

## عوامل مرتبط با اسهال پایدار در کودکان زیر ۵ سال مراجعه کننده

### به مرکز بهداشتی - درمانی و خانه های بهداشت روستایی

### تحت پوشش مرکز بهداشت شهرستان گرگان و آق قلا

دکتر عبدالله عباسی<sup>۱</sup>، دکتر محمد رضا یوسفی<sup>۲</sup>

#### چکیده

اسهال به عنوان یکی از علل عمده مرگ در بین کودکان کشورهای در حال توسعه میباشد و نیمی از این مرگ‌ها ناشی از اسهال پایدار است. این پژوهش به منظور تعیین عوامل مرتبط با اسهال پایدار کودکان زیر ۵ سال مناطق روستایی، روی ۷۰۸ کودک مبتلا به اسهال حاد در سال ۱۳۷۷ در روستاهای شهرستان گرگان و به شیوه تحلیلی - معمطی انجام شده است. برای انجام این پژوهش ابتدا با روش مصاحبه چهره به چهره و اندازه گیری متغیرهای مورد نظر و استخراج بعضی از متغیرها از پرونده خانه بهداشتی، برای کودک مبتلا به اسهال حاد پرسشنامه تکمیل گردید. سپس در مرحله دوم، بعد از ۱۴ روز از شروع اسهال حاد، به منزل مسکونی کودک مراجعه شد و پرسشنامه مرحله دوم تکمیل گردید. عوامل خطر آفرین مرتبط با افزایش پایداری اسهال حاد که با انجام این پژوهش شناخته شده‌اند شامل سن کودک مبتلا به اسهال حاد، قومیت کودک مبتلا، مدت زمان استفاده از شیرمادر، کلرینه بودن آب آشامیدنی و غذای مصرفی کودک در زمان اسهال حاد می‌باشد. نتیجه این پژوهش مشخص نموده است ۱۱ درصد موارد اسهال حاد کودکان مورد مطالعه شکل پایدار به خود گرفته‌اند، یعنی بیش از ۱۴ روز از شروع اسهال، ادامه داشته‌اند. بنابراین با کنترل برخی عوامل خطرآفرین مرتبط می‌توان میزان مرگ و میرهای ناشی از اسهال را کاهش داد.

واژه‌های کلیدی: اسهال پایدار، کودکان زیر ۵ سال، قومیت، شیرمادر، جنس کودک

۱- متخصص بیماری‌های عقونی و استادیار دانشگاه علوم پزشکی گرگان، نشانی: گرگان، اول پاده شهنشالا، دانشگاه علوم پزشکی کلستان (بنیاد خلسفی)، معاونت آموزشی دانشگاه،

تلگرام: ۰۳۴۳۱۹۶۹۱ : ۰۷۱ -

۲- پژوهش عمومی

## مقدمه

سال کاهش یافته است. با این حال هنوز هم بیماری‌های اسهالی در ردیف عوامل اصلی توقف رشد و مرگ در میان کودکان جوامع فقیر می‌باشد (۲).

اسهال به عنوان یک علت عمدۀ سوء تغذیه می‌باشد. هر حمله اسهال منجر به سوء تغذیه می‌شود و اگر حمله طولانی گردد اثر واضحی در رشد خواهد داشت (۷). اگرچه بیشتر حملات اسهالی نسبتاً کوتاه مدت است (کمتر از ۷ روز) (۵) ولی آن تعداد از موارد اسهال که طولانی می‌شود حداقل ۱۴ روز عاقب جدی از جمله سوء تغذیه، توقف یا کندی رشد و تلفات انسانی در پی خواهد داشت (۶-۸).

منظور از حمله اسهال افزایش تعداد دفعات (حداقل ۳ بار و یا بیشتر در ۲۴ ساعت) اجابت مزاج و کاهش قوام مدفوع است به طوری که شکل ظرف را به خود بگیرد. در شیرخواران، برای تعیین تعداد دفعات، باید به گزارش مادر متکی بود.

با توجه به این که به طور متوسط هر کودک زیر ۵ سال در کشور،  $\frac{3}{3}$  بار در سال به اسهال حاد مبتلا می‌شود (۱) درصد اسهال‌های حاد تبدیل به اسهال پایدار می‌شوند (۷-۶).

