

PENGENALAN

Penyakit hepar kronik (PHK) didefinisikan sebagai keabnormalan simptom klinikal, biokimia, serologi dan imaging yang kekal selama 6 bulan atau lebih tanpa pemulihan dalam keadaan pesakit.

Hubungan antara PHK dengan penggunaan alkohol serta hepatitis B sudah lama dibuktikan. Intravenous Drug Users (IVDU) pula merupakan satu golongan yang rentan disebabkan oleh perkongsiaan jarum hipodermik yang telah dikontaminasikan dengan virus hepatitis B dan C. Terdapat juga kajian mengatakan bahawa lelaki dalam lingkungan umur 50 - 70 tahun lebih sering mendapat PHK. Kajian ini melihat hubungan faktor-faktor ini dalam konteks Malaysia.

Satu profil tentang simptom, tanda klinikal, komplikasi serta nilai biokimia PHK tidak terdapat di Malaysia. Kajian ini di lakukan untuk mengatasi masalah ini dan diharap keputusannya dapat menolong doktor untuk menentukan prognosis pesakit.

METODOLOGI

Kajian ini dilakukan secara hirisan melintang ke atas pesakit- pesakit hepar di wad UKM (Universiti Kebangsaan Malaysia) di Hospital Kuala Lumpur (HKL) dari 1hb. Januari 1992 hingga 31hb. Oktober 1993.

Populasi sasaran adalah semua pesakit hepar diwad UKM di HKL dari 1hb. Januari 1992 hingga 31hb. Oktober 1993 yang disahkan secara klinikal, ujian biokimia dan/atau dengan kajian imaging (ultrasound atau

CT scan). Populasi sampel adalah semua pesakit PHK (termasuk cirrhosis) Populasi sasaran adalah semua pesakit hepar di wad UKM di HKL dari 1hb. Januari 1992 hingga 31hb. Oktober 1993 yang disahkan secara klinikal, ujian biokimia dan/atau dengan kajian imaging (ultrasound atau CT scan). Populasi sampel adalah semua pesakit PHK (termasuk cirrhosis) di wad UKM di HKL dari 1hb. Januari 1992 hingga 31hb. Disember 1993 yang disahkan secara klinikal, ujian biokimia dan/atau dengan kajian imaging (Ultrasound atau CT scan) atau secara histopatologi (biopsi).

Cara pemilihan sampel adalah berdasarkan 9th International Disease Classification WHO, di mana kami menggunakan kod penyakit hepar (penyakit biliary tidak termasuk) iaitu 571 (PHK), 572 dan 573 (Penyakit hepar lain - PHL). Jumlah sampel yang diperolehi adalah 143 tetapi 18 terpaksa ditolak (8 tidak dapat dikesan dan 10 tidak memenuhi kriteria kajian) menyebabkan hanya 125 rekod dikaji. Jumlah sampel untuk peminum alkohok (124), hepatitis B (82) dan IVDU (122) adalah berlainan sebab statusnya tidak tercatat dalam rekod dan terpaksa ditolak. Variabel yang dikaji adalah:

- | | | |
|----|-------------------|---|
| a) | Peminum alkohol - | Semua pengguna alkohol tanpa mengira kuantiti dan jangkamasa |
| b) | Hepatitis B - | Semua pesakit dengan petanda positif terhadap HBsAg yang dilakukan di makmal. |

- c) IVDU - Semua penagih dadah atau bekas penagih dadah yang menggunakan suntikan jarum hipodermik, tanpa mengira jangkamasa menagih.
- d) Jantina
- e) Umur

Tahap sosioekonomi terpaksa digugurkan sebagai variabel sebab susah untuk dikuantitikan secara objektif dan data tidak lengkap. Analisa taburan simptom, tanda klinikal dan komplikasi pesakit PHK semasa masuk dan di wad serta taburan parameter biokimia seperti Ujian Fungsi Hepar (LFT) dan masa prothrombin (PT) semasa masuk ke wad dilakukan.

Data dianalisis secara deskriptif dan analitik. Ujian khi-kuasa dua dengan batas kemaknaan 0.05 digunakan untuk mengkaji hubungan antara variabel-variabel dan kejadian PHK.

