

4-1-1985

ประสิทธิภาพของยา Aqueous procain penicillin ในการรักษาโรคซิฟิลิสระยะ ประสาทที่ไม่มีอาการ

ขดี ณะมัน

ภิรมย์ กมลรัตนกุล

สดีใส เวชชาชีวะ

เอมอร จันทรวาดิน

นิภา ศาสตร์สาธิต

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>

 Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

ณะมัน, ขดี; กมลรัตนกุล, ภิรมย์; เวชชาชีวะ, สดีใส; จันทรวาดิน, เอมอร; and ศาสตร์สาธิต, นิภา (1985) "ประสิทธิภาพของยา Aqueous procain penicillin ในการรักษาโรคซิฟิลิสระยะประสาทที่ไม่มีอาการ," *Chulalongkorn Medical Journal: Vol. 29: Iss. 4, Article 5*.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol29/iss4/5>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

นิพนธ์ฉบับ

ประสิทธิผลของยา Aqueous procain penicillin ในการรักษาโรคซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการ

บดี ธนะมัน*

ภิรมย์ กมลรัตนกุล*

เอมอร จันทรเวทิน***

สดใส เวชชาชีวะ**

นิภา ศาสตร์สาธิต****

Dhanamun B, Kamol-ratanakul P, Vejajiva S, Chantravekin E, Sastarasadhit N. The effectiveness of aqueous procain penicillin for treatment of asymptomatic neurosyphilis. Chula Med J 1985 Apr ; 29 (4) : 463-471

In a before-after experimental study to determine the effectiveness of aqueous procain penicillin G, 1 million units by intramuscular injection daily for 15 days, in the treatment of asymptomatic neurosyphilis, a cure rate of 91.7% was obtained. A valid conclusion, however, can not be made due to the high drop-out rate and to no relevant outcome measures.

* ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูติร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**** ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในปัจจุบัน มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ได้รับบริการวินิจฉัยว่าเป็นโรคซิฟิลิสระยะแฝง (latent syphilis) จากการที่ตรวจเลือดพบ VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ให้ผลบวกร่วมกับ TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination) หรือ FTA-ABS (Fluorescent Treponema Antibody Absorbed) แต่ตรวจร่างกายแล้วปกติ⁽¹⁾ ซึ่งตามความเป็นจริงแล้วผู้ป่วยเหล่านี้มีอยู่จำนวนหนึ่งโรคได้ลุกลามเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางแล้ว แต่ยังไม่ถึงขั้นที่จะแสดงอาการที่เรียกว่าซิฟิลิสของระบบประสาทไม่มีอาการ (asymptomatic neurosyphilis)⁽²⁾ ดังนั้นถ้าเราสามารถค้นหาผู้ป่วยในระยะนี้ได้แล้วรีบให้การรักษาให้หายขาดเสียแต่เนิ่น ๆ จะสามารถป้องกันหรือหยุดยั้งการดำเนินของโรคไม่ให้ลุกลามไปก่อให้เกิดพยาธิสภาพของระบบประสาทต่อไปได้⁽²⁾

การรักษาโรคซิฟิลิสระยะท้าย (late syphilis) ซึ่งรวมทั้งซิฟิลิสของระบบประสาทนั้น Centers for Disease Control แห่งแอตแลนตา ได้เคยแนะนำให้ใช้ยา benzathine penicillin ขนาด 2.4 ล้านยูนิต อาทิตย์ละครั้ง รวม 7.2 ล้านยูนิต หรือ aqueous procain penicillin วันละ 6 แสนยูนิตเป็นเวลา 15 วัน รวม 9 ล้านยูนิต หรือ procain penicillin in oil (PAM) ฉีดครั้งแรก 2.4 ล้านยูนิต ต่อไปฉีด 1.2 ล้านยูนิตทุก ๆ 3 วัน อีก 8 ครั้ง รวม 12 ล้านยูนิต⁽³⁾

