasında anne boyu ve baba boyu değerleri için istatistiksel karşılaştırma yapılmış, anne boyu ve baba boyu için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için % 95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

Eğitim verisine lojistik regresyon modellemesi uygulanmıştır. Eğitim verisinden elde edilen model daha sonra test verisi üstünde denenmiş ve buna ilişkin ROC analizi sonuç bölümünde verilmiştir. Bütün istatistiksel analizlerde SPSS 17 paket programından faydalanılmıştır.

1.5. Genetik Algoritma

Bu çalışmada Genetik Algoritma (GA) için SimMine (www.simworld.co.uk) veri madenciliği yazılımını kullanılmıştır. Bu yazılım sürekli veriyi istenilen sayıda kategorilere bölerek veri setini eşit sayılardaki dağılımlarla temsil edebilmektedir. Burada GA, Lojistik Regresyona alternatif bir metot olarak kullanılmıştır. Kategorik veri ile çalışan GA evrimsel bir şekilde ileri sürülen hipotezler arasından veriyi en iyi açıklayanları seçerek döngüsel bir biçimde en iyi hipotezleri bulmayı amaçlar. Bu çalışmada sürekli veri 3, 4, 5 gibi kategorilere ayrılmış, ve kullandığımız GA yazılımının standart ayarları kullanılmıştır (256 popülasyon, 64 en iyi kromozom, ve 1000 iterasyon). Bu çalışmada genetik algoritmanın oluşturulması için kullanılan veri madenciliği yazılımı daha önce başka bir çalışmada da kullanılmıştır [8].

Genetik Algoritmanın diğer yöntemlere göre güçlü yanları: (i) Dil ile ifade edilebilecek kurallar çıkarması, (ii) Fitness fonksiyonu denilen fonksiyonu değiştirmek suretiyle duyarlılığı, seçiciliği veya ROC alanını maksimize eden kurallar bulabilmesi, (iii) Sürekli veriyi kategorik hale dönüştüren modülün değiştirilmesi ile sınır optimum sınır değerler bulunmasında yardımcı olması olarak gösterilebilir.

Kullanılan genetik algoritmanın geliştirilmesi için eğitim verisi GA yazılımına aktarılmış yazılımın elde ettiği kurallar incelenmiş ve en iyi sonucu elde eden kural yeniden test verisi üzerinde denenmiştir. Bu analize ilişkin sonuçlarda bulgular bölümünde verilmiştir.

1.6. Test Veri Setinde Kuralların Denenmesi

Elde edilen lojistik regresyon modeli ve genetik algoritma kuralının test verisine aynı anda uygulanması ve sonuç elde edilmesi için küçük boyutlu bir yazılım hazırlanmıştır. Bu yazılım üstünde tanımlanan model ve kurallar test verisine uygulanmış daha sonra yazılımdan elde edilen çıktılar istatistiksel yöntemlerle incelenmiştir.

2. Bulgular

2.1. Veri Seti Tanımlayıcı Bilgileri

Eğitim verisi içinde ailesel boy kısalığı tanısı konulmuş 78 hastanın 41'i erkek, 37'si kadındır. Tanısı pozitif olan hastaların annelerinin boylarının ortancası 152,85 (138-165) ve babalarının boy ortancası 165 (151-178,2) olarak bulunmuştur. Eğitim veri seti içinde yer alan hastaların yaş ortalaması $10,56 \pm 3,59$, boy ortalamaları $121,55 \pm 18,53$ ve kilo ortalamaları da $25,45 \pm 10,35$ olarak bulunmuştur. Boy kısalığı yönünden normal olan 379 hastanın ise 160'ı erkek, 219'u kadındır. Tanısı negatif olan bu grubun anne boy ortancası 158 (125,3-180) ve baba boy ortancası 170 (142,7-195) olarak bulunmuştur. Bu grubun yaş ortalaması $11,37 \pm 3,47$, boy ortalaması $128,47 \pm 20,29$ ve kilo ortalaması $33,33 \pm 18,15$ olarak bulunmuştur.

Ailesel boy kısalığı tanısı pozitif olan ve olmayan iki grup, anne ve baba boyları bakımından karşılaştırıldığında, tanısı negatif olan grubun anne boyunun tanısı pozitif olan gruba göre daha uzun olduğu görülmüştür ($p=0,001$). Baba boyları bakımından da tanısı negatif olan grubun baba boylarının tanısı pozitif olan gruba göre daha uzun olduğu görülmüştür ($p=0,001$). Anne ve baba boyları için sonuçlar Tablo 1 ve Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 1. Anne Boyu için Tanımlayıcı İstatistik

Tanı	N	Min.	Max.	Ort.	Std. Sapma	Ortanca	IR(Interquartile range)
Negatif	379	125,3	180	158,09	6,67	158,00	8,30
Pozitif	78	138	165	153,16	5,15	152,85	5,55

