

HEMODİYALİZ HASTALARINDA TÜBERKÜLOZ SIKLIĞI

THE INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Hasan Kaya, H. Zeki Tonbul*, Yılmaz Selçuk*, Dilek İka,
Ramazan Çetinkaya*. Ersin Akarsu

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, *Nefroloji Bilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Aralık-1992 ile Aralık-1997 tarihleri arasında hemodiyaliz merkezimizde tedavi gören toplam 512 hastanın 28'inde (%5.5) tüberküloz enfeksiyonu tespit ettik. Hastaların yaş ortalaması 45.0 ± 11.6 yıl, tanı öncesi ortalama hemodiyaliz süresi 14.1 ± 11.8 ay, semptomların süresi ise ortalama 2.9 ± 1.4 ay idi. Hastaların hepsinde subfebril ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik semptom ve bulgular mevcuttu. Tüberküloz enfeksiyonu 13 (%46.4) hastada pulmoner (7'sinde plevral tutulum), 15 (%53.6) hastada ise ekstrapulmoner yerleşim gösteriyordu. Ortalama sedimentasyon hızı 80 ± 22 mm/h idi. Tüberkülin deri testi sekiz (%28.5) hastada pozitif. Yirmi iki hastada tanıyı tüberküloz basilinin tespiti ve/veya histopatolojik değerlendirme ile koyduk. Diğer altı hastayı ihtimali tüberküloz vakası olarak değerlendirdik. Tedavi olarak izoniazid 300 mg/gün + rifampisin 600 mg/gün + ethambutol 500 mg/gün dozunda başladık. Ethambutolu ilk 2 ay, izoniazid ve rifampisini ise 1 yıl süre ile verdik. İki hasta tüberküloz nedeniyle, iki hasta ise diğer nedenlerle eksitus oldu. Sonuç olarak; hemodiyaliz hastalarında tüberküloz enfeksiyonuna sık rastlandığı, bu yüzden erken tanı ve tedavinin mortaliteyi azaltmada önemli olduğu kanaatine vardık.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz. Tüberküloz

GİRİŞ

Son dönem böbrek hastalarında tüberküloz insidansı yüksektir. Bazı çalışmalarda tüberküloz enfeksiyonunun normal popülasyona göre 10 kat fazla olduğu rapor edilmiştir (1-5).

Tüberküloz için endemik bir bölge olan ülkemizde endemik olmayan ülkelere göre normal popülasyonda olduğu gibi hemodiyaliz hastalarında da tüberküloz insidansının yüksek olması olasıdır. Biz burada 5 yıllık

SUMMARY

Tuberculosis developed in 28 out of 512 hemodialysis patients during from December 1992 to December 1997. The incidence was %5.5. The mean age of patients was 45.0 ± 11.6 years. Mean duration on hemodialysis before diagnosis of tuberculosis was 14.1 ± 11.8 months and mean duration of symptoms prior to diagnosis was 2.9 ± 1.4 months. Persisted fever, anorexia, weakness and weight loss were the mean presenting symptoms. Pulmoner tuberculosis was seen in 13 patients (%46.4), seven of whom presented with pleural effusions. There were extrapulmonary presentations in 15 (%53.6) patients. The mean erythrocyte sedimentation rate was 80 ± 22 mm/h. Tuberculin skin test were positive in only eight (%28.5) patients. Twenty two patients were confirmed microbiologically and/or histopathologically. **The remaining six patients were accepted as probable tuberculosis.** The treatment protocol for all patients consisted of **isoniazid 300 mg daily, rifampicin 600 mg daily and ethambutol 500 mg daily for the first 2 months and continued with isoniazid and rifampicin for another 10 months.** The two death were caused directly by tuberculosis. The two patients were died from other causes. As a conclusion: There is a high prevalence of tuberculosis in hemodialysis patients. Therefore, early diagnosis and treatment might be an important reducer to diminish the mortality.