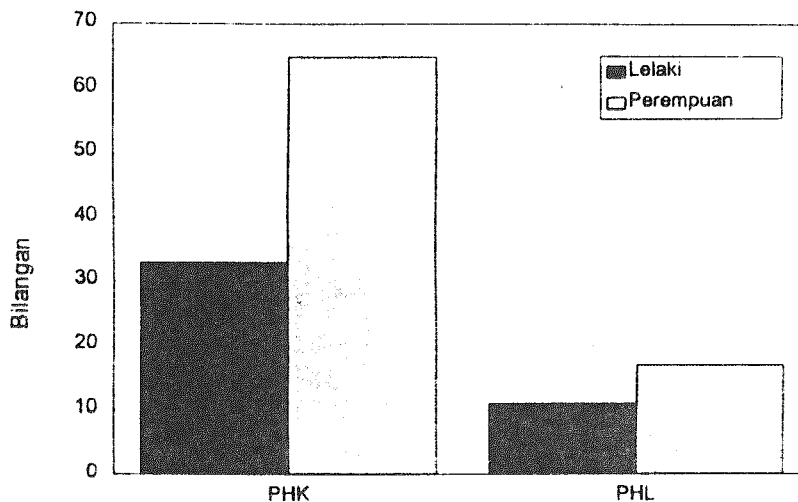
KEPUTUSAN

Jantina

Taburan (Rajah 1) menunjukkan bahawa pesakit lelaki adalah lebih ramai daripada bilangan pesakit perempuan pada kedua-dua kategori PHK dan PHL. Walau bagaimanapun dari kiraan statistik didapati tiada perbezaan

yang signifikan di antara pesakit PHK lelaki dan perempuan.

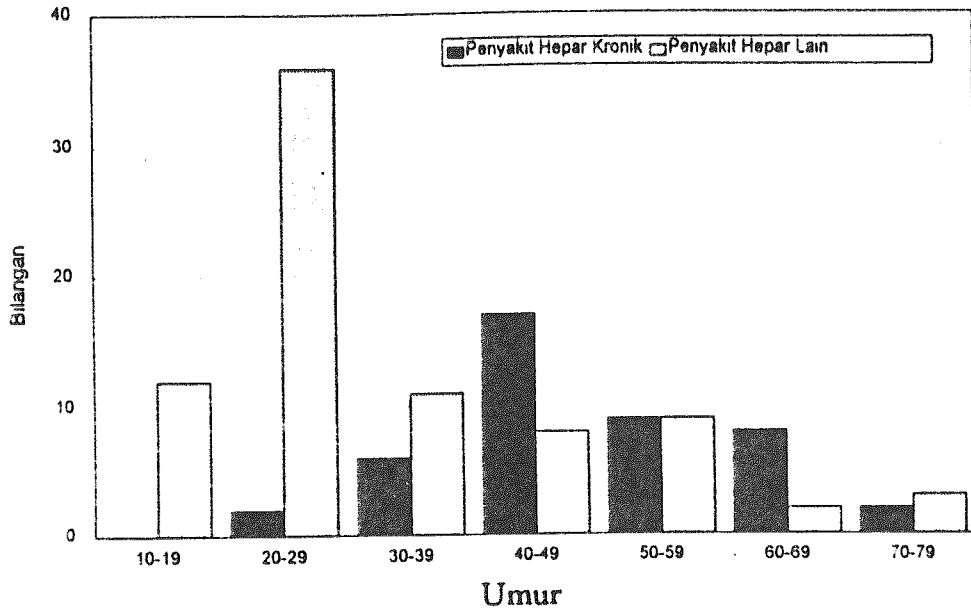
**Rajah 1: Taburan Jantina Di Kalangan Pesakit Hepar UKM
Januari 1992 hingga Oktober 1993**



