



ARAŞTIRMA

GERİATRİK HEMODİYALİZ HASTALARININ ENGELLİLİK DURUMUNUN ARAŞTIRILMASI

Öz

Giriş: Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalar, fiziksel, emosyonel ve sosyal faktörler nedeniyle fonksiyonel olarak kısıtlanır. Bu çalışmada, geriatrik hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezlikli hastalar ile genç hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezlikli hastaların engellilik durumunu karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Toplam 123 hemodiyaliz hastası değerlendirilmeye alındı. Geriatrik hemodiyaliz hasta grubuna 27'si kadın, 28'i erkek toplam 55 hasta; genç hemodiyaliz hasta grubuna ise 26'sı kadın, 42'si erkek toplam 68 hasta dahil edildi. Engelliliği değerlendirmek için CHART SF kullanıldı.

Bulgular: Gruplar arasında CHART SF ile değerlendirilen fiziksel bağımsızlık, kognitif bağımsızlık, iş durumu ve sosyal uyum değerlendirmesi gençlerde geriatrik hemodiyaliz hastalarına göre anlamlı olarak iyi olduğu, mobilite değerlendirmesinde ise gruplar arasında fark olmadığı tespit edildi.

Sonuç: Hemodiyaliz hastalarında, çok sayıda komorbid durumun hastalığa eşlik etmesi nedeniyle engellilik durumunun arttığı görülmektedir. Geriatrik diyaliz hastalarında engellilik halinin genç hemodiyaliz hastalarına göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Geriatri; Hemodiyaliz; Engellilik.

Evrım COŞKUN ÇELİK¹
Demet OFLUOĞLU²
Ülkem YAKUPOĞLU³
Metin KARATAŞ⁴



RESEARCH

EVALUATION OF GERIATRIC HEMODIALYSIS PATIENTS DISABILITY

ABSTRACT

Introduction: Patients undergoing hemodialysis are functionally limited by physical, emotional, and social factors. In this study, impairment states of geriatric and young hemodialysis patients are compared.

Materials and Method: One hundred twenty three hemodialysis patients are included in the study. Geriatric hemodialysis group comprised 55 patients (27 females and 28 males) and young hemodialysis group comprised 68 patients (26 females and 42 males). CHART SF was used for assessment of impairment.

Results: According to the CHART SF results, there were statistically significant differences between the groups in relation to physical independence, cognitive independence, employment status and social integration in favor of the younger group. However, there was no difference between the two groups with regard to mobility evaluation.

Conclusion: The degree of impairment increases in hemodialysis patients due to plural co-morbidities. Impairmentes are more common in geriatric compared to the young dialysis patients.

Key Words: Geriatric; Renal Dialysis; Disability Evaluation.

İletişim (Correspondance)

Evrım COŞKUN ÇELİK
İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
İSTANBUL

Tlf: 0212 442 22 00
e-posta: evrimcoskun@yahoo.com

Geliş Tarihi: 09/09/2011
(Received)

Kabul Tarihi: 02/01/2012
(Accepted)

¹ İstanbul Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
İSTANBUL

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Anabilim Dalı İSTANBUL

³ Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı
İSTANBUL

⁴ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Anabilim Dalı ANKARA



GİRİŞ

Dünyada hem nüfusun yaşlanması, hem de tıbbın ilerlemesi sonucu kronik hastalık koşullarına rağmen yaşlı popülasyon sayısı artmaktadır (1-3). Yaşlılık döneminde birçok sağlık sorunu görülmektedir. Kronik hastalıklarla birlikte engellilik, yaşla birlikte artmaktadır (1,2). Bu kronik hastalıklardan birisi de; son dönem böbrek yetmezliğidir. Son dönem böbrek yetmezliği bütün dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (4). Hemodiyaliz tedavisi uygulanan bireylerde; kronik hastalığa sahip olma, sürekli hemodiyaliz merkezine gidip gelme, komplikasyon sıklığının fazla olması ve çok sayıda komorbid durumun hastalığa eşlik etmesi nedeniyle, engellilik hali beklenmektedir (1,5,6).

Bu çalışmada, geriatrik hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezlikli hastalar ile genç hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezlikli hastaların engellilik durumu karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Başkent Üniversitesi İstanbul Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hemodiyaliz ünitesinde ocak-Mart 2010 tarihlerinde en az 6 aydır haftada 3 gün düzenli hemodiyaliz tedavisi alan 18 yaşından büyük hastalar alındı. Hastanede yatarak tedavi gören hastalar, demans, alzheimer gibi bilişsel durumu etkileyen hastalığı olan hastalar, hemipleji ve bedensel engeli olan hastalar ile tanı almış kanser hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Altmış beş ve üstü yaşta olan hastalar geriatrik hasta grubuna, 65 yaş altı hastalar ise genç hasta grubuna dahil edildi.