از آنجا که عوارض اسهال پایدار بسیار زیاد می‌باشد و نیز این بیماری هنوز به عنوان دومین علت مرگ و میر اطفال زیر ۵ سال کشور ماست و تحقیقات زیادی در مورد این موضوع در ایران صورت نگرفته است، به همین دلایل انجام یک پژوهش دقیق که بتواند عوامل مرتبط با پایدار شدن اسهال را شناسایی کند ضروری به نظر می‌رسید تا با معرفی این عوامل و برنامه‌ریزی برای آموزش عوامل نامبرده به خانواده‌ها از بروز حملات طولانی مدت اسهال پیشگیری کرده و بدین ترتیب جان هزاران کودک در معرض خطر را نجات داده و از توقف و کندی رشد آنها پیشگیری نماییم.

هدف اصلی این پژوهش، بررسی عوامل مرتبط با پایدار

اسهال یکی از علل عمدۀ بیماری و مرگ در بین کودکان کشورهای در حال توسعه می‌باشد. نیمی از مرگ‌های ناشی از اسهال مربوط به اسهال پایدار (بیش از ۱۴ روز) است (۱). علی‌رغم پیشرفت‌های زیاد علم پزشکی، هنوز بیماری‌های نظیر اسهال به خصوص در کشورهای در حال توسعه میلیون‌ها نفر را به کام مرگ می‌کشاند. گرچه استفاده مایع درمانی خوراکی (ORT)<sup>۱</sup> میزان مرگ و میر کودکان زیر ۵ سال را طبق آمار یونیسف به ۳ میلیون نفر در سال کاهش داد (۳-۲) ولی هنوز فاصلۀ زیادی برای به حداقل رساندن این میزان وجود دارد. در کشور مانیز با اجرای برنامه کنترل بیماری اسهال (C.D.D)<sup>۲</sup> و زمینه کنترل این قبیل بیماری‌ها موقیت‌هایی به دست آمده است ولی بازهم اسهال در ردیف عوامل اصلی و دومین علت توقف رشد و مرگ در میان کودکان زیر ۵ سال می‌باشد (۲). تخمین زده می‌شود از هر  $\frac{1}{3}$  میلیارد حمله بیماری که باعث  $\frac{2}{3}$  میلیون مرگ در کودکان زیر ۵ سال این کشورها می‌شود (معادل ۲ مرگ در هر ثانیه) (۲-۶) به طور متوسط هر کودک زیر ۵ سال در این کشورها  $\frac{3}{3}$  بار در سال و در برخی نقاط حتی، ۹ بار در سال مبتلا به اسهال می‌شود (۳-۴). نتایج بررسی‌های انجام شده در کشور مانیز نشان می‌دهد که در سال ۶۴ که جمعیت کودکان زیر ۵ سال، ۹ میلیون نفر بوده است حدود ۳۴ هزار کودک به علت اسهال مرده‌اند (۵).

در کلیه کشورهای جهان در ابتدای دهه ۱۹۸۰ تقریباً ۴ میلیون کودک در سال در اثر اسهال جان خود را از دست داده‌اند اما از سال ۱۹۸۵ که روش ORT تقریباً در اختیار یک‌سوم آنان قرار گرفت میزان مرگ به ۳ میلیون کودک در

<sup>۱</sup> Oral Rehydration Therapy (ORT)

<sup>۲</sup> Control of Diarrhea Disease (C.D.D)

احتساب دوهفته از شروع اسهال کودک با مراجعه بهورز به درب منزل بیمار ، کار تکمیل پرسشنامه مرحله دوم در مورد او انجام می گرفت. در این مرحله نیز برای ۷۰۸ کودک ، پرسشنامه مرحله دوم ، تکمیل شد. پس از تکمیل پرسشنامه ها اطلاعات گردآوری شدند ، و پس از ورود در نرم افزار SPSS و استفاده از آزمون های کای دو اسکوئر و تی ، تجزیه و تحلیل آماری روی آنها صورت گرفته است. سطح معنی داری آزمون با اطمینان ۹۵ درصد ( $\alpha = 0.05$ ) بوده است.

#### یافته ها

در مجموع ۷۰۸ کودک زیر ۵ سال مبتلا به اسهال مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که ۷۸ نفر (۱۱ درصد) از موارد اسهالی کودکان مراجعه کننده ، بیش از ۱۴ روز طول کشیده است.