Umur

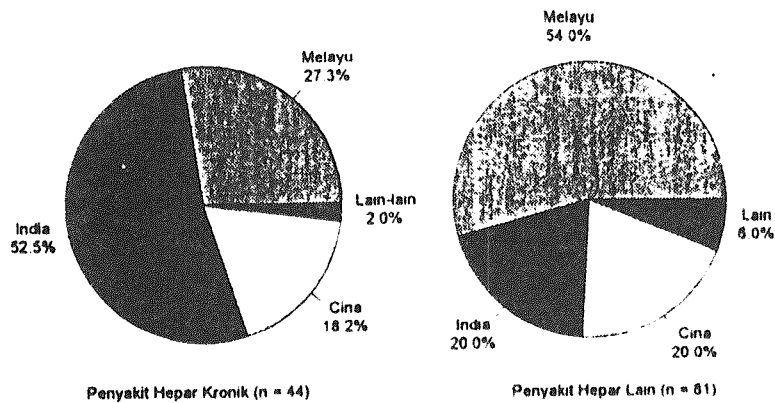
Taburan (Rajah 2) menunjukkan bahawa kebanyakan daripada pesakit PHK tergolong dalam umur 40-49 tahun dan secara relatifnya ke atas. Manakala kebanyakan pesakit PHL berada dalam lingkungan umur 20-29 tahun. Hasil kiraan statistik menunjukkan bahawa terdapat hubungan yang signifikan di antara pesakit berumur lebih 40 tahun dengan PHK.

**Rajah 2: Taburan Umur di Kalangan Pesakit Hepar UKM
Januari 1992 hingga Oktober 1993.**



Etnik

**Rajah 3: Taburan Etnik Di Kalangan Pesakit Hepar UKM
Januari 1992 hingga Oktober 1993**



Distribusi (Rajah 3) menunjukkan bahawa pada kategori PHK, kaum India merangkumi lebih separuh jumlah pesakit, diikuti oleh kaum Melayu, kaum Cina dan lain-lain (termasuk pendatang haram Indonesia). Pada kategori PHL pula, kaum Melayu melebihi lima puluh peratus daripada jumlah pesakit, diikuti oleh kaum India dan Cina yang sama banyak bilangannya.

* Data-data diperolehi daripada Pejabat Rekod UKM (Fakulti Perubatan)

Peminum alkohol:

Jadual 1: Distrisbusi peminum alkohol mengikut etnik

Etnik	PHK	PHL	Jumlah
India	23	9	32 (82%)
Melayu	1	7	8 (14.3%)
Cina	7	5	12 (50%)
Lain-lain	0	0	0
Jumlah	31 (70.5%)	21 (26%)	52 (41.6%)

N= 124

Dari Jadual 1, dapat dilihat bahawa 41.6% daripada jumlah sampel meminum alkohol. Pemerhatian yang ketara adalah 70.5% pesakit PHK meminum alkohol berbanding dengan hanya 26% pesakit PHL. Satu fakta yang menarik adalah bahawa kesemua pesakit PHK India (n=23) adalah peminum alkohol yang kronik atau dependen. Daripada kiraan statistik terdapat hubungan yang signifikan di antara PHK dengan peminum alkohol.

Hepatitis B:

Daripada Jadual 2 dapat dilihat bahawa 24.4% daripada sampel menghadapi hepatitis B. Tiada perbezaan besar di antara peratus pesakit hepatitis B di kalangan PHK dan PHL. Daripada kiraan statistik didapati tiada hubungan yang signifikan di antara PHK dengan hepatitis B. Seramai 43 pesakit terpaksa ditolak daripada kajian sebab status HBsAg tidak diketahui.

Jadual 2: Distribusi pesakit Hepatitis B mengikut etnik.

Etnik	PHK	PHL	Jumlah
India	2	1	3 (7.7%)
Melayu	4	8	12 (21.4%)
Cina	1	2	3 (12.5%)
Lain-lain	1	1	2 (33%)
Jumlah	8 (24.2%)	12 (24.5%)	20 (24.4%)

N = 82

IVDU:

Hanya 7 orang pesakit (5.7%) yang mengaku menjadi IVDU. Kesemua IVDU adalah daripada kumpulan PHL. Tiada terdapat hubungan yang signifikan di antara PHK dengan IVDU.

Jadual 3: Distribusi IVDU mengikut ethnik.