Key Words: Hemodialysis, Tuberculosis

süre içinde kendi hemodiyaliz merkezimizde tüberküloz tanısı alan hemodiyaliz hastalarını rapor ederek, literatür eşliğinde tartışmayı planladık.

MATERYAL VE METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Merkezi'nde Aralık-1992'den Aralık-1997 tarihine kadar geçen süre içerisinde düzenli hemodiyaliz programında olan 512 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastalarımızın hiç birinde tüberkülozu aktive edici bir

faktör olarak sitotoksik ilaç alımı ve kronik alkol alışkanlığı yoktu.

Hastalarda tüberküloz tanısını ya tüberküloz basilinin direkt tespiti, pozitif kültürü ve alınan materyalin histopatolojik değerlendirilmesi ile ya da bakteriyolojik ve histopatolojik kanıt tespit edilememesine rağmen, hastada başka bir nedeni bulunamayan ateş, lökositoz, sedimantasyon hızında artma, kilo kaybı gibi bulguların olması ve bu bulguların geniş spektrumlu non-spesifik antibiyotik tedavisi ile düzelmemesi neticesinde, tüberküloz tedavisine başlanmasından itibaren hastanın kliniğinde belirgin bir düzelmeye sağlanmış olması ile koyduk. Bu grubu ihtimali tüberküloz tanısı alan vakalar olarak değerlendirdik.

Tüberküloz enfeksiyonu düşünülen hastaların hepsine tam kan sayımı, akciğer grafisi, tüberkülin deri testi (PPD) ve balgamda direkt (Ziehl Neelsen boyama) ve kültürde (Löwenstein-Jensen besi yeri) tüberküloz basilinin araştırmasını yaptık. Yapılan araştırmalar ile tanı koyulamayan şüpheli vakalarda plevra, periton, kemik, lenf bezi ve böbrek gibi tüberküloz basilinin yerleştiği düşünülen yerlere biyopsi ve/veya kültür için invazif girişimler uyguladık.

Tüberküloz tedavisi olarak hastaların hepsine izoniazid (INH) 300 mg/gün + rifampisin 600 mg/gün + ethambutol 500 mg/gün dozunda başladık. Ethambutolu ilk 2 ay, izoniazid ve rifampisini ise 1 yıl süre ile verdik. Aynı zamanda hastaların hepsine izoniazid ile birlikte 75 mg/gün dozunda piridoksini verdik. İlaçların yan etkilerini belirlemek için 4-6 haftada bir hastaların hepsinde karaciğer fonksiyonları, göz ve nörolojik muayeneleri değerlendirildi.

SONUÇLAR

Hasta popülasyonu: Hemodiyaliz programında olan 512 hastanın 28'inde tüberküloz enfeksiyonu tespit ettik. Tüberküloz enfeksiyonu tespit ettiğimiz 28 hastanın 10 tanesi erkek, 18 tanesi kadın olup, bunların yaş ortalaması 45.0 ± 11.6 yıl idi. Tüberkülozun insidansını % 5.5 olarak bulduk. Primer böbrek hastalığı olarak hastaların 12'sinde kronik piyelonefrit, beşinde kronik glomerulonefrit, altısında diabetes mellitus, ikisinde obstruktif üropati, ikisinde hipertansiyon, birinde amiloidoz tespit ettik. Tanı öncesi ortalama hemodiyaliz süresi 14.1 ± 11.8 ay, semptomların süresi ise ortalama 2.9 ± 1.4 ay idi. Tüberküloz enfeksiyonu 13 (%46.4) hastada pulmoner (yedisinde plevral tutulum), 15 (%53.6) hastada ise ekstrapulmoner yerleşim gösteriyordu (**Tablo 1 ve Tablo 2**).