แต่ต่อมาได้มีการศึกษาจากหลายรายงานที่พบว่า ภายหลังจากการรักษาด้วย PAM^(4,5) หรือ benzathine penicillin^(5,6,7,8) แล้ววัดระดับของเพ็นนิซิลินในน้ำไขสันหลังได้ต่ำกว่า 0.08 ยูนิต/มล. ซึ่งเป็นระดับต่ำสุดที่จะมีผลฆ่าเชื้อซิฟิลิส (minimal treponemacidal level)⁽⁹⁾ ดังนั้น WHO Scientific Group on Treponemal infection จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ benzathine penicillin ในผู้ป่วยซิฟิลิสระบบประสาท แต่แนะนำให้ใช้ aqueous procain penicillin ขนาด 6 แสนยูนิต/วัน เป็นเวลา 20 วัน⁽¹⁰⁾

อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพ (effectiveness) ของยา aqueous procain penicillin ขนาดต่าง ๆ ในการรักษา asymptomatic neurosyphilis ยังไม่ได้มีการศึกษากันอย่างจริงจัง ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา aqueous procain penicillin (P.P.G) ขนาด 1 ล้านยูนิตต่อวัน เป็นเวลา 15 วัน ในการรักษาคนไข้ซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการที่วัดคลื่นไฟฟ้าสมองระหว่างปี 2524-2525

วัตถุประสงค์และวิธีการ

1. การออกแบบการวิจัย (Design architecture) การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบก่อน-หลัง โดยไม่มีกลุ่มควบคุม (before-after experiment with no control group) โดยสมาชิกของกลุ่มทดลองแต่ละคนเป็น control ของตัวเอง

รูปแบบของการวิจัยได้แสดงไว้ในแผนภูมิที่ 1

2. ประชากร (Population)

ประชากรเป้าหมาย คือคนไข้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นซิฟิลิสของระบบประสาทที่ไม่มีอาการ ทั้งหญิงและชาย ส่วนประชากรตัวอย่าง เป็นคนไข้ดังกล่าวจากวีดีคลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงระหว่างปี 2524-2525

3. วิธีการ คนไข้ที่มารับการตรวจที่วีดีคลินิกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ครั้งแรกทุกรายไม่ว่าจะเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ชนิดใดก็ตาม จะได้รับการเจาะเลือดเพื่อทดสอบ VDRL ถ้าผล VDRL ให้ผลบวก จะทำการทดสอบต่อด้วยวิธี TPHA หรือ FTA-ABS ดังกล่าวมาแล้ว (11) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นซิฟิลิสระยะแฝง ถ้าผลการทดสอบ VDRL ให้ผลบวกพร้อมกับ TPHA หรือ FTA-ABS แต่ตรวจทางร่างกายแล้วปกติ (1) จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยซิฟิลิสระยะแฝงที่นำมาศึกษาทั้งสิ้น 60 ราย เป็นชาย 50 ราย และเป็นหญิง 10 ราย ซึ่งคนไข้เหล่านี้จะได้รับการเจาะหลังเพื่อนำน้ำไขสันหลังมาตรวจเพื่อการค้นหาโรคซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการดังกล่าวมาแล้ว (11,12,13)

คนไข้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการจะได้รับการรักษาด้วย procain penicillin G (P.P.G) วันละ 1 ล้านยูนิต เป็นเวลา 15 วัน รวม 15 ล้านยูนิต สำหรับคนไข้ที่แพ้เพนิซิลลินจะพิจารณาให้ tetracyclin หรือ erythromycin วันละ 2 กรัมรวม 30 วัน (60กรัม)

4. การติดตามผล (Follow-up)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแล้วทุกราย จะถูกนัดมาเจาะหลังซ้ำประมาณ 6 เดือนหลังการรักษาได้เสร็จสิ้นลงแล้ว โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการของน้ำไขสันหลังเหมือนก่อนให้การรักษาทุกประการ