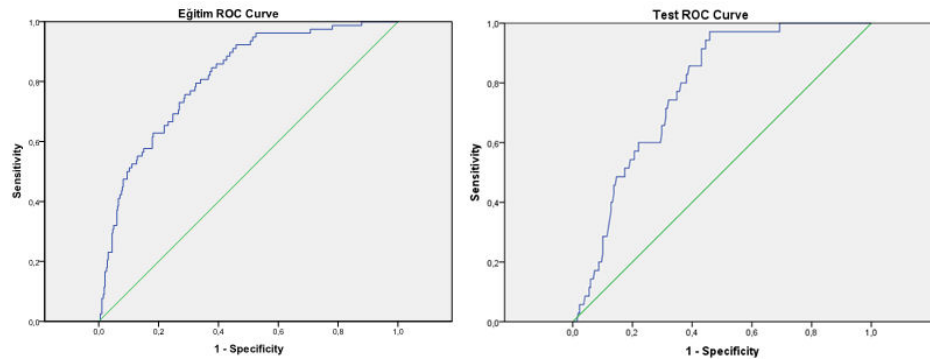
Tablo 2. Baba Boyu için Tanımlayıcı İstatistik

Tanı	N	Min.	Max.	Ort.	Std. Sapma	Ortanca	IR(Interquartile Range)
Negatif	379	142,7	195	170,79	7,62	170	9,00
Pozitif	78	151	178,2	165,14	6,67	165	9,85

2.2. Lojistik Regresyon Bulguları

Lojistik regresyon modeli oluşturmak için veri seti üzerinde SPSS 17 paket programı ile üç farklı model elde edilmiştir. Birinci model de yaş, boy, kilo, anne boyu ve baba boyu kullanılmıştır. İkinci modelde ise yaş, BMI, anne boyu, baba boyu kullanılmıştır. Üçüncü modelde ise ilk modele ek olarak anne boyu ve baba boyunun birlikte etkileşimi de modele dahil edilmiştir. Bu üç model eğitim ve test verisine uygulanmış elde edilen sonuçlar ROC analizi ile karşılaştırılmıştır. Buna göre üçüncü modelin eğitim verisine göre duyarlılığı 0.795 seçiciliği 0.662 olarak bulunmuştur. Eğitim veri

seti için modelin ROC eğrisi altında kalan alanı 0.813 olarak bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen kesme değeri referans alınarak modelin test veri setine göre analizi yapıldığında 0.771 duyarlılık ve 0.625 seçicilik değerlerine sahip olduğu ve ROC eğrisi altında kalan alanın da 0.776 olduğu bulunmuştur. Analiz grafikleri Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1. Eğitim ve Test Veri Setleri için ROC Analizi Sonuçları

2.3. Genetik Algoritma Bulguları

Eğitim veri seti için genetik algoritma kullanıldığında çeşitli kurallar elde edilmiştir. Bu kuralların seçicilik ve duyarlılıkları birbirleri ile karşılaştırılarak en uygun kural seçilmiştir. Seçilen kuralda GA değişkenler içerisinde anne boyunu, baba boyunu ve BMI’i seçerek bir kural oluşturmuştur. Elde edilen kuralın eğitim veri setinde analizi yapıldığında 0.782 duyarlılık, 0.696 seçiciliğe sahip olduğu ve ROC analizinde eğrinin altında kalan alan 0.739 olarak bulunmuştur. Bu değerlerle elde edilen kuralın daha sonra test veri setinde denenmiştir. Test veri setine uygulanan kural değerlendirildiğinde, kuralın test veri setine göre duyarlılığı 0.742 ve seçiciliği 0.706 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara ROC analizi yapıldığında eğri altında kalan alan da 0.724 olarak tespit edilmiştir.

3. Tartışma ve Sonuç

Modeller elde edildikten sonra hem lojistik regresyon hem de genetik algoritmada için eğitim ve test verisinde elde edilen sonuçlar birbiriyle karşılaştırılmıştır. Buna göre iki yöntemde de eğitim verisinde elde edilen sonuçlar test verisinde de benzerlik göstermiştir.