نتایج حاصل از این بررسی نشان می دهد که بین پایدار شدن اسهال حاد و سن کودکان مورد مطالعه از نظر آماری رابطه معنی داری وجود دارد. بدین نحو که با افزایش سن کودک میزان ابتلا به اسهال پایدار کاهش می یابد. همچنین بیشترین میزان ابتلا به اسهال پایدار در گروه سنی ۱-۵ ماه بوده است (جدول ۱). در مورد جنس کودکان مورد مطالعه اختلاف معنی داری در دو جنس وجود نداشته است (جدول ۲).

به علاوه نتایج نشان می دهد که قومیت در پایداری اسهال حاد در کودکان مورد مطالعه نقش داشته و رابطه آنها از نظر آماری نیز معنی دار بوده است ( $p = 0.002$ ). همچنین در ترکمن ها نسبت پایداری اسهال کمترین درصد را داشته است (جدول ۳). در مجموع ۸۸/۲ درصد اسهال کودکان سیستانی و بلوج ، و ۷/۹۴ درصد اسهال کودکان ترکمن حاد بوده است. در مورد فارس ها ، ۵/۸۸ درصد اسهال کودکان ، و در مورد سایرین ۷/۶۶ درصد اسهال کودکان حاد بوده است.

شدن اسهال حاد در کودکان زیر ۵ سال به منظور تشخیص عوامل خطرآفرین و افزایش دهنده پایدار شدن اسهال حاد و ارائه راه حل هایی برای حذف و یا به حداقل رساندن آنها بوده است.

#### مواد و روش ها

این پژوهش یک مطالعه مقطعی و از نوع تحلیلی می باشد که روی ۷۰۸ کودک مبتلا به اسهال زیر ۵ سال در خانه های بهداشت و مراکز بهداشتی - درمانی روستایی شهرستان گرگان انجام گرفت. کلیه کودکان زیر ۵ سال مبتلا به اسهال حاد که از اول تیرماه سال ۱۳۷۷ تا زمان تکمیل شدن تعداد نمونه خواسته شده به خانه های بهداشت و مراکز بهداشتی - درمانی روستایی شهرستان گرگان و آق قلا مراجعه کرده اند مورد بررسی قرار گرفتند ، به شرطی که از زمان شروع اسهال بیش از ۳ روز نگذشته باشد.

در این پژوهش برای جمع آوری اطلاعات از پرسشنامه استفاده شده که بعد از جلسات توجیهی برای پزشکان و بهورزان تکمیل می گردید. پرسشنامه ها در دو مرحله تکمیل می شدند. مواردی از جمله وزن زمان تولد نیز از پرونده خانوار تکمیل می گردید. سؤالات مرحله اول شامل مشخصات جمعیت شناختی نظیر سن ، وزن ، اندازه خانواده ، قومیت و مشخصات دیگر شامل نوع اسهال در بدو شروع بیماری ، نوع شیر مصرفی شیرخوار ، مدت تغذیه کودک با شیر مادر ، وضعیت آب مصرفی از نوع کلرینه بودن و کلرینه نبودن ، نوع درمان و یا دارویی مصرفی کودک و نوع رژیم غذایی کودک در زمان اسهال بوده است.

تعداد ۷۰۸ پرسشنامه به صورت چهره به چهره به وسیله بهورزان و یا پزشکان مراکز بهداشتی - درمانی پرشده بود و همزمان با تکمیل پرسشنامه های مرحله اول برای هر کودک با

جدول ۴ : توزیع فراوانی مطلق و نسبی کودکان مبتلا به اسهال (حاد و پایدار) به تفکیک نوع شیر مصرفی

نوع اسهال	شیر مادر	شیر خشک	شیر گاو	جمع
نوع شیر مصرفی	شیر مادر	شیر خشک	شیر گاو	جمع
تعداد (درصد)	(۱۲)۷۵	(۴)۶۹	(۱۰۰)۶	(۱۹)۶۳۰
تعداد	(۱۰۰)۶۳۰	(۱۰۰)۷۲	(۱۰۰)۶	(۱۰۰)۷۰۸
جمع				

۲۱/۱ درصد ، کم کردن غذای قبلی ۳۳/۳ درصد ، غذای قبلی با مصرف زیاد مایعات ۵ درصد و غذا و مایعات معمول مورد استفاده ۱۱/۸ درصد برآورد گردید که با توجه به آزمون آماری انجام شده (جدول ۵) این نسبت‌ها با اختلاف معنی‌دار همراه بوده است ( $p \leq 0.0001$ ).