Etnik	PHK	PHL	Jumlah
India	0	3	3 (7.7%)
Melayu	0	2	2 (3.6%)
Cina	0	2	2 (8.3%)
Lain-lain	0	0	0
Jumlah	0	7 (9%)	7 (5.7%)

N = 122

Simptom klinikal:

Kesimpulan yang dapat dibuat daripada Jadual 4 adalah bahawa sakit dan "discomfort" abdomen serta bengkak kaki adalah merangkumi hampir 1/3 pengaduan pesakit. Sakit abdomen termasuk sakit epigastrium, sakit umbilikal dan sakit-sakit abdomen lain kecuali sakit hipokondrium kanan (diasingkan) dan kolik renal. Walaupun bengkak kaki sering ditemui tetapi jarang berlaku edema keseluruhan (6.8%).

Hematamesis (27.2%) adalah pengaduan yang ketiga paling kerap, biasanya akibat komplikasi varices esofagus yang pecah. Perdarahan varices esofagus boleh juga menyebabkan malena (22.7%). Demam (20%) adalah disebabkan oleh CAH atau hepatitis alkoholik (sering ditemui pada peminum alkohol kajian ini). Ianya biasanya adalah "low-grade". Distensi abdomen (22.7%) disebabkan oleh ascites. Hilang selera makan (8%) dan hilang berat badan (13.6%) juga merupakan simptom yang penting.

Simptom lain yang "minor" (ditemui pada satu pesakit) adalah sakit kepala, diare, disuria, tenesmus, epistaxis dan disfagia.

* Jaundice dianggap sebagai tanda klinikal.

Jadual 4: Analisa simptom klinikal pesakit hepar kronik.

Simptom penting	% (N = 44)
Distensi abdomen	22.7
Sakit dan 'discomfort' abdomen	31.8
Sakit hipokondrium kanan	11.4
Bengkak kaki	31.8
Demam	20.0
Hematemesis	27.2
Melaena	22.7
Hilang selera makan	18.0
Hilang berat badan	13.6
Sakit dada	9.0
Muntah dan loya	9.0
Hilang kesedaran	4.5
Edema keseluruhan	6.8
Rasa keliru (Confusion & dementia)	6.8
Susah bernafas	4.5

Tanda Klinikal:**Jadual 5: Analisa tanda klinikal pesakit hepar kronik.**

Tanda klinikal	% (N = 44)
Jaundice	65.9
Clubbing	18.2
Spider naevi	27.3
Palmar erythema	38.6
Kontraktur Dupuytren	6.8
Splenomegali	34.1
Hepatomegali	61.4

Daripada Jadual 5, didapati lebih 60% pesakit mempunyai jaundice dan hepatomegali. Ini menunjukkan bahawa belum lagi berlaku cirrhosis lengkap atau "end-stage", di mana hepar biasanya mengecut (tidak boleh dipalpat) dan menjadi fibrotik. Splenomegali adalah kongestif dan biasanya disebabkan oleh komplikasi hipertensi portal. Kontraktur Dupuytren (6.8%) jarang didiagnosa.

* Leukonikia tidak dikaji sebab sangat jarang dicatat dalam rekod.

Komplikasi:

Kebanyakan pesakit (Jad. 6) mengalami komplikasi hipertensi portal (40.9%) dan ascites (40.9%). Lebih 1/3 mempunyai varices esofagus. Enkefalo hepatic (6.8%) pula didapati jarang berlaku.

Jadual 6: Analisa komplikasi pesakit hepar kronik.

Komplikasi	% (N = 44)
Hipertensi portal	40.9
Enkefalopati	6.8
Varices esofagus	34.1
Ascites	40.9

Analisa ujian biokimia baseline PHK:

Daripada Jadual 7 didapati bahawa kesemua nilai LFT adalah abnormal kecuali albumin yang berada dalam lingkungan normal. PT adalah meningkat jika dibandingkan dengan kontrol.

Jadual 7: Analisa nilai ujian biokimia 'baseline' pesakit hepar kronik.

Uji	Nil min+SD (n)	Lingkungan normal
* Albumin (g/L)	33.81 + 10.38 (34)	26 - 52
* Bilirubin (umol/L)	63.9 + 101.9 (36)	3 - 21
*AST (iU/L)	58.4 + 113.9 (34)	5 - 30
ALT (iU/L)	73.06 + 52.08 (8)	0 - 40
*ALP (iU/)	149.7 + 67.1 34	30 -115
PT (saat) Pesakit	18.83 + 52.9 (36)	
PT (saat) Kontrol	11.58 + 0.17(36)	10.5 - 12.5

AST = Aspartart transaminase

ALT = Alanion transaminase

ALP = Alkalin fosfatase

PT = Masa prothrombin

* LFT.