Genetik algoritma ve lojistik regresyonda elde edilen sonuçlar test ve eğitim verisi için karşılaştırıldıklarında her iki yöntem için de eğitim verisinde elde edilen sonuçların test verisinde elde edilen sonuçlara göre daha başarılı olduğu görülmektedir. Bunun sebebi test veri setinde eğitim veri setinde olduğu kadar kişinin olmaması olabilir. Lojistik regresyon analizi için bakıldığında seçicilik, duyarlılık ve ROC analizinde eğrinin altında kalan alanın her biri için yaklaşık %5’lik azalma görülmektedir. Genetik algoritmada ise duyarlılığın %4’lük düşüşüne karşılık seçicilik ve ROC analizinde eğrinin altında kalan alanda benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Lojistik regresyon ve genetik algoritma birbiriyle karşılaştırıldığında eğitim verisi için genetik algoritmanın duyarlılığının biraz daha yüksek olduğu ve ROC analizinde eğrinin altında kalan alanın lojistik regresyon için yaklaşık %7,4 daha fazla olduğu buna karşılık genetik algoritmanın seçiciliğinin daha başarılı olduğu görülmüştür. Test verisi içinde yöntemler birbiriyle karşılaştırıldığında bir öncekine benzer şekilde duyarlılık ve ROC analizinde eğrinin altında kalan alana göre lojistik regresyonun daha başarılı olduğu ancak seçicilikte lojistik regresyonun eğitim verisine göre düşen seçicilik değerinden dolayı genetik algoritmanın seçiciliğinin %8,1 daha iyi olduğu görülmüştür.

Sistemlerin tasarlanması göz önüne alındığında genetik algoritmanın basit bir dille ifade edilebilen kuralları lojistik regresyon analizinin bir modele dönüştürülmesine göre daha basit bir kullanıma sahiptir. Genetik algoritma kurallarının karar destek sistemlerine taşınmasının daha kolay olacağı düşünülmektedir. Lojistik regresyonda ise model oluşturulduktan sonra uzmanların bu modeli kullanmada çeşitli yardımcı araçlara ihtiyacı olabilir ancak karar destek sistemi tasarlanırken bu model sisteme dahil edileceğinden karar destek araçlarında bunun kullanımı sorun oluşturmayacaktır.

Kullanılan değişken sayıları bakımından bir karşılaştırma yapıldığında genetik algoritmanın lojistik regresyona göre daha az değişkeni kullanarak sonuca ulaştığı görülmüştür. Ailesel boy kısalığı tanısında önemli olan bir takım değişkenleri genetik algoritmanın oluşturduğu kural içine almaması bu yöntemin kullanılmasındaki bir engel olarak ortaya çıkmaktadır.

Genetik algoritmanın kural arama sürecinde kullanıcıya, fitness fonksiyonunu değiştirerek duyarlılığı, seçiciliği veya ROC alanını arttıran kurallar seçme imkanı vermesi bu yöntemin başka bir avantajıdır. Bu durum Lojistik regresyonda söz konusu değildir. Bu tip bir esnekliğin değişik tıp problemlerinde yararlı olacağı düşünülmektedir.

Genel olarak yöntemler arasında çok fazla fark oluşmamış olsa da lojistik regresyonun hastaların tespit edilmesinde, genetik algoritmanın ise sağlamların ayırt edilmesinde daha başarılı olduğu gözlemlenmiştir. ROC analizi sonuçlarına göre eğrinin altında kalan alanın lojistik regresyonda iki veri seti için de daha yüksek olması, bu yöntemin genetik algoritmaya göre tanı koymada daha başarılı olduğunu gösterir.

Kaynakça

- [1] Lewis, SJ; Orland, BI. The importance and impact of evidence-based medicine. *J Manag Care Pharm* 2004; 5 Suppl A: S3-5.
- [2] Maluf-Filho, F. The importance of evidence-based medicine concepts for the clinical practitioner. *Arq Gastroenterol.* 2009; 46(2); p. 87-9.
- [3] Foy, JL; Eastman, RC; Nealon, RC; Bowen, PM; Pengelly, ML; Drass, JA; Dorworth, TE; Pucino, F. Automated therapeutic drug monitoring in an ambulatory care endocrine clinic. *Ann Pharmacother.* 1992 May;26 (5):675-8.
- [4] Yu, Q; Li, W; Lang, J. A computerized information system for gynecological patients. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1998 Nov;33(11):655-7.
- [5] Wikipedia. Pediatric endocrinology http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pediatric_endocrinology&oldid=292402347 Son Erişme Tarihi: 11 Eylül 2009.
- [6] McDonald, CJ. The barriers to electronic medical record systems and how to overcome them. *J Am Med Inform Assoc.* 1997 May-Jun;4(3):213-21.
- [7] Jefferson, MF; Pendleton, N; Lucas, SB; Horan, MA. Comparison of a genetic algorithm neural network with logistic regression for predicting outcome after surgery for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 1997 Apr 1;79(7):1338-42.

- [8] Bozcuk, H; Bilge, U; Koyuncu, E; Gulkesen, H. An application of a genetic algorithm in conjunction with other data mining methods for estimating outcome after hospitalization in cancer patients. *Med Sci Monit.* 2004 Jun;10(6):CR246-51. Epub 2004 Jun 1.