Tablo 1: Tüberkülozlu hastaların genel değerlendirilmesi

Vaka sayısı	28
Yaş (yıl)	45.0 ± 11.6
Tanı öncesi diyaliz süresi (ay)	14.1 ± 11.8
Tanı öncesi semptomların süresi (ay)	2.9 ± 1.4
PPD (+)	8 (%28.5)
Direkt tetkik (+)	4(%14.2)
Kültür (+)	9(%32.1)
Histopatoloji (+)	14 (%50)
İhtimali tüberküloz	6 (%21.4)
Eksitus	4 (%14.2)

Tablo 2: Tüberkülozun yerleşim yeri

Akciğer	6(%21.4)
Plevra	7 (%25)
Lenf bezi	6(%21.4)
Kemik	2(%7.1)
Üriner	4 (%14.2)
Periton	2(%7.1)
Perikard	1(%3.6)
Toplam	28

Semptom ve bulgular: Hastaların hepsinde subfebril ateş, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı mevcuttu. Akciğer yerleşimi gösteren tüm hastalarda öksürük, balgam; periton yerleşimi gösteren iki hastada ise karın ağrısı ve asitten dolayı distansiyon şikayetleri belirgindi. Sekiz hastada hepatomegali tespit edildi.

Laboratuvar bulguları: Lökosit sayısı 16 hastada yüksekti (> 10.000 hücre/ mm^3) ve bu hastaların 13'ünde (%46.4) lökosit formülünde lenfosit hakimiyeti vardı. Sedimantasyon hızı hastaların hepsinde artmıştı ve ortalama sedimantasyon hızı 80 ± 22 mm/h idi. Tüberkülin deri testi sekiz (%28.5) hastada pozitif. Akciğer parenkim tüberkülozu olan altı hastanın üçünde akciğer grafisinde tüberküloz ile uyumlu, diğer üçünde nonspesifik bulgular mevcuttu. Plevral tüberkülozu olan yedi hastanın hepsinin akciğer grafisinde plevral effüzyon bulguları mevcuttu. Kemik yerleşimi gösteren iki vakada direk kemik grafilerinde osteomyelit bulguları tespit edildi. Periton yerleşimi gösteren her iki hastada da asit mevcuttu. Plevral ve peritoneal sıvı örnekleri tüm hastalarda eksuda özelliğindeydi ve hücre değerlendirilmesinde lenfosit hakimiyeti vardı.

Histolojik bulgular: Lenf nodu yerleşimi gösteren altı hastanın hepsinde, kemik tutulumu gösteren iki hastada (osteomyelit tanısı ile öpere), böbrek yerleşimi gösteren dört hastanın birinde (nefrektomi), plevral yerleşim gösteren yedi hastanın beşinde, periton yerleşimi gösteren iki hastanın birinde (akut batın tanısı ile öpere) ve perikard yerleşimi gösteren bir hastada biyopsi yapıldı. Lenf bezi, kemik, perikard biyopsisi ve nefrektomi yapılan hastaların hepsinde, plevral biyopsi yapılan beş hastanın üçünde, periton biyopsisi yapılan iki hastanın birinde histopatolojik olarak tüberkülozla uyumlu nekrotizan granümatöz değişiklikler tespit edildi.

Direkt ve kültür ile tüberküloz basili bulguları: Tüberküloz basili Ziehl Neelsen boyama ile direkt tetkikte dört (%14.2) hastada, Lowenstein-Jensen besi yerindeki kültürde ise dokuz (%32.1) hastada pozitiflik tespit edilebildi. Hastaların üçünde direkt tetkik ve kültür pozitifliği, ikisinde histopatolojik ve kültür pozitifliği beraberdi. Direkt tetkikle tüberküloz basili iki hastada balgamda, bir hastada plevral sıvıda, bir hastada idrarda tespit edildi. Kültür pozitifliği üç hastada balgamda, üç hastada plevral sıvıda, bir hastada osteomyelit odağından alınan materyalde, iki hastada idrarda tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3: Tutulum yerine göre tanı yöntemleri

Yerleşim yeri	Sayı	DT(+)	K(+)	DT+K(+)	HP(+)	HP+K(+)	İT(+)
Akciğer	6	-	1	2	-	-	3
Plevra	7	-	1	1	2	1	2
Lenf bezi	6	-	-	-	6	-	-
Kemik	2	-	-	-	1	1	-
Üriner	4	1	2	-	1	-	-
Periton	2	-	-	-	1	-	1
Perikard	1	-	-	-	1	-	-