جدول ۵ : توزیع فراوانی مطلق و نسبی کودکان مبتلا به اسهال (حاد و پایدار) و غذای مصرفی کودک

نوع رژیم مصرفی	نوع اسهال	حداد	پایدار	جمع
زاده غذای مصرفی + محدودیت مایعات	کم کردن غذای قبلی	(۱۹)۱/۱	(۲۱)۱/	۴۸
غذای قبلی + مصرف خیلی زیاد مایعات	غذای قبلی	(۹۰)	(۳۳)۳/۳	۳
غذای و مایعات معمول	غذای و مایعات معمول	(۸۱/۲)	(۱۱)۱/۱	۶
جمع				۲۲۱

در صد ابتلاء به اسهال حاد در کودکانی که در شروع اسهال ، بیماری تنفسی نداشته‌اند بسیار بیشتر از کودکانی که در شروع اسهال بیماری تنفسی داشته‌اند بود. با این حال درصد پایداری در دو گروه تفاوت نداشته و از نظر آماری نیز معنی‌دار نبود.

## بحث

طبق یافته‌های پژوهش گروه سنی ۱-۵ ماهه از نظر نسبت پایدار شدن اسهال حاد بالاترین درصد را در تمام گروه‌های سنی زیر ۵ سال دارا می‌باشد و نیز میزان پایداری اسهال با سن رابطه معکوس دارد که مطالعات دیگران مؤید نتایج مشابهی

جدول ۱ : توزیع فراوانی مطلق و نسبی کودکان

مبتلا به اسهال حاد و پایدار به تفکیک گروه سنی

نوع اسهال	حداد	پایدار	جمع
گروه سنی (به ماه)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
۱-۵	(۶۵/۴)۵۱	(۳۴/۶)۲۷	(۱۰۰)۷۱
۶-۱۱	(۹۲/۱)۱۹۲	(۷/۲)۱۵	(۱۰۰)۲۰۷
۱۲-۱۷	(۱۹/۱)۱۲۳	(۱۰/۹)۱۵	(۱۰۰)۱۳۸
۱۸-۲۳	(۹۰/۲)۱۰۲	(۹/۱)۱۱	(۱۰۰)۱۱۲
۲۴-۳۵	(۸۸/۳)۷۵	(۱۱/۷)۷۷	(۱۰۰)۸۲
۳۶-۴۷	(۹۲/۹)۳۹	(۷/۱)۳	(۱۰۰)۴۲
۴۸-۶۰	(۱۰۰)۴۸	(۰)۰	(۱۰۰)۶۰
جمع	(۱۹)۶۳۰	(۱۱)۷۱	(۱۰۰)۷۰۸

$P < 0.001$

جدول ۲ : توزیع فراوانی مطلق و نسبی کودکان

مبتلا به اسهال حاد و پایدار به تفکیک جنسیت

نوع اسهال	حداد	پایدار	جمع
جنس کودک	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
دختر	(۳۲۰)۳۶۰	(۱۱/۱)۴۰	(۱۰۰)۳۶۰
پسر	(۳۱۰)۳۴۱	(۹۱)۳۱	(۱۰۰)۳۴۱
جمع	(۶۳۰)۷۰۸	(۱۱)۷۱	(۱۰۰)۷۰۸

جدول ۳ : توزیع فراوانی مطلق و نسبی کودکان

مبتلا به اسهال (حاد و پایدار) به تفکیک قومیت

نوع اسهال	حداد	پایدار	جمع
القومیت و زبان	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
سیستانی و بلوچ	(۲۴۶)۲۹۷	(۱۱/۲)۲۶	(۱۰۰)۲۹۷
ترکمن	(۱۰۲)۹۶۷	(۵/۳)۹	(۱۰۰)۹۶۷
فارس	(۲۰۷)۲۰۷	(۱۱/۵)۲۷	(۱۰۰)۲۰۷
سایرین	(۱۸)۱۸	(۲۶/۷)۱۸	(۱۰۰)۱۸
جمع	(۶۳۰)۷۰۸	(۱۱)۷۱	(۱۰۰)۷۰۸