Hastaların sosyo-demografik özellikleri, kısa özgeçmişleri, ne zamandır hemodiyaliz tedavisi aldığı, haftada kaç gün tedaviye alındığı gibi demografik verilerinin yanı sıra, engellilik durumları CHART SF (Craig Handicap Assessment and Reporting Technique) ile değerlendirildi.

CHART-SF ölçüm yöntemi engellilik değerlendirmesinde kullanılan, Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği 6 boyuttan oluşan bir değerlendirme metodudur. Bu 6 boyut; fiziksel bağımsızlık, kognitif bağımsızlık, mobilite, iş durumu, sosyal uyum, ekonomik bağımsızlığı içermektedir. Her alt grupta 0 ile 100 arasında puanlama yapılmaktadır. Puan azaldıkça engellilik durumu artmaktadır. CHART SF uygulaması basit, objektif veriler sunan, kişinin kendisinin doldurabileceği bir anket formudur (7). Çalışmamızda ekonomik bağımsızlık bölümü hastalardan yeterli bilgi alınamadığı için değerlendirme dışı bırakıldı.

Çalışmamız üniversitemiz Etik Kurulu tarafından onaylandı. Tüm hastalar çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar ortalama ve standart deviasyon olarak ifade edilmiştir. Grupların verilerinin karşılaştırılması nonparametrik Mann-Whitney U testi ile, veriler arası korelasyon ise spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 123 hasta dahil edildi. Geriatrik hasta grubuna 27'si kadın, 28'si erkek toplam 55; genç hasta grubuna 26'sı kadın, 42'si erkek toplam 68 hasta alındı.

Geriatrik ve genç hasta grubunun demografik verileri ve diyalize başlama yaşı, kaç aydır diyaliz aldığı bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Her iki grubun cinsiyet, eğitim seviyesi, boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKI) özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı, genç grubun evlilik oranı yaşlı hemodiyaliz grubundan istatistiksel olarak fazla idi. Genç grup 108.47 ± 81.95 ay, geriatrik grup ise 50.83 ± 44.97 ay hemodiyaliz tedavisi görüyordu. Diyaliz süresi genç hemodiyalizli grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda uzun bulundu ($p < 0.05$). Engelliliği değerlendirmek için kullanılan CHART-SF değerleri Tablo 2'de görülmektedir.

CHART-SF ile yapılan engellilik değerlendirmesinde fiziksel bağımsızlık düzeyi genç grupta 77.24 ± 36.58 , geriatrik grupta 58.91 ± 44.83 ; kognitif değerlendirme genç grupta 84.68 ± 25.44 , geriatrik grupta 65.85 ± 33.77 ; mobilite genç grupta 78.51 ± 10.80 , geriatrik grupta 77.07 ± 11.87 ; iş durumu genç grupta 19.39 ± 29.60 , geriatrik grupta 7.236 ± 14.57 ; sosyal uyum genç grupta 70.53 ± 21.34 , geriatrik grupta 62.62 ± 20.67 idi. Gruplar arasında CHART-SF ile değerlendirilen fiziksel bağımsızlık, kognitif bağımsızlık, iş durumu ve sosyal uyum değerlendirmesi gençlerde yaşlı hemodiyaliz hastalarına göre anlamlı olarak daha iyi olduğu ($p < 0.05$) görülürken, mobilite değerlendirmesinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p > 0.05$). Tüm hastaların, diyalize başlama yaşı, hemodiyaliz tedavisini kaç aydır devam ettiği, kişilerin boy, kilo özellikleri ile CHART-SF oranları korelasyonu incelendiğinde, yaşın fiziksel bağımsızlık, kognitif bağımsızlık, iş durumu, sosyal uyum ile negatif ($p = 0.002$, $r = -0.28$; $p = 0.001$, $r = -0.36$; $p = 0.001$, $r = -0.28$;