ในกรณีที่คนไข้ไม่มาตามนัด จะส่งจดหมายตามรวม 5 ครั้ง ห่างกันครั้งละ 1 เดือน โดยจะส่งไปที่ทำงานและที่บ้าน ถ้าหลังจากส่งจดหมายตามทั้ง 5 ครั้งแล้ว ยังไม่สามารถติดตามมาได้จะตัดผู้ป่วยรายนี้ออกจากการทดลองตอนวิเคราะห์ข้อมูลขั้นสุดท้าย

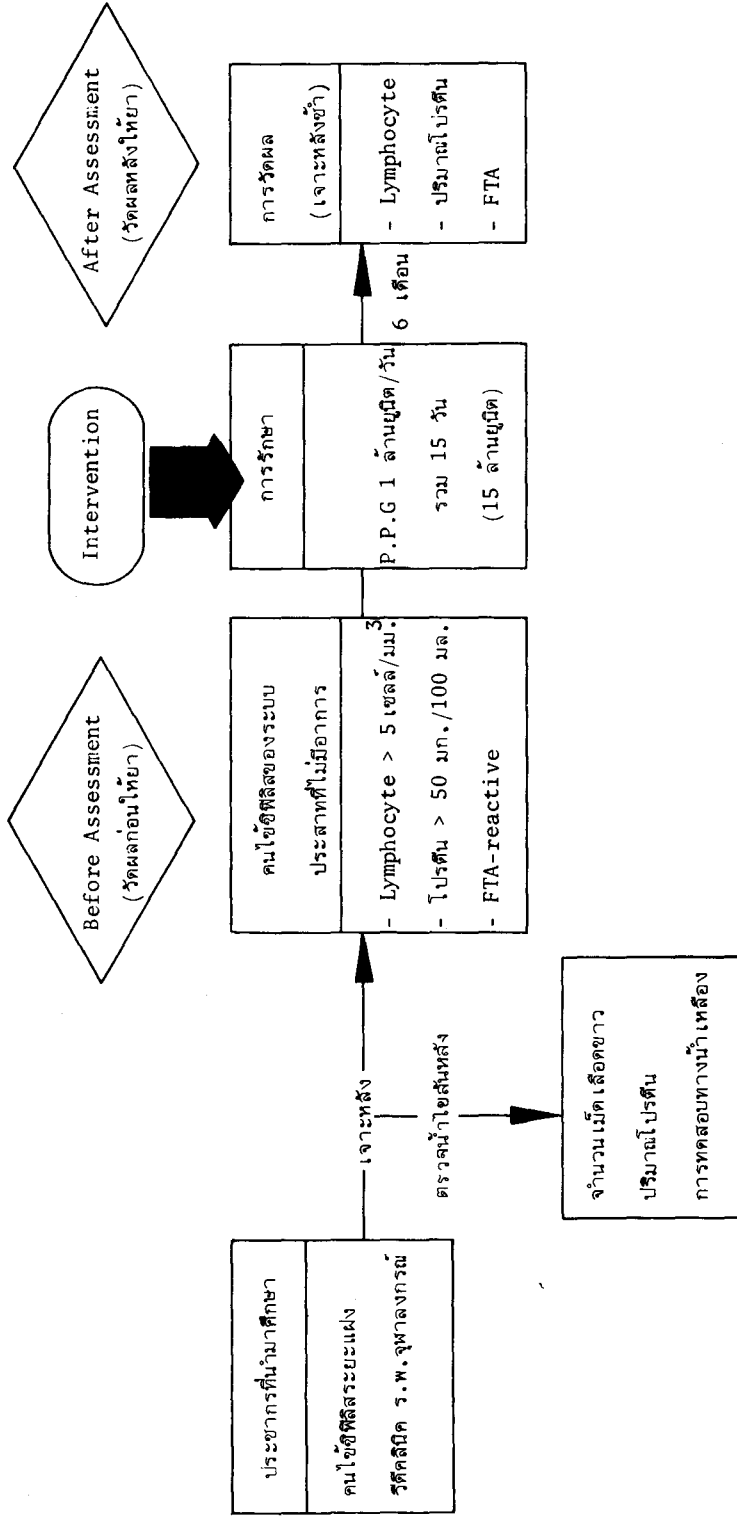
ผล

คนไข้จากวีดีคลินิก ที่ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นซิฟิลิสระยะแฝงจำนวน 60 ราย พบว่ามีความผิดปกติของน้ำไขสันหลังซึ่งบ่งว่าเป็นซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการจำนวน 35 ราย (58.3 %) ซึ่งในจำนวนนี้สามารถติดตามมาทำการเจาะหลังซ้ำหลังการรักษาได้เพียง 13 ราย (37.1 %) โดยในจำนวนนี้มีมารับการตรวจตามนัด (6 เดือนหลังการรักษา) เพียง 7 ราย และมาหลังจากส่งจดหมายตามครั้งแรก 2 ราย ครั้งที่สอง 2 ราย และครั้งที่สามอีก 2 ราย แต่การส่งจดหมายตามในครั้งที่ 4 และ 5 นั้นไม่พบว่า คนไข้มารับการตรวจเพิ่มขึ้นอีกเลย

สาเหตุที่คนไข้ไม่มารับการตรวจตามนัดเท่าที่วิเคราะห์ได้มี 20 ราย (จาก 22 ราย) ซึ่งจากการวิเคราะห์ตามเหตุผลที่บันทึกไว้ที่

แผนภูมิที่ 1

รูปแบบการวิจัย