$P < 0.002$

در کل کودکانی که شیر مادر می‌خورده‌اند ، ۸۸ درصد اسهال آنها حاد و ۱۲ درصد بیش از ۱۴ روز طول کشیده است. در کودکانی که شیر خشک می‌خورده‌اند ۹۵/۸ درصد اسهال آنها کمتر از ۱۴ روز و تنها ۲/۴ درصد اسهال آنان پایدار گشته است. با توجه به آزمون کای اسکوئر نسبت ابتلاء به اسهال پایدار در دو گروه نوزادان با شیر مادر و شیر خشک از نظر آماری معنی‌دار بوده است (جدول ۴ ، ۴ ،  $p \leq 0.03$ ).

نتایج حاصل از نوع اسهال کودکان بر حسب رژیم غذایی

مورد استفاده نشان می‌دهد که اسهال پایدار به ترتیب در

کودکان با ادامه غذای مصرفی و محدودیت مایعات

کودکانی که شیرخشک و یا شیرگاو می‌خورده‌اند کمتر بوده است، مطالعه دیگر نیز نشان‌دهنده نبود اختلاف بین نوع شیرمصرفی (۴) و نیز عدم تاثیر شیرمادر در پایداری اسهال بوده است (۴و ۱۰). در این مطالعه میزان پایداری در اطفالی که با شیرمادر تعذیه می‌شدند بیشتر بوده است (۱۲درصد در مقابل ۲/۴درصد) که شاید بتوان این اختلاف را به سوء تغذیه این گروه از کودکان نسبت داد. چون شاید در منطقه مورد مطالعه، به علت وضعیت اقتصادی پایین، اطفالی که شیرخشک استفاده می‌کرده‌اند کمتر دچار سوء تغذیه شده و بنابراین کمتر خطر پایداری داشته باشند.

مقایسه گروه‌های مختلف از نظر نسبت و پایداری حاکی از آنست که کمترین درصد پایداری (۵درصد) در گروه کودکانی بوده است که علاوه بر غذای قلبی مصرف مایعات زیاد داشته‌اند. این لزوم مصرف بالای مایعات را در زمان اسهال می‌رساند. همچنین، بیشترین درصد پایداری در گروهی از کودکان بوده است که محدودیت غذایی داشته‌اند که باز میین این است که در زمان اسهال نباید غذای کودک را محدود نماییم.

مقایسه گروه‌های مختلف از نظر میزان پایداری حاکی از آن است که هرچه مدت بیشتری از شیرمادر استفاده شود میزان پایداری اسهال کاهش می‌یابد تنها استثناء در این جدول مربوط به گروه کودکان ۱۲-۲۴ ماه بوده است که در مطالعات دیگران احتمال دخالت عوامل دیگری نظیر سوء تغذیه و تحرک و خودآلوگی بیشتر کودک را ذکر نموده‌اند (۱۰). بنابراین می‌توان گفت تشویق مادران به شیردهی در زمان اسهال می‌تواند از درصد اسهال پایدار بکاهد. مطالعات دیگر میین همین نتیجه می‌باشند (۲).

همچنین کودکان مبتلا به اسهال که از آب فاقد کلر استفاده می‌کرده‌اند درصد پایداری اسهالی بسیار بالاتر نشان

بوده است (۹و ۲).

همچنین طبق یافته‌های پژوهش از نظر خطر ابتلاء به اسهال و میزان پایداری آن اختلاف معنی‌داری در دو جنس وجود ندارد بنابراین در این مطالعه جنس تاثیری در پایداری اسهال نداشته است که با نتایج دیگر تحقیقات انجام شده مطابقت دارد (۵).