DT: direkt tetkik, K: kültür, HP: histopatolojik tanı, İT: ihtimali tüberküloz

Netice olarak, 22 hastada tanıyı aside dirençli basilinin tespiti ve/veya histopatolojik değerlendirme ile koyduk. Geri kalan altı hastayı ise ihtimali tüberküloz tanısı alan vakalar olarak değerlendirdik. Hastaların hepsi verilen tüberküloz tedavisini tolere etti. İlaçlara bağlı olarak birkaç hastada gelişen karaciğer enzimlerinde hafif artış dışında önemli bir yan etki görülmedi. Tedavi başladıktan sonra dört hasta eksitus oldu. Bu hastalardan ikisi tedavinin 2. ayında eksitus oldu. İki hastada da tüberküloz enfeksiyonu pulmoner yerleşim gösteriyordu ve primer böbrek hastalıkları*

diyabete bağlıydı. Diğer iki hasta tüberküloz dışı nedenle tüberküloz tedavisinin 6. ayında konjestif kalp yetmezliğinden eksitus oldu.

TARTIŞMA

Genel popülasyonda olduğu gibi hemodiyaliz hastalarında da tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde endemik olmayan bölgelere göre tüberküloz enfeksiyonunun sıklığı daha yüksek olacaktır. Ondokuz Mayıs Üniversitesinde yapılan bir çalışmada insidans % 23.6, Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada ise prevalans % 4.8 olarak bulunmuştur (1,4)-Tüberkülozun endemik olduğu bölgemizde insidansı % 5.5 olarak tespit ettik. Tüberkülozun sıklığındaki bu farklılıklar bölge, ırk, yaş, primer hastalığın etyolojisi ve sosyal durumdaki değişiklikler ile açıklanabilir (1,2). Bizim hastalarımızın altısında primer hastalığın etyolojisi diabetes mellitus, bir hastada amiloidozis idi. Bu iki hastalık azotemiden ayrı olarak tek başlarına immün sistemin baskılanmasına neden olabilirler.

Hatırlanması gereken önemli bir konuda immünosupresif ilaçların tüberküloz reaktivasyonuna sebep olabilmesi dolayısıyla, renal transplantasyon planlanan üremik hastaların transplantasyon öncesi ve sonrası tüberküloz enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesinin gerekliliğidir.

Hemodiyaliz hastalarında tüberküloz enfeksiyonunun nedeni hücrel immünitinin bozulmasından dolayı reaktivasyonun indüklenmesi şeklinde olabilir (1). Bazı araştırmacılar azotemi Ue hücrel immünitedeki depresyon arasında paralellik olduğu ve bu nedenle hemodiyaliz hastalarını tüberküloz tanısının genellikle azoteminin en yüksek olduğu dönem olan hemodiyaliz öncesi ya da hemodiyaliz tedavisinin ilk 6 ayında konulduğu savunulmaktadır (2). Tanı öncesi hemodiyaliz süresi Alabama'da yapılan bir çalışmada 15.1 ± 14.8 ay, Sulima-Gillow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama 60 ay olarak tespit edilmiştir (6,7). Biz tanı öncesi ortalama hemodiyaliz süresini 14.1 ± 11.8 ay olarak bulduk. Bu süre literatürle uyumlu ancak, tüberküloz tanısının en fazla ilk 6 ay içerisinde koyulduğu tezi ile tam bir paralellik göstermemektedir. Tanı öncesi semptomların süresini Andrew ve arkadaşları 7.6 ± 2.6 hafta, Rogoowaski ve arkadaşları 4.5 ± 3.3 hafta olarak bildirmişlerdir (2,8). Biz de bu süreyi ortalama 2.9 ± 1.4 ay olarak bulduk. Tüberkülozun ekstrapulmoner yerleşiminin normal popülasyona göre hemodiyaliz hastalarında daha sık görülmesi tanıyı geciktirmesine rağmen, tüberküloz için endemik bir bölge olmamızdan dolayı tüberküloz enfeksiyonunu çabuk fark etmemiz ve şüpheli vakalarda tüberküloz

tedavisine daha hızlı karar vermemizin tanı öncesi semptomların süresinin kısa olmasını açıklayabilir.