**Tablo 1—** Geriatri ve Genç Hasta Gruplarının Demografik Bilgileri

	Genç HD Grubu n:68	Geriatri HD Grubu n:55	P
Yaş (±SD [min-max])	49.44±10.52 (26-64)	74.51±5.29 (65-86)	0.000*
Cinsiyet n (%)			0.227
Kadın	26 (38.23)	27 (49.09)	
Erkek	42 (61.76)	28 (50.91)	
Eğitim n (%)			0.069
Okur-yazar olmayan	2 (2.9)	8 (14.55)	
Okur-yazar	— (—)	— (—)	
İlkokul	22 (32.35)	17 (30.90)	
Ortaokul	15 (22.06)	8 (14.55)	
Lise	21 (30.88)	11 (20)	
Üniversite	8 (11.76)	11 (20)	
Medeni Durum n (%)			0.001*
Evli	44 (64.70)	34 (61.82)	
Bekar	17 (25)	2 (3.64)	
Dul	6 (8.82)	16 (29.09)	
Belirtilmemiş	1 (1.47)	3 (5.45)	
Boy (±SD [min-max])	164.58±10.47 (140-187)	165.73±8.56 (145-180)	0.516
Kilo (±SD [min-max])	67.69±15.55 (40-123)	68±11.65 (40-93)	0.902
VKI (±SD [min-max])	24.81±4.24 (15.94-39.06)	24.47±5.30 (15.62-38.71)	0.702
Diyalize başlama yaşı (±SD [min-max])	40.51±12.81 (13-63)	71.96±13.40 (53-152)	0.000*
Diyaliz süresi (ay) (±SD [min-max])	108.47±81.95 (6-268)	50.83±44.97 (6-204)	0.000*

P* <0.05

p=0.02, r= -0.19, sırasıyla); ilk diyalize başlama yaşı ile fiziksel bağımsızlık, kognitif bağımsızlık, iş durumunun negatif (p= 0.002, r= - 0.27; p=0.001, r= - 0.35; p=0.002, r= - 0.27, sırasıyla); kaç aydır hemodiyaliz tedavisine devam ettiği ile fiziksel bağımsızlık arasında pozitif korelasyonu (p=0.04, r= .18) olduğu görülmüştür. Boy, kilo ve vücut kitle indeksi değerleri ile CHART-SF arasında herhangi bir korelasyon tespit edilememiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Yaşlanmanın tam bir tanımı yoktur. Bazı kaynaklar 65 yaş ve üstünü, bazı kaynaklar ise 60 yaş ve üzerini geriatrik yaş grubu olarak değerlendirmektedir (2,8). Biz çalışmamızda 65 yaş ve üzerini geriatrik grup olarak değerlendirdik.

Hastalarımızın kadın-erkek dağılımı, eğitim düzeyi her iki grupta farklılık göstermemiştir. Genç HD hasta grubunun

Tablo 2— CHART Değerleri

	Genç HD Grubu (n:68) ort±SD (min-max)	Geriatri HD Grubu (n:55) ort±SD (min-max)	P
Fiziksel bağımsızlık	77.24±36.58 (4-100)	58.91±44.83 (4-100)	0.014*
Kognitif bağımsızlık	84.68±25.44 (22-100)	65.85±33.77 (0-100)	0.001*
Mobilite	78.51±10.80 (52-100)	77.07±11.87 (52-100)	0.483
İş Durumu	19.39±29.60 (0-100)	7.23±14.57 (0-100)	0.009*
Sosyal Entegrasyon	70.53±21.34 (1-100)	62.62±20.67 (16-97)	0.040

P* <0.05

**Tablo 3—** Tüm Hastaların CHART Skorları ile Yaş, Diyaliz Süresi ve İlk Diyalize Başlama Yaşı Arasındaki Korelasyon Değerleri

N= 128	p Değeri	R Değeri
Yaş-Fiziksel Bağımsızlık	0.002*	-0.28
Yaş-Kognitif Bağımsızlık	0.001*	-0.36
Yaş-İş Durumu	0.001*	-0.28
Yaş-Sosyal İntegrasyon	0.02*	-0.19
Diyaliz Yaşı-Fiziksel Bağımsızlık	0.002*	-0.27
Diyaliz Yaşı-Kognitif Bağımsızlık	0.001*	-0.35
Diyaliz Yaşı-İş Durumu	0.002*	-0.27
Tedavi Süresi-Fiziksel Bağımsızlık	0.04*	0.1

P* <0.05

da evlilerin oranının fazla olmasını, geriatrik HD hasta grubunda eşlerin vefat etmesi ile ilişkilendirdik.