براساس نتایج به دست آمده مقایسه گروه‌های حاد و پایدار بیانگر این است که میزان پایداری اسهال حاد در افراد سیستانی و بلوچ ۱۱/۸درصد و افراد ترکمن ۳/۵درصد و کودکان فارس مبتلا به اسهال ۱۱/۵درصد و سایرین که شامل افغانی‌های مهاجر نیز می‌باشد ۳/۳بوده است که پس از انجام محاسبات آماری قومیت و فرهنگ در پایدار شدن اسهال حاد نقش داشته است. شاید بتوان این اختلاف را به فرهنگ و عادات غذایی و یا مقاومت نژادی قومیت‌های مختلف نسبت داد که البته مطالعات بیشتری نیاز است تا این گفته تایید شود. اگرچه مطالعات انجام شده دیگر نشان‌دهنده نقش فرهنگ و عادات غذایی بوده است (۵).

البته ذکر این نکته نیز لازم است و باید توجه شود که ترکمن‌های منطقه مورد مطالعه که کمترین درصد پایداری اسهال را داشته‌اند از وضعیت اقتصادی بهتری نسبت به سایر گروه‌های مورد مطالعه برخوردار بوده‌اند که ممکن است بتوان این اختلاف را به وضعیت بهتر تغذیه کودک نیز نسبت داد. در مورد گروه سایرین که غیر از سه گروه ترکمن، سیستانی و بلوچ و فارس می‌باشد خطر پایداری، بسیار بالا (۳/۳) بوده است که شاید بتوان علت را به غیربومی بودن و وضعیت اقتصادی بسیار ضعیف نسبت داد.

در خصوص پایداری اسهال و شیرمصرفی کودکان شیرخوار برخلاف مطالعات دیگر (۹و ۷و ۶) که پایداری اسهال در کودکانی که شیرمادر می‌خورده‌اند نسبت به

تشویق مادران در دادن مایعات بیشتر در زمان اسهال ، کم نکردن غذای کودک در زمان اسهال و دادن تغذیه ای مناسب.

### تشکر و قدردانی

نویسنندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از کلیه همکاران واحدهای بهداشتی شهرستان گرگان خصوصاً بهورزان زحمتکش و پرسنل محترم مراکز بهداشتی - درمانی روستایی شهرستان گرگان اعلام می دارند.

داده اند. یعنی کلرینه کردن آب مصرفی در کودکان مورد مطالعه تاثیر به سزا بی در کاهش خطر پایداری اسهال داشته است.

پیشنهادهایی که براساس یافته های این تحقیق می توان ارایه کرد ، عبارتند از : تدوین و بررسی نقش عادات غذایی و آداب سنتی در قومیت ها و زبان های مختلف به خصوص در مکان هایی که چندین قوم مختلف با هم زندگی می کنند ، تدوین و اجرای برنامه های آموزشی در مورد اسهال از جمله

### منابع

- 1) Persistent diarrhea in developing countries memarondum from a (WHO) meeting Buell worldOrgan. 1988; 66:709-717.
- 2) Thomas JE, Eastham EJ, Weaver LT. New non-invasive test of gastric acid secretionfer use in children. GUT. 1993; 34(6): 738-741.
- 3) Bhan MK, Bhandari N, Sazawal S, et al. Descriptive epidemiology of persistent diarrhea among young children in rural northern. WHO. 1992; 87-92.
- 4) Guerrant RI, Schorling IB, MC Auliffe IF. Diarrhea as a cause and duration. Am J Trop Med Hyg. 1992; 47(study): 28-35.
- 5) دکتر ملک افضلی ، حسین. وضعیت سلامت مادران و کودکان در جمهوری اسلامی ایران. چاپ اول. تهران. انتشارات بنیاد. سال ۱۳۷۰.
- 6) Sachdev HPS, et al. Risk factor for feral diarrhea in hospital children in India. J Pediatr
- Gasterointestinal. 1997; 12:76-86.
- 7) Lanater CF. Epidemiologic clinical and laboratory characteristics of acute , persistent diarrhea Lima Peru. J Pediatr Gasterointestinal. 1997; 12: 82-88.
- 8) Sepulveda J, Willett W, Munoz A. Malnutrition and diarrhea a longitudinal study among urban Mexican children. Am J Epidemiol. 1988; 127: 365-76.
- 9) Fitzgerald JF, Clark - " chronic diarrhea " , pediatric chin north AM. 1982; 29: 221-231.
- 10) Aldo AM, Lima and Richard L. Current persistent diarrhea in children, epidemiology. Riskfactor pathophysiology nutritional pattern, and management Epidemiology Reviews. 1992; 4: 222-242.