Tüberkülin deri testinin immün sistemin baskılanmasından dolayı bazı araştırmacılar hemodiyaliz hastalarının hepsinde negatif olduğunu bildirmesi yanında (1,2,7,9), diğer bazı araştırmacılar değişik oranlarda pozitiflik bildirmişlerdir (3,8,10,11). Biz sekiz (%28.5) hastada PPD'yi pozitif (10 mm'den fazla endürasyon) bulduk. Tüm vatandaşlarının BCG aşısı yapıldığı ülkemizde PPD pozitifliğinin taniya fazla katkı sağlayacağı kanaatinde değiliz.

Sedimentasyon hızı tüberküloz enfeksiyonu tespit edilen hemen her hastada yüksek bulunmuştur (1,2,12). Biz de hastalarımızın hepsinde sedimentasyon hızını yüksek tespit ettik (ortalama: 80±22 mm/h). On üç hastada kanda, dokuz hastada da plevral ve /veya peritoneal sıvıda lenfositoz mevcuttu. Lenfositoz ve sedimentasyon hızındaki artış gibi bulguların tek başlarına fazla öneme sahip olmadıkları, ancak tüberküloz enfeksiyonunun tespit edilemediği şüpheli vakalarda tanı ve tedaviye daha erken başlanmasına katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Normal popülasyona göre bu hasta grubunda tüberküloz enfeksiyonunun ekstrapulmoner yerleşim oranı daha fazladır (13,14). Bazı araştırmacılar hemodiyaliz hastalarında tüberküloz enfeksiyonunun pulmoner yerleşiminin (1,4,6), diğerleri ise ekstrapulmoner yerleşiminin daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (5,15). Ekstrapulmoner yerleşim yeri en fazla lenf bezleri olarak bildirilmiştir (5). Bizim hastalarımızda tüberküloz enfeksiyonu 13 hastada pulmoner, 15 hastada ekstrapulmoner yerleşim gösteriyordu. Ekstrapulmoner yerleşim yeri olarak biz de en fazla lenf bezleri tutulumu tespit ettik.

Pulmoner tutulumu olan üç hastada akciğer parenkiminde tüberküloza ait spesifik bulgular mevcuttu. Yedi hastada plörezi tespit ettik. Plevral ve periton tutulumu gösteren dokuz hastanın plevra ve/veya periton sıvıları eksuda karakterindeydi. Tüberküloz peritonit gelişen iki vakamızın etyolojisinde diabetes mellitus vardı ve bir hastaya hemodiyaliz öncesi akut periton diyalizi uygulanmıştı. Diabetes mellitus ve periton diyalizi bu hastalarda tüberküloz enfeksiyonunun oluşmasında negatif bir katkı sağlamış olabilir.

Hastaların tedavisinde izoniazidi (diyaliz günlerinde diyalizden sonra olmak üzere) 300 mg/gün dozunda verdik. İsoniazid alan tüm hastalara 75 mg/gün piridoksin verdik. Metabolizması ve atılımı renal fonksiyonla ilgili «olmadığından diğer tüberküloz hastalarında önerildiği gibi rifampisini 600 mg/gün dozunda verdik. Ethambutol böbrek yetmezlikli

hastalarda genellikle 5 mg/kg/gün olarak önerilmektedir. Biz de doz ayarı yaparak diyaliz günlerinde diyaliz sonrası olmak üzere 500 mg/gün dozunda verdik. Her üç ilaca ait klinik ve laboratuvar olarak önemli bir yan etki gözlemedik.