Altmış-beş yaş ve yukarısı diyalize giren hasta grubunda fiziksel engellilik oldukça yaygın olup, genel bir kuvvetsizlik ve ardından da günlük yaşam aktivitelerinde başkalarına bağımlılığa neden olmaktadır (6). Kutner ve arkadaşları yaptığı araştırmada, geriatrik hemodiyaliz hastaları ile yaş uyumlu kontroller karşılaştırıldığında diyalize giren hastalarda fonksiyonel bozukluğun kontrollerden belirgin derecede fazla olduğu görüldü (9). Gutman ve arkadaşları, diyalize giren hastaların fiziksel aktivite seviyelerinin yaşla beraber azaldığını, 60 yaş üzeri hastaların ancak %40'ının günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olduklarını belirtmiş. Evans ve arkadaşları, 65 yaş üzeri yaşlı hemodiyaliz hastaların, daha genç HD hasta grubundan belirgin derecede fonksiyonel bozukluğa sahip olduklarını rapor etmiştir (10,11). Levendoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemodiyaliz hastaları yaş uyumlu kontrollerine göre fiziksel fonksiyonları belirgin derecede düşük olduğunu ve sedanter yaşayan sağlıklı insanlardan daha az aktif olduklarını tespit etmiştir (1). Öte yandan, Moreno ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, yaşlı hemodiyaliz hastalarında kendine bakımı, genç hemodiyaliz grubuna göre daha kötü bulmuştur (12). Mollaoğlu'nun yaptığı araştırmada günlük yaşam aktivitelerinde hemodiyaliz hastalarının yaklaşık %10'u tam bağımlı, %50'si ise yarı bağımlı olarak bulunmuştur (5). Yurtsever ve Bedük tarafından yapılan araştırmada ise HD hastalarının tamamına yakınının günlük yaşam aktivitelerini yapmakta zorlandıklarını saptamışlardır (13). Leinau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 109 HD hasta grubunda, tüm hastaların %61'inde fiziksel engellilik görülürken, 60 yaş üstü grupta bu değer %76 olarak bulunmuştur (14). Yavuz ve ark yaptığı araştırmada hemodiyaliz hastalarında ambulasyon ve kognitif sorunlar yaşanmakta

ve ilerleyen yaşla birlikte bu sorunların artmakta olduğunu belirtmiştir (15).

Bizim çalışmamızda yaşlı ve genç hemodializ hastalarının engellilik durumları karşılaştırıldı. Fiziksel bağımsızlık değerlendirildiğinde aile bireylerine veya bakıcıya bağımlılık geriatrik hasta grubunda, genç HD grubuna göre daha fazla olduğu görüldü.

Leinau ve arkadaşları yaptığı çalışmada tüm yaş grubu hastalar değerlendirildiğinde %38 sıklığında kognitif engellilik görülürken, 60 yaş üstü grupta bu değer %47 olarak tespit edilmiştir (14). Ülkemizde sosyo-kültürel koşullar, kronik hastalığı olan bireyler için daralan yaşam alanları ve yetersiz çevre düzenlemeleri kişiyi başka bireylere bağımlı kılmaktadır (4). Bizim çalışmamızda da geriatrik hasta grubunda kognitif bağımlılık genç hasta grubundan fazladır.

Hemodiyaliz hastaları medikal problemler sebebiyle farklı sorunlar yaşamaktadır. Haftada 2 veya 3 gün 12 saate yakın hemodiyaliz ünitesinde kalmak özellikle geriatrik hastalar için sosyal aktivite olarak algılanabilirken, daha genç hasta grubunda ise bu süre kişinin hayatını kısıtlıyor olarak algılanabilir. Hemodiyalize girmeyen geriatrik hastalar farklı nedenlerle ev içinde zaman geçirirken, geriatrik hemodiyaliz hastaları, ünitelerde çalışan personel ve diğer hastalar ile, üniteye gidiş gelişler sırasında çevre ile zorunlu ilişkiler kurmaktadır (3,6). Bu da aynı yaş grubu kişilere göre önemli bir avantajdır. Diğer taraftan hemodiyaliz öncesinde ve sırasında görülen komorbid sorunlar ise bu sosyal etkileşimi olumsuz etkilemektedir. Hemodiyaliz hastalarının ev dışında ailelerinden uzakta vakit geçirmeleri ise kişileri depresyona sokabilir (6). Çalışmamızda genç ve geriatrik hasta grubu mobilite değerlerinde istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Bunu her iki hasta grubunun zorunlu olarak ev dışı seyahatlerine bağlıyoruz.

Hemodiyaliz tedavisi, hem hastalığın doğası hem de tedavide kullanılan diyaliz işlemi, bir taraftan bozulan metabolik durumu düzeltirken, diğer taraftan da bireyin günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar. Hemodiyaliz hastalarındaki tedavi ekibine ve makineye bağımlılık iş yaşamını olumsuz etkilemektedir (5,16). Genç hastaların çevrelerine karşı sorumluluklarının fazla olması ve mali birikiminin daha az olması sebebiyle çalışma hayatında zorlanmaktadır. Yaşlı hastalar ise genellikle emekli oldukları için hobi veya ev-bahçe işleri ile vakit geçirmektedir (6,17). Çalışmamızda her iki yaş grubunda iş durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, gençlerin daha aktif oldukları görüldü.