PERBINCANGAN

Daripada kajian kes hirisan melintang ini didapati ada hubungan signifikan di antara PHK dengan peminum alkohol dan umur pesakit melebihi 40 tahun ($p < 0.05$), tetapi tidak terdapat hubungan signifikan antara PHK dengan hepatitis B, IVDU dan jantina. Keputusan hepatitis B terutamanya adalah mengejutkan tetapi mungkin ini disebabkan oleh banyak sampel yang status HBsAg tidak diketahui terpaksa ditolak dan tidak dapat dinilai. Kajian Sinniah et al. telah mengatakan bahawa 85% PHK di Malaysia berkaitan dengan hepatitis B¹. Angka ini mungkin adalah tinggi disebabkan karsinoma hepatoselular (HCC) diambil kira sebagai PHK. Walaupun HCC tidak dikaji di sini, alkohol adalah satu penyebab HCC yang penting². Tetapi majoriti HCC di Malaysia (75%) disebabkan oleh hepatitis B. Secara keseluruhan memang tidak dapat dinafikan bahawa hepatitis B dan kini bersama hepatitis C mempengaruhi PHK³. Corak PHK di Malaysia adalah lebih mirip ke corak di Barat (alkohol menyebabkan 60% - 70% jumlah kes cirrhosis di Barat)⁴ dibandingkan dengan keadaan di negara-negara Timur di mana hepatitis B adalah penyebab utama^{5,6}. Di USA, cirrhosis adalah dalam pembunuh "Top ten". Tetapi trend di USA menunjukkan mortaliti akibat

cirrhosis semakin menurun (10.2/100 ribu penduduk pada 1986 berbanding dengan 15/100 ribu penduduk pada 1973) walaupun morbiditi akibat alkohol meningkat^{7,8}. Ini mungkin disebabkan oleh peningkatan taraf perkhidmatan dan rawatan perubatan.

Kebanyakan pesakit PHK India dalam kajian ini adalah alkoholik kronik/dependan. Kajian yang telah dilakukan oleh Saroja et al⁹ (1993) di HKL telah menunjukkan bahawa 83% daripada pesakit India meminum alkohol diikuti oleh Cina (60%) dan Melayu (46%) berbanding dengan 82%, 50% dan 14.3% dalam kajian ini. Faktor sosioekonomi dan sosial mungkin menjadi sebab utama yang mendorong kaum India untuk menyalahgunakan alkohol. Penggantian diet harian mereka dengan arak/samsu yang mempunyai nilai etanol yang tinggi juga mempengaruhi perkembangan komplikasi klinikal^{10,11}. Memang tidak dapat dinafikan bahawa kuantiti dan jangkamasa pendedahan adalah amat penting dalam ALD tetapi kami tidak dapat berbuat sedemikian dalam kajian ini disebabkan data yang tidak lengkap dan konsisten.

Perbezaan jantina dalam PHK tidak begitu menonjol dalam kajian ini. Kajian oleh Giarelli et al. di mana cirrhosis dikesan melalui autopsi telah menunjukkan nisbah 3:2 (lelaki : perempuan) dan yang menarik di sini adalah bahawa ia juga menunjukkan taburan peminum alkohol kawasan tersebut¹². Umur melebihi 40 tahun didapati signifikan mungkin disebabkan PHK memerlukan jangkamasa yang panjang untuk berkembang terutamanya di kalangan alkoholik. Umur ini dipilih sebagai "cut-off" berdasarkan graf taburan umur pesakit hepar yang dikaji. Kebanyakan pesakit PHL berumur 40 tahun dengan taburan tertinggi pada golongan umur 20 - 90 tahun.

Ini merupakan golongan yang paling rentan terhadap infeksi seperti hepatitis akut dan abses hepar. Mungkin mereka berada pada peringkat awal CPH dan CAH yang belum bermanifestasi sebagai PHK. Golongan IVDU kebanyakannya terdiri daripada abses hepar dan hepatitis akut bersama infeksi sistemik yang lain. Tiada terdapat IVDU di dalam kategori PHK kajian ini, mungkin disebabkan ramai di antara mereka mati akibat "overdose" dadah, infeksi akut atau AIDS sebelum mencapai peringkat kronik.

