



Künt Göz Travması Sonrasında Gelişen Hifemaya Eşlik Eden Oküler Bulgular

Hyphema as a Complication of Blunt Ocular Trauma and Additional Ocular Findings

Mehmet Giray Ersöz, Seda Adıyeke, Gamze Türe, Ekrem Talay, Hakkı Özgür Konya
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Künt göz travması sonrası hifema gelişen hastalarda açı resesyonu, kommosyo retina sıklığını ve eşlik eden diğer oküler bulguları araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2010-Mayıs 2012 tarihleri arasında kliniğimizde travmatik hifema tanısı ile takip ettiğimiz 66 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik verilerinin yanı sıra travma türü-aleti, travma sonrası başvuru süreleri, hifema düzeyleri, hifema çekilme süresi, ilk ve son görme keskinlikleri, göz içi basınçları, eşlik eden oküler bulgular, uygulanan tıbbi ve/veya cerrahi tedavi ve takip süresi kaydedildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $23,8 \pm 19,2$ yıl idi. Elli beş hasta (%83,3) erkek, 11 hasta (%16,7) kadındı. En sık travma şekilleri oyun kazası (%43,9), iş kazası (%22,7) ve ev kazası (18,2) olarak bulundu. Travmaya neden olan cisimler içinde en sık boncuk tabancası mermisi (%22,7), metal cisimler (%18,2) ve taş (%13,6) yer almaktaydı. Gonioskopik incelemede 36 olguda (%54,5) farklı derecelerde açı resesyonu belirlendi. Açı resesyonu olan hastalarda sekonder glokom gelişimi anlamlı olarak yüksek bulundu (Chi-Square testi, $p < 0,05$). Kommosyo retina 31 hastada (%47) mevcuttu; on olguda (%15,2) makula tutulumu (Berlin ödemi) tespit edildi. Hastaların başvuru anındaki görme keskinliği ortalaması $0,4 \pm 0,3$ iken izlem sonundaki görme keskinliği ortalaması $0,8 \pm 0,3$ idi. Hastaların ilk ve son görme keskinlikleri arasındaki fark anlamlı bulundu (Paired-Samples T testi, $p < 0,001$).

Sonuç: Travmatik hifema genç erkekler ve çocuklarda daha sık görülür. Künt göz travmasına sekonder gelişen hifemanın en sık sebepleri oyun ve iş kazalarıdır. Künt göz travması ile başvuran hastalarda hifema varlığı ilk günlerde gonioskopi, fundus bakısını zorlaştırmakta ve açı resesyonu, kommosyo retina gibi komplikasyonların saptanmasına engel olmaktadır. Çalışmamızda açı resesyonu bulunan hastalarda sekonder glokom gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Komplikasyonlara zamanında müdahale edebilmek için hifema seviyesi elverişli olduğunda detaylı oftalmolojik muayene yapılması gerekmektedir. (*Turk J Ophthalmol 2014; 44: 19-22*)

Anahtar Kelimeler: Açı resesyonu, Berlin ödemi, kommosyo retina, künt göz travması, travmatik hifema

Summary

Objectives: To investigate the frequency of angle recession, commotio retinae, and other ocular findings in patients with hyphema due to blunt ocular trauma.

Materials and Methods: The medical records of 66 patients hospitalized between July 2010 and May 2012 with a diagnosis of traumatic hyphema were retrospectively reviewed. The age, gender, period between injury and the first examination, visual acuity at presentation, intraocular pressure (IOP), time of disappearance of hyphema, cause of blunt injury, additional ocular findings, medical and/or surgical treatment, follow-up time, and visual outcome were noted.

Results: The mean age of the patients was 23.8 ± 19.2 years. Males constituted the 83.3% of the whole group. Game-related injury (43.9%) and work-related injury (22.7%) were the most common causes of blunt trauma. The bead gun was the most common tool involved in injury. Angle recession was detected in 36 patients (54.5%). Development of secondary glaucoma was higher in the patients with angle recession (chi-square test, $p < 0.05$). Commotio retinae was observed in 47% of patients. The mean visual acuity at presentation was 0.4 ± 0.3 , while at the last visit, it was 0.8 ± 0.3 . There was a statistically significant difference between baseline and final visual acuity (paired-samples t-test, $p < 0.001$).