Diyaliz hastalarında fiziksel yetersizlik, sosyal ilişkilerde değişime, etkilenmeye sebep olmaktadır (5). Bunun yanı sıra



genç hemodiyaliz hastalarının iş ve eğitim amaçlı farklı ortamlarda bulunması sosyal uyumlarını ve ilişkilerini olumlu etkilemektedir (6). Çalışmamızda da benzer olarak geriatri hasta grubunun sosyal uyumu genç gruptaki HD hastalarından daha az bulunmuştur.

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında engellilik hali görülmekle birlikte, engelliliğin geriatrik HD hasta grubunda genç HD hasta grubundan daha fazla olduğu görülmektedir. Geriatrik ve genç hemodiyaliz hasta grubunun beklentileri farklı olmaktadır. Bu nedenle her iki yaş grubu için rehabilitasyon protokollerinin ve diğer ihtiyaçlarının ayrı ayrı belirlenmesi ve hastaların bireysel beklentileri göz önüne alınarak programların düzenlenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Levendoğlu F, Altıntepe L, Uğurlu H. Yaşlı hemodiyaliz hastalarında disabilite, depresyon ve yaşam kalitesi. *Turkish Journal of Geriatrics* 2004;7(4):195-8.
2. Akgün S, Bakar C, Budakoğlu II. Dünya`da ve Türkiye`de yaşlı nüfus eğilimi, sorunları ve iyileştirme önerileri. *Turkish Journal of Geriatrics* 2004;7(2):105-10.
3. Şahin G. Yaşlılarda fiziksel aktivite düzeyi değerlendirme yöntemleri. *Turkish Journal of Geriatrics* 2010;14(2):172-8.
4. Tander B, Durmus D, Akyol Y, Canturk F. Hemodiyaliz hastalarında yaşam kalitesi, ağrı ve depresyon. *Romatizma* 2008;23:72-6.
5. Mollaoğlu M. Disability, activities of daily living and self efficacy in dialysis patients. *TAF Prev Med Bull* 2011;10(2):181-6.
6. Latos DL. Chronic dialysis in patients over age 65. *Journal of the Am Soc of Nephrol* 1996;7(5):637-46. (PMID:8738796).
7. Menter RR, Whiteneck GG, Charlifue SW, et al. Impairment, Disability, Handicap and medical expenses of persons aging with spinal cord injury. *Paraplegia* 1991;29(9):613-9. (PMID:1838583).
8. Güleç M, Tekbas OF. Sağlık perspektifinden yaşlılık. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 1997;17(6):369-78.
9. Kutner NG, Brogan D, Hall WD, Haber M, Daniels DS. Functional Impairment, Depression, and Life Satisfaction Among Older Hemodialysis Patients and age matched controls: a prospective study. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81(4):453-9. (PMID:10768535).
10. Gutman RA, Stead WW, Robinson RR. Physical activity and employment status of patients on maintenance' dialysis. *N J Med* 1981;304(6):309-13. (PMID:7442770).
11. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end stage renal disease. *NJ Med* 1985;312(9):553-9. (PMID:3918267).
12. Kutner NG, Jassal SV. Quality of life and rehabilitation of elderly dialysis patients. *Semin Dialy* 2002;15(2):107-12. (PMID:11952937).
13. Yurtsever S, Bedük T. Hemodiyaliz uygulanan bireylerde yorgunluğun değerlendirilmesi. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi* 2003;8(2):3-10.
14. Leinau L, Murphy TE, Bradley E, Fried T. Reactions between Conditions Addressed by Hemodialysis Guidelines and Non-ESRD-Specific Conditions Affecting Quality of Life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(3):572-8. (PMID:19261828).
15. Yavuz N, Karataş M, Kılınç Ş. Correlates for the end-stage renal disease patients. *Scand J Caring Sci* 2000;14(3):179-83. (PMID:12035269).
16. Tsutsui H, Koike T, Yamazaki C, et al. Identification of Hemodialysis Patients' Common Problems Using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *The Apher Dial* 2009;13(3):186-92. (PMID:19527464).
17. Lamping DL, Constantinovici N, Roderick P, Normand C, Henderson L, Harris S. clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames dialysis study of elderly people on dialysis: A prospective cohort study. *The Lancet* 2000;356(9241):1543-50. (PMID:11075766).