Mengikut hipotesis terbaru etanol dan metabolitnya, asetaldehid menyebabkan kerosakan melalui pengikatan kovalen protin dan pembentukan radikal bebas serta peroksidasi membran sel hepatosit¹³. Teori lain mengatakan bahawa kadar metabolit hepatosit meningkat akibat pendedahan kepada etanol dalam darah dan ini menyebabkan peningkatan keperluan oksigen yang seterusnya merangsang fibrosis perisinusoidal melalui kerosakan hipoksemik. Untuk ALD bertukar spektrum daripada steatosis hepatic kepada cirrhosis akan mengambil masa 10 - 15 tahun^{14,15}. Ini mungkin menjawab kenapa kebanyakan pesakit PHK kajian ini berumur lebih 40 tahun. Popper dan Lieber dalam kajian mereka ke atas monyet telah menunjukkan bahawa cirrhosis boleh berlaku tanpa melalui fasa hepatitis dalam ALD¹⁶. Tetapi hepatitis alkoholik mempunyai risiko 30% - 35% untuk bertukar kepada cirrhosis atau wujud bersama-sama pada peringkat ini (prognosis menjadi lebih teruk)¹⁷. Jadi walaupun satu gelas arak ("Alcoholic binge") diminum, sudah memadai untuk mencetuskan krisis alkoholik.

Cirrhosis adalah disebabkan oleh aktiviti sel-sel perisinusoidal yang

berproliferasi dan menghasilkan kolagen, ini seterusnya menyebabkan fibrosis^{18,19}. Simptom dan tanda klinikal yang timbul adalah terutamanya disebabkan oleh hipertensi portal seperti hepatosplenomegali kongestif, hematemesis, malaena dan bengkak kaki. Hipertensi portal juga adalah penting dalam patogenesis komplikasi seperti varices esofagus, ascites dan enkefalopati hepatic. Hipertensi portal adalah disebabkan oleh rintangan kepada aliran darah portal pada peringkat sinusoidal akibat deposisi kolagen yang seterusnya menyebabkan kompresi vena sentral akibat fibrosis. Varices esofagus adalah penyebab utama kematian, dijangka 90% pesakit PHK menghidapinya (34.1% dalam kajian ini) dan hematemesis serta kematian berlaku dalam separuh daripada pesakit tersebut^{20,21}. Kajian oleh S.K.S. Tay et al²² (1992) di HKL juga telah mendapat 34% daripada pesakit PHK mempunyai varices. Ascites juga sering ditemui dan biasanya dapat dikesan bila terdapat lebih 500 ml cecair dalam peritoneum. Clubbing, spider naevi, jaundice dan palmar erythema yang merupakan tanda klinikal kardinal PHK di Barat juga ditemui pada pesakit PHK dalam kajian ini. Satu kajian oleh Tsega et al di Ethiopia menunjukkan tanda-tanda ini sangat jarang berlaku pada pesakit PHK di sana walaupun tiada beza dari segi simptom²³.

Semua nilai ujian biokimia didapati abnormal kecuali albumin. Bilirubin, alanin & aspartat transaminase, albumin serta masa prothrombin (PT) adalah penting dalam menentukan prognosis^{24,25}. Variabel yang terpenting adalah peningkatan bilirubin dan PT yang panjang²⁶. Kajian-kajian lain juga telah mengaitkan fibrinogen, kolesterol serta faktor-faktor koagulasi yang lain dengan prognosis. Nilai ujian biokimia baseline pada kebanyakan pesakit-pesakit kajian ini menunjukkan prognosis yang buruk.

Kajian yang lebih teliti adalah disarankan untuk menentukan tahap prognosis dalam konteks tempatan.

Satu kelemahan kajian ini adalah tidak dapat mengira prevalens PHK berdasarkan pada populasi normal disebabkan kajian hanya tertumpu terhadap pesakit hepar yang mungkin mempunyai banyak faktor confounding. Antara sebabnya adalah maklumat rekod yang tidak lengkap, kesuntukan masa dan tiada kakitangan yang mencukupi.