Conclusion: Hyphema due to blunt ocular trauma is observed mostly in young men and children. The most common blunt ocular injuries are game-and work-related. Angle recession and commotio retinae are the main complications of blunt ocular trauma causing hyphema. In cases with blunt ocular trauma, the presence of hyphema makes it difficult to examine the anterior chamber angle and the fundus. It is important to perform these investigations at the earliest stage to manage the complications since commotio retinae and angle recession accompany many cases with hyphema. (*Turk J Ophthalmol 2014; 44: 19-22*)

Key Words: Angle recession, Berlin's edema, blunt ocular trauma, commotio retinae, traumatic hyphema

Giriş

Künt travma sırasında göz küresinin ön-arka planda baskıya uğraması ile ekvator bölgesinde genişleme ve ön kamara açısında gerilme ortaya çıkar. Gerilme sonucunda iris ve siliyer cisim vasküler yapıları, rekürren koroidal arterler ve çaprazlaşan episkleral venöz pleksus damarlarında rüptür gelişerek hifemaya neden olabilir.^{1,2}

Künt göz travması ile ilişkili görme azalması hifema, sekonder glokom, katarakt, vitreus hemorajisi, kommosyo retina ve retina dekolmanı nedeniyle ortaya çıkabilir.³ Bu hastalarda retina hasarı varlığının ve başvurudaki hifema düzeyinin görme keskinliği prognozunu belirlediği bildirilmiştir.^{4,5}

Açı resesyonu, künt travma etkisi ile ön segmentte oluşan en önemli komplikasyonlardan biridir. Travma sonrası açı resesyonu sıklığı %20-%94 arasında rapor edilmiştir. Açının etkilenen kısmı ne kadar büyükse sekonder glokom gelişme riski de o kadar artar.⁶

Kommosyo retina, derin sensoriyel retinada geçici beyazlaşma ile karakterizedir.⁷ Histopatoloji ve OCT kesitlerini temel alan çalışmalar kommosyo retina olgularında ödem bulunmadığını; fotoreseptör dış segmentlerinde harabiyetin söz konusu olduğunu göstermiştir.^{8,9} Hifema, künt travma sonrasında erken dönemde detaylı fundus değerlendirmesini engelleyebilir. Fundus görülmesindeki zorluklar ve kommosyo retina görüntüsünün hızla kaybolması bu konudaki veri yetersizliğinin sebebi olabilir.

Çalışmamızda künt göz travması sonrası hifema gelişen hastalarda açı resesyonu, kommosyo retina sıklıklarını ve eşlik eden diğer oküler bulguları araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Temmuz 2010-Mayıs 2012 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde travmatik hifema tanısı ile takip ettiğimiz 66 hastanın 66 gözüne ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalardan ayrıntılı öykü alındı. Snellen eşeli ile görme keskinliği değerlendirildi. Ön segment bakışı, göz içi basınç ölçümü, fundus bakışı ve gonioskopi yapıldı. Olguların yaşları, cinsiyetleri, travma türü-aleti ve travma sonrası başvuru süreleri kaydedildi. Hifema düzeyleri, hifema çekilme süresi, açı resesyonu ve derecesi, kommosyo retina varlığı ve eşlik eden diğer oküler bulgular belirlendi.

Hifema evrelemesi, hifema seviyesi temel alınarak Edward ve ark.'nın¹⁰ önermesine göre yapıldı (Tablo 1).

Hifema, ön kamara açısının değerlendirilmesine imkan verecek seviyeye indiğinde tüm hastalara gonioskopi uygulandı. Olgulara 45 derece açıyla yatak istirahati, hareket kısıtlaması, topikal steroid (%1 prednizolon asetat) ve siklopleji (%1 sikloptentolat HCl) uygulandı. Göz içi basıncı yükselen hastalara sırasıyla topikal antiglokomatöz ajanlar (beta blokerler, karbonik anhidraz inhibitörleri, alfa agonistler), oral karbonik anhidraz inhibitörleri ve intravenöz hiperosmotik ajanlar verildi. Tıbbi tedaviye cevap vermeyen inatçı hifema ve göz içi basınç yüksekliği olan hastalara ön kamara lavajı yapıldı. Hifema çekilmesine rağmen topikal tedaviyle göz içi basıncı kontrol altına alınamayan hastalara ise trabekulektomi uygulandı.

Çalışmada elde edilen verilerin kaydı ile tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel analizler "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0" paket programı (SPSS Inc, ABD) kullanılarak yapıldı. Hastaların başvurudaki görme keskinlikleri ile izlem sonundaki görme keskinlikleri Paired-Samples T test kullanılarak karşılaştırıldı. Açı resesyonu bulunan ve bulunmayan gruplardaki sekonder glokom gelişme oranları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı Chi-Square testi ile araştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 66 hastanın 55'i (%83,3) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 23,8±19,2 yıldır. On sekiz yaş ve altındaki hastaların oranı %54,5 idi. Yaş aralıklarına göre hasta dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir. Otuz sekiz olguda hifema sağ gözde, 28 olguda sol gözdeydi. Ortalama takip süresi 177±135 gündü. En sık travma şekilleri oyun kazası (%43,9), iş kazası (%22,7) ve ev kazası (%18,2) olarak bulundu. Travmaya neden olan cisimler içinde en sık rastlananlar boncuk tabancası mermisi (%22,7), metal cisimler (%18,2) ve taş (%13,6) idi. On sekiz yaş ve altındaki hasta grubunda ise boncuk tabancası mermisi (%38,8) ve taş (%22,2) ilk iki sırada tespit edildi. Diğer travma oluşma şekilleri ve travmaya neden olan cisimler Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Hifema boyutu sekiz hastada (%12,1) mikroskopik düzeyde, 45 hastada (%68,2) Evre 1, dokuz hastada (%13,6) Evre 2, iki hastada (%3) Evre 3, iki hastada (%3) ise Evre 4'tü. Ortalama hifema çekilme süresi 4,8±2,6 gündü. Bir hastamızda (%1,5) ikinci gün yeniden kanama görüldü. Üç hastamıza cerrahi ön kamara lavajı uygulandı.

Tablo 1. Hifema evrelemesi¹⁰

Mikroskopik hifema	Ön kamarada hemorajik hücre var, seviye veren hifema yok
Evre 1	Hifema seviyesi ön kamaranın <1/3'ü
Evre 2	Hifema seviyesi ön kamaranın 1/3-1/2'si
Evre 3	Hifema seviyesi ön kamaranın >1/2'si
Evre 4	Total hifema

Hifema boyutu evrelemesi Edward ve ark.'nın¹⁰ önermesine göre yapıldı.



Grafik 1. Yaş aralıklarına göre hasta dağılımı

Travmatik hifemaya eşlik eden en sık bulgu 31 hastamızda (%46,9) görülen kornea epitel defektiydi.

Otuz altı hastanın (%54,5) gonioskopik incelemesinde 135,5±89,4 (30-360) derece açı resesyonu belirlendi. Olguların %43,9'unda 180 derecenin altında açı resesyonu, %10,6'sında ise 180 derecenin üzerinde açı resesyonu söz konusuydu. Grafik 2'de açı resesyonu derecelerine göre hasta dağılımı gösterilmiştir.

Yirmi iki hastada (%33,3) GİB yüksekliği oluştu. Hastaların 19'unda (%28,8) GİB antiglokmatöz ajanlarla kontrol altına alındı. Bu hastalardan beşinde (%7,6) izlemede GİB'nin normal sınırlara gerilemesiyle antiglokmatöz tedavi kesildi. GİB kontrolü sağlanamayan üç hastaya (%4,5) trabekulektomi operasyonu uygulandı. Operasyon sonrası takiplerinde bu olgularda GİB normal sınırlarda ölçüldü.

On yedi (%25,8) hastada sekonder glokom geliştiği belirlendi. Açı resesyonu tespit edilen 36 hastanın 13'ünde

(%36,1) sekonder glokom gelişimi tespit edildi. Açı resesyonu bulunmayan grupta ise 30 hastanın dördünde (%13,3) sekonder glokom geliştiği görüldü. Açı resesyonu olan gruptaki sekonder glokom gelişme oranı, açı resesyonu olmayan gruba göre anlamlı olarak farklı bulundu (p=0,035).

Künt travma sonucu oluşan hifemaya eşlik eden iris ile ilgili bulgular 17 hastada (%25,8) görülen lokalize iris sfinkter defekti, 13 hastada (%19,7) görülen travmatik midriazis ve iki hastada (%3) görülen iridodiyalizdi.

On hastamızda (%15,2) katarakt oluşumu izlendi. Bunlardan birinde (%1,5) total lens kesafeti, diğer dokuz hastada (%13,6) ise lokalize lens kesafeti söz konusuydu. Dört olguda ise (%6,1) fakodonezis görüldü.

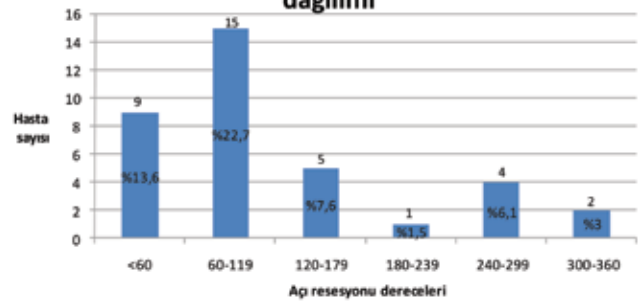
Hifemaya eşlik eden en sık retina patolojisi 31 hastada (%47) görülen kommosyo retinaydı. Bu hastaların onunda (%15,2) makula tutulumu (Berlin ödemi) tespit edildi. Gözlenen diğer retina patolojileri dokuz hastada görülen (%13,6) subretinal hemoraji, dört hastada görülen (%6,1) intraretinal hemoraji, iki hastada görülen (%3) preretinal hemoraji, iki hastada görülen (%3) retinal yırtık ve bir hastada görülen (%1,5) dezensensiyonu. Sekiz hastada (%12,1) vitreus hemorajisi görüldü. Bir (%1,5) olguda travmatik optik nöropati ile uyumlu optik disk ödemi görüldü ve kısa süreli oral steroid (1 mg/kg metilprednizolon) tedavisi ile geriledi.

Dört olgudan yaşları küçük olduğu için görme keskinliği ifadesi alınmadı. Altmış iki hastanın başvuru anındaki görme keskinliği ortalaması 0,4±0,3 (ışık hissi-1.0 arası) iken izlem sonundaki görme keskinliği ortalaması 0,8±0,3 (0,05-1,0 arası) idi. Olguların beşinde (%8) son görme keskinliği 0,1 ve altındaydı. Hastaların başvuru anındaki görme keskinlikleri ile son görme keskinlikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Tartışma

Travmatik hifema olgularının üçte ikisi künt travma sonrasında gelişir. Erkeklerde ve çocuklarda travmaya maruz kalma sıklığıyla orantılı olarak travmatik hifemanın daha sık görüldüğü bildirilmiştir.¹¹ Çalışmamızda da hastaların önemli bir kısmını genç erkekler ve çocuklar oluşturmaktadır.

Açı resesyonu derecelerine göre hasta dağılımı



Grafik 2. Açı resesyonu derecelerine göre hasta dağılımı

Açı resesyonu derecelerine göre hasta dağılımında verilen yüzdelik değerler tüm hasta grubuna göre oranlanmıştır

Tablo 2. Travma türü		
Travma Türü	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Oyun kazası	29	43,9
İş kazası	15	22,7
Ev kazası	12	18,2
Spor yaralanmaları	4	6,1
Darp	4	6,1
Trafik kazası	2	3,0

Tablo 3. Travmaya neden olan cisim		
Travma Nedeni Cisim	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Boncuk tabancası mermisi	15	22,70
Metal cisimler	12	18,20
Taş	9	13,60
Odun	7	10,60
Top	3	4,50
Branda lastiği	3	4,50
Sert plastik	3	4,50
Yumruk	2	3,00
Cam	2	3,00
Fermuar	2	3,00
İp	1	1,55
İğde çekirdeği	1	1,55
Balon patlaması	1	1,55
Tespah	1	1,55
Tekme (oyun esnasında)	1	1,55
Soda kapağı	1	1,55
Maytap patlaması	1	1,55
Ağaç dalı	1	1,55

Türkiye’de yapılan bazı çalışmalarda, hifemalı hastalarda travmaya en sık neden olan cisim taş olarak bulunmuştur.^{11,12} Türkcü ve ark. 18 yaş altında künt travmaya maruz kalan ve Evre 3-4 hifeması olan hastalarda taşı birinci, boncuk tabancası mermisini ikinci sıradaki neden olarak bildirmiştir.¹³ Çalışmamızda tüm hastalar içinde en sık etken boncuk tabancası mermisi (%22,7) iken; taş (%13,6) üçüncü en sık neden olarak bulunmuştur. On sekiz yaş ve altındaki hasta grubu içinde ise boncuk tabancası mermisi (%38,8) ve taş (%22,2) ilk iki sırada tespit edilmiştir.

Travmatik hifema bulunan hastalarda, akut dönemde, trabekuler ağın fibrin, inflamatuvar hücreler ve eritrosit debrisyile tıkanması veya pupiller blok nedeniyle göz içi basınç artışı gelişebilir.⁶ Künt travma sonrası erken dönemde göz içi basınç yüksekliği %30-%35 oranında rapor edilmiştir.^{6,14,15} Hasta grubumuzda bu oran %33 olarak saptanmıştır.

Künt göz travması sonrası açı resepsyonu insidansı %20-%94 olarak bulunmuştur.⁶ Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran %41,9 olarak tespit edilmiştir.¹⁶ Çalışmamızda ise hasta grubunun %55’inde farklı derecelerde açı resepsyonu belirlenmiştir.

Açı resepsyonunun 180 derece ve üzerinde olduğu hallerde açının desme membranı karakteri alışı, açıda fibrozis ve hemosiderozis gelişimi, posterior sineşi ve periferik anterior sineşi oluşumu glokom gelişimine neden olur.¹⁷ Travmatik hifemalı hastalarda geç dönemde açı resepsyonuna bağlı olarak sekonder glokom gelişme insidansı %0-%20 olarak bildirilmiştir.⁶ Hasta grubumuzda açı resepsyonu tespit edilen vakalarda sekonder glokom gelişme oranı %36 olarak bulunmuştur. Açı resepsyonu olan grup ile açı resepsyonu tespit edilmeyen grup arasında sekonder glokom gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Kommosyo retina, künt göz travması sonrası görme keskinliği azalmasına neden olabilen önemli bir komplikasyondur. Histopatolojik çalışmalarda çoğu vakada gerçek ödem saptanamamıştır. Asıl patolojinin fotoreseptör dış segmentindeki bozulmaya bağlı gelişen bir opaklaşma olduğu gösterilmiştir.⁸ Son dönemde OCT kullanılan bir çalışmada, makulayı içeren kommosyo retina bulunan gözlerde, makula kalınlık ve hacminin normal gözlerden farklı olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada retinal opaklaşma alanına uyan bölgenin OCT görüntüsünde fotoreseptör dış segment reflektivitesinde artış saptanmış; opaklaşmanın kaybolması ile eşzamanlı olarak reflektivitenin normale döndüğü bildirilmiştir.⁹ Hafif vakalarda altı hafta içinde spontan rezolusyon görülürken daha şiddetli yaralanmalarda progresif pigmenter dejenerasyon ve makula deliği gelişebilir. Literatürde künt göz travması sonrasında kommosyo retina gelişimi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda tüm hastalara arka segment görülebilir hale geldikten sonra ayrıntılı göz dibi incelemesi uygulanmıştır. Bu nedenle kommosyo retina insidansı çalışmamızda daha yüksek olarak belirlenmiş olabilir.

Atmaca ve Yılmaz¹⁸ künt travmaya maruz kalan 445 gözün 42’sinde (%9,4) Berlin ödemi saptamıştır. Çalışmamızda hastalarımızın %15,2’sinde Berlin ödemi belirlenmiştir.

Sonuç olarak, travmatik hifemanın daha sık olarak çocukluk çağında ve genç erkeklerde görüldüğü söylenebilir. Künt göz travmasına sekonder gelişen hifemanın en sık sebepleri oyun ve iş kazalarıdır. Açı resepsyonu ve kommosyo retina, künt göz travmalarının hifemaya eşlik eden ve takip edilmesi gerekli olan önemli komplikasyonlarıdır. Künt göz travması ile başvuran hastalarda hifema varlığı ilk günlerde muayeneyi zorlaştırmakta; açı resepsyonu ve kommosyo retina gibi komplikasyonların saptanmasına engel olmaktadır. Komplikasyonlara zamanında müdahale edebilmek için hifema seviyesi elverişli hale geldiğinde detaylı oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Wilson FM. Traumatic glaucoma and hyphema. Pathogenesis and management. *Ophthalmology*. 1980;87:910-9.
2. Terebuh AK, Leen MM. Traumatic glaucoma and hyphema. In: Vander JF, Gault JA, eds. *Ophthalmology Secrets*. Philadelphia; Hanley&Belfus; 1998:329-34.
3. Ashaye AO. Traumatic hyphema: a report of 472 cases. *BMC Ophthalmol*. 