หน้าของจดหมายที่ส่งกลับ โดยบุรุษไปรษณีย์
ได้แสดงไว้ใน Table 1

ผลการรักษา (ดู Table 2) พบว่า
คนไข้ที่มีความผิดปกติของน้ำไขสันหลังเฉพาะ
โปรตีน 3 ราย และพวกที่มีความผิดปกติของ
FTA ทั้ง 6 ราย หลังการรักษาด้วย P.P.G
แล้วพบว่าปริมาณโปรตีนลดลงสู่ระดับปกติและ
FTA ก็ให้ผลลบ (nonreactive) ทุกราย
ส่วนคนไข้ที่มีความผิดปกติทั้งจำนวนเซลล์และ
ปริมาณโปรตีนมี 2 ราย ซึ่งทั้ง 2 รายนี้
จำนวนเซลล์สามารถคืนสู่ปกติหลังการรักษา
ส่วนปริมาณโปรตีนนั้นสามารถลดลงสู่ระดับ
ปกติ 1 ราย ส่วนอีก 1 ราย นั้น ปริมาณ
โปรตีนยังเท่าเดิม โดยรายนี้ได้รับการรักษา
ด้วย erythromycin เนื่องจากมีประวัติ
แพ้เพนิซิลลิน สำหรับคนไข้ที่พบความผิดปกติ
ทั้งปริมาณโปรตีนและ FTA มี 2 ราย ซึ่ง
สามารถคืนสู่ปกติ 1 ราย ส่วนอีก 1 รายคืน
สู่ปกติเฉพาะปริมาณโปรตีน

ดังนั้นประสิทธิผล (effectiveness)
ของ P.P.G ขนาด 1 ล้านยูนิตต่อวัน รวม
15 วัน ในการรักษาโรคซิฟิลิสระบบประสาท
ที่ไม่มีอาการของคนไข้ที่วัดคลินิก โรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ ในแง่อัตราหาย สิ่งเท่ากับ
91.7% (หาย 11 ราย จาก 12 รายที่
รักษาด้วย P.P.G)

วิจารณ์ผล

การศึกษาในเรื่องนี้ จำเป็นต้องเลือก
ตัววัดที่มีคุณสมบัติ ทั้งนี้เพื่อการวินิจฉัยและติด
ตามผลการรักษาได้ด้วย เพราะในขั้นตอน
แรกจำเป็นต้องวินิจฉัยให้ได้เสียก่อนว่า เป็น

โรคซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการ จากนั้น
เมื่อให้การรักษาครบแล้ว 6 เดือน ก็ต้องมา
ประเมินผลการรักษาอีกครั้งหนึ่ง

การเลือกตัววัดเพื่อการวินิจฉัยว่าเป็น
ซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการขึ้นอยู่กับกา
รตรวจคุณสมบัติของน้ำไขสันหลัง 3 ประการ
คือ การดูจำนวนเซลล์ การวัดปริมาณโปรตีน
และการตรวจทาง serology แต่ตัววัดทั้ง
3 นี้ ไม่สามารถส่งตรวจวัดอุปประสงค์ดังกล่าว
ข้างต้นได้ เพราะการที่มีจำนวนเม็ดเลือด
ขาวมากกว่า 5 ตัว/มม.³ หรือปริมาณโปรตีน
มากกว่า 50 มก./100 มล.⁽¹³⁾ เป็นสิ่งที่
แสดงถึงการอักเสบ แต่ไม่ใช่ข้อบ่งชี้ที่แน่นอน
ในการจะบอกถึงการลุกลามของซิฟิลิสไปยัง
ระบบประสาท ดังนั้นจึงเป็นเครื่องมือในการ
วินิจฉัยที่ไม่ดีสำหรับโรคนี้ แต่เป็นข้อบ่งชี้ที่ดี
ในการติดตามผลการรักษา เพราะจำนวน
เม็ดเลือดขาวจะคืนสู่ปกติอย่างรวดเร็วเมื่อ
ขบวนการของโรคสิ้นสุดลง⁽¹⁴⁾

ส่วนการทดสอบทาง serology โดย
ใช้ VDRL นั้น ถือว่าเป็นการทดสอบเพื่อ
การวินิจฉัยที่ไม่ดีสำหรับโรคนี้ เพราะมี false
negative สูง แต่เป็นข้อบ่งชี้ที่ดีสำหรับ
ใช้ติดตามผลการรักษา ส่วน FTA และ
FTA-ABS ไม่เหมาะจะใช้ติดตามผลการรักษา
เพราะจะลดลงช้า ๆ สำหรับ FTA นั้น
^(15,16)
เหมาะในการค้นหาโรคเพราะมีความไวสูง
แต่ก็มี false positive ได้จากการที่มี
การซึมผ่าน (transudate) ของ Treponema
pallidum-specific Ig G จาก
เลือดของคนไข้ผ่านเข้ามา⁽¹⁷⁾ ส่วน FTA-
ABS เป็นการทดสอบที่มีความจำเพาะสูง

Table 1 Reason of letters return

Reason No.	Reason of letters return	No.	%
1.	Moved without new address	12	60.0
2.	Wrong address	5	25.0
3.	No receiver	2	10.0
4.	House demolition	1	5.0

Table 2 Results of treatment of patients at V.D. clinic

Type of abnormal C.S.F.	No. of treated patients	Return to normal C.S.F.	
		No.	%
1. Increased protein content alone	3	3	100.0
2. FTA - reactive alone	6	6	100.0
3. Increased cells and protein	2	1*	51.0
4. FTA - reactive with increased protein	2	1**	50.0
	13	11	84.6

* cell count return to normal but protein is still increase

** protein content return to normal but FTA is still reactive

ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ในปัจจุบันเรายังขาดข้อบ่งชี้ที่ดีที่สุดที่มีคุณสมบัตินี้ทั้งวินิจฉัยและติดตามผลการรักษาได้ แต่เนื่องจากเป็นการยากที่จะบอกถึงการดำเนินของโรคนี้ ประกอบกับถ้าหากมีการลุกลามของโรคนี้จากระยะซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการต่อไปแล้ว จะเกิดความพิการ (morbidity) อย่างใหญ่หลวง⁽²⁾ การศึกษานี้จึงให้การรักษากับคนไข้อย่างไรก็ตามที่มีความผิดปกติของน้ำไขสันหลังไปจากค่าปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังต่อไปนี้

ก. จำนวนเม็ดเลือดขาว lymphocyte มากกว่า 5 เซลล์/มม³⁽⁹⁾

ข. ปริมาณโปรตีน มากกว่า 50 มก./100 มล.⁽¹³⁾

ค. ผล FTA ให้ผลบวก

จากการศึกษานี้ จะเห็นว่าผู้ป่วยที่สามารถติดตามมาเจาะหลังซ้ำหลังการรักษาอยู่ในเกณฑ์ที่ต่ำมาก (39.2 %) ทั้ง ๆ ที่ได้พยายามส่งจดหมายตามถึง 5 ครั้ง ทำให้การประเมินผลยาที่ใช้ในการรักษาจึงเชื่อถือไม่ค่อยได้⁽¹⁸⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ากลุ่มที่หายไปนั้นเป็นกลุ่มมอดิต เช่น ผลการรักษาไม่ดี แพทย์หรือถึงแก่กรรมจากโรคนี้ ดังนั้นการวิเคราะห์ถึงเหตุผลในการไม่มารับการรักษาจึงเป็นสิ่งจำเป็น และสามารถจะตอบปัญหาข้อนี้ได้ แม้ว่าจากการศึกษานี้จะไม่สามารถหาเหตุผลโดยตรงในเรื่องได้ แต่ก็พยายามหาเหตุผลทางอ้อมโดยวิเคราะห์ถึงเหตุผลที่จดหมายติดตามผู้ป่วยถูกส่งกลับ ซึ่งพบว่า เหตุผลสำคัญก็คือ คนไข้ย้ายที่อยู่และ

ไม่มีเลขบ้านตามที่จำหน้า ดังนั้น จึงพออนุมานได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่น่าจะเป็นกลุ่มมอดิต ดังนั้นการตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกไปในการวิเคราะห์ขั้นสุดท้ายก็พอจะอนุมานได้ เพราะกฎเกณฑ์ในการตัดผู้ป่วยดังกล่าวได้วางไว้ก่อนเริ่มการทดลอง^(19,20)

อย่างไรก็ตาม การวิจัยซึ่งต้องใช้เวลาในการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานาน ๆ จำเป็นต้องมีมาตรการต่าง ๆ เพื่อให้ผู้ป่วยยอมมารับการตรวจอย่างสม่ำเสมอ เช่น การให้คำแนะนำอย่างใกล้ชิด การติดต่อกับคนไข้อย่างสม่ำเสมอและเพิ่มความละดวงต่าง ๆ ให้คนไข้ขณะมารอรับการตรวจ และถ้ามีการสูญหายไปก็อาจมีการเยี่ยมบ้านเป็นต้น⁽²¹⁾

สรุป

ประสิทธิผลของยา P.P.G ขนาด 1 ล้านยูนิตต่อวัน เป็นเวลา 15 วัน ในการรักษาคนไข้ซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการที่วัดคลินิค โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เท่ากับ 91.7 % อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานี้ยังไม่สามารถให้ข้อสรุปที่แน่นอน เนื่องจากขาดตัววัดที่เหมาะสม และปัญหาด้านการติดตามคนไข้ ดังนั้นการพัฒนาตัววัดที่เหมาะสมร่วมกับการวางมาตรการ ในการติดตามคนไข้ อย่างรัดกุม เป็นสิ่งเร่งด่วนที่ควรสนับสนุนให้มีขึ้นเพราะในปัจจุบัน แพทย์ที่ทำงานในตึกนิตยบาลบรรทัดฐานที่เชื่อถือได้ตามหลักการทางวิทยาศาสตร์ที่จะสามารถนำมาปฏิบัติรักษาคนไข้ประเภทนี้ได้ถูกต้อง

อ้างอิง

1. Jefferiss FIG. Tests of cure in treated early and latent syphilis. Br J Vener Dis 1963 Sep; 39(3) : 139-142
2. King A, Nicol C. Syphilis. Venereal Disease. London: Bailliere, 1979 : 1-160
3. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, PHS,CDC,BSS,VDCD,Atlanta, Georgia. Syphilis : CDC recommended treatment schedules 1976. Obstet Gynecol 1976 Dec; 48(6) : 727-729
4. Dunlop EMC, Al-Egaily SS, Houang ET. Penicillin levels in blood and CSF achieved by treatment of syphilis.JAMA 1979 Jun 8; 241(23) : 2538-2540
5. Polnikorn N, Witoonpanich R, Vorachit M, Vejjajiva S, Vejjajiva A. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid after different treatment regimens for syphilis.Br Vener Dis 1980 Dec; 56(6) : 363-367
6. Ducas J,Robson RG.Cerebrospinal fluid penicillin levels during therapy for latent syphilis.JAMA 1981 Dec ; 246(22) : 2583-2584
7. Green BM,Miller NR, Bynum TE. Failure of penicillin G benzathine in the treatment of neurosyphilis. Arch Intern Med 1980 Aug; 140(8) : 1117-1118
8. Mohr JA, Griffiths W, Jackson R,Saadah H,Bird P, Riddle J.Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. JAMA 1976 Nov ; 236(19) : 2208-2209
9. WHO Scientific Group.Treponemal infections. WHO Tech Rep Ser 1982 Oct ; 674 : 7-74
10. Willcox RR.Treatment of syphilis. Bull WHO 1981;59(5): 655-663
11. ภิรมย์ กมลรัตนกุล, สัตไล้ เวชชาชีวะ, คำรสิมบุรณ์ อ่วมกุล. อุบัติการของโรคซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการระหว่างปี พ.ศ. 2524-2525 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2528 เมษายน 29(4) : 441-453

12. ภิรมย์ กมลรัตนกุล. Asymptomatic Neurosyphilis: preliminary report. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2524 มีนาคม; 25(2):859-865
13. เอมอร สันทรเวศิน, ภิรมย์ กมลรัตนกุล. ค่าอ้างอิงของโปรตีนในน้ำไขสันหลัง. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2527 มิถุนายน; 28(6) : 611-614
14. Dattner B. Significance of spinal fluid findings in neurosyphilis. Am J Med 1948 Nov ; 5(5) : 709-711
15. Escobar MR, Dalton HP, Allison MJ. Fluorescent antibody tests for syphilis using cerebrospinal fluid. Am J Clin Pathol 1970 Jun ; 53(6) : 886-890
16. Harris A, Bossak HM, Deacon WE, Bunch WL. Comparison of the fluorescent treponema antibody tests with other tests for syphilis on cerebrospinal fluid. Br J Vener Dis 1960 Sep ; 36(3) : 178-180
17. Fiumara NJ. Diagnosis of neurosyphilis. JAMA 1965 Jun 21 ; 192(12) : 1111
18. Friedman LM, Furberg CD, De Mets DL. Fundamentals of Clinical Trials, 2 ed. Boston: John Wright, 1982.
19. Gent M, Sackett DL. The qualification and disqualification of patients and events in long-term cardiovascular clinical trials. Thromb Haemost 1979 Feb ; 41 : 123-134
20. Sackett DL, Gent M. Controversy in counting and attributing events in clinical trials. N Engl J Med 1979 Dec 27 ; 301(26) : 1410-1412
21. Haynes RB. Determinations of compliance : the disease and the mechanics of treatment. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. Compliance in Health Care. Baltimore : Johns Hopkins University Press, 1979.