PENGHARGAAN

Dr. Jamal Hisham (JKM), Prof. Madya Dr. Osman Ali (Ketua Jabatan JKM), Dr. Idris (JKM) dan Jabatan Rekod Perubatan UKM (Encik Khalis dan Encik Khairy).

RUJUKAN

1. Sinniah M. Review of hepatitis C in Malaysia. *Med. J. Malaysia* 1992; 47 : 155-57.
2. Naccarato R, Rarinati F. Hepatocellular carcinoma, alcohol, and cirrhosis : facts and hypothesis. *Dig. Dis. Sci* 1991; 36 (8) : 1137-42.
3. Corrao G, Carle F. et al. Interaction between alcohol consumption and positivity for antibodies to hepatitis C virus on the risk of liver cirrhosis : a case control study. *Eur. J. Epidemiol* 1992; 8 (5) : 634-9.
4. Riepe SP, Galambos JT. Cirrhosis in Gitnik G. (ed) : *Current hepatology* 984; 4 : 117.
5. Chen DS, Kuo GC, Sung JL, et al. Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. *J Inf. Dis.* 1990; 162 : 817-22.

6. Takada A, Takase S, Tsutsumi M. Characteristic features of alcoholic liver disease in Japan : a review. *Gastroenterol. Jpn.* 1993; 28 (1) : 109-25.
7. Dufour MC, Stinson FS, Caces MF. Trend in cirrhosis morbidity and mortality : United States, 1979-1988. *Semin Liver Dis.* 1993; 13 (2) : 109-25.
8. Noble JA, Caces MF, et al. Cirrhosis hospitalization and mortality trends, 1970-1987. *Public Health Rep.* 1993; 108 (2) : 192-7.
9. Saroja KI, Kyaw O. pattern of alcoholism in the General Hospital Kuala Lumpur. *med. J. Malaysia* 1993; 48 : 129-34.
10. Lieber CS. Alcohol, liver and nutrition. *J. Am. Coll. Nutr* 1991; 10 (6) : 602-32.
11. Wagner S, Lautz HU, et al. Pathophysiology and clinical basis of prevention and treatment of complications of chronic liver disease. *Klin. Wochenschr* 1991; 69 (3) : 112-20.
12. Giarelli L, Malato M, et al. Occurrence of liver cirrhosis among autopsies in Trieste. *IARC. Sci. Publ.* 1991; 112 : 137-43.
13. Lieber CS. Alcohol and liver. *IUpdate Hepatology* 1984; 4 : 1243.
14. Hall P. pathology and pathogenesis of alcohol liver disease. New York John Wiley and Sons 1985; 41.
15. Pimstone NR, French SW. Alcoholic liver disease. *Med Clin North Am* 1984; 68 : 39
16. Popper H, Lieber CS. The histogenesis of alcoholic fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Am. J. Pathol* 1980; 98 : 695.
17. Pares A, et al. Histological course of alcoholic hepatitis : Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J. Hepatol* 1986; 2 : 33.
18. Gressner AN. Liver fibrosis : Perspective in pathobiochemical research and clinical outlook. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29 (5) : 293-311
19. Burt AD. Cellular and molecular aspect of hepatic fibrosis *J Pathol* 1993; 170 (2) : 105-14.

20. Cristensen E, et al. Aspect of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisolone. *Gastroenterology* 1981, 81 : 944-52.
21. Marican MI. Management of variceal haemorrhage. *Med. J. Malaysia* 1992; 47 : 238-47.
22. Tay SKS, Leong YP, et al. Treatment of bleeding gastroesophageal varices : A report of 44 cases. *Med. J. Malaysia* 1992; 47 : 267-72.
23. Tsege E, Nordenfelt E, et al. Chronic liver disease in Ethiopia : a clinical study with emphasis on identifying common cause. *Ethiopia Med. J.* 1992; 30 (20) : 1-33.
24. Zoli M et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86 (2) : 210-16.
25. Chedid A, et al. Prognostic factors in alcoholic liver disease : VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991; 86 (2) : 210-16.
26. Ferro D, et al. 1 year survey of patients with advanced liver cirrhosis. Prognostic value of clinical and laboratory indexes identified by the Cox regression model. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27 (10) : 852-6.