Tanı koyduğumuz hastalar verdiğimiz tedaviye çok iyi cevap verdiler. Bakteriyolojik olarak tanı koyduğumuz ve etyolojisinde diyabet olan iki hastanın kliniği çok ağır seyretti ve her ikisi de tedavinin 2. ayında eksitus oldu. İki hasta tüberküloz dışı nedenle tüberküloz tedavisinin 6. ayında konjestif kalp yetmezliğinden eksitus oldu. Bazı raporlar mortalite hızını yüksek (3,9), bazıları düşük olarak bildirmişlerdir (2,15). Mortaliteki bu farklılık tanı ve tedavide gecikmeden dolayı olabilir. Tüberküloz basiline tespit edilemediği vakalarda ampirik olarak tüberküloz tedavisine vakit kaybetmeden başlanmasının mortaliteyi azaltacağı kanaatindeyiz.

Hastalığın tespitinde bakteriyolojik tanı oranı düşüktür. Hastalarımızın ancak %14.2'sinde direkt, %32.1'inde kültürde bakteri tespit ettik. Oysa vakaların %50'sinde histopatolojik bulgu mevcuttu. Bu nedenle şüpheli vakalarda uygun yerlerden biyopsi yapılması son derece önemlidir.

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında tüberküloz enfeksiyonu normal popülasyona göre daha sıktır. Enfeksiyonun ekstrapulmoner yerleşiminin daha fazla olması, tüberküloz basiline tespitinin güçlüğü, tüberküloz enfeksiyonunun klinik bulgularının azotemi ve sekonder gelişen diğer patolojilerin klinik bulgularına benzerlik göstermesi gibi sebeplerle tanı ve tedavide gecikmeler olmaktadır. Bu nedenle özellikle endemik bir bölgede nedeni açıklanamayan kilo kaybı, ateş, iştahsızlık gibi klinik bulguların, sedimentasyon hızında artma, lenfositoz gibi laboratuvar bulguların tespit edildiği ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hemodiyaliz hastalarında ilgili hekiminin tüberküloz tedavisine başlamasında yeterli gerekçe olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Cengiz K. Increased incidence of tuberculosis in patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1996; 73: 421-424.
2. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphreys MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980; 68: 59-65.
3. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med* 1979; 67: 597-602.
4. Homrany M. Successful therapy of tuberculosis in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1997; 17 (1): 32-35.

5. Zhang X, Hou F, Wei D. Tuberculosis in chronic renal failure patients with or without renal replacement therapy. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1995; 34 (10): 666-669.
6. Rutsky EA, Rostand SG. Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1980; 140: 57-61.
7. Sulima-Gillow A, Rutkowski B, Kustos J, Zdrojewski Z. Tuberculosis~an increasing risk for patients treated with long-term hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn* 1994; 92 (3): 251-259.
8. Rogowski R, Imiela J, Braszkiewicz M, Kidawa E. Tuberculosis in patients chronically treated with hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn* 1993; 90 (3): 218-225.
9. Papadimitriou M, Memmos D, Metaxas P. Tuberculosis in patients on regular haemodialysis. *Nephron* 1979; 24: 53-57.
10. Hussein MM, Bakir N, Roujoule H. Tuberculosis in patients undergoing maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 584-587
11. Smirnoff M, Part C, Seckler B, Adler J J. Tubercilin and anergy skin testing of patients receiving long-term hemodialysis. *Chest* 1998; 113 (1): 25-27.
12. Fang JT, Huang CC. Unusual presentations of extrapulmonary tuberculosis in three hemodialysis patients. *Ren Fail* 1997; 19 (3): 485-490.
13. Murthy BV, Pereira BJ. A 1990s perspective of hepatitis C, human immunodeficiency virus, and tuberculosis infections in dialysis patients. *Semin Nephrol* 1997; 17 (4): 346-363.
14. Shahaway MA, Gadallah MF, Campese VM. Tuberculosis of the spine (Pott's disease) in patients with end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 1994; 14 (1): 55-59.
15. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H, el-Sayed H. Observations in a Saudi-Arabian dialysis population over a 13-year period. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(8): 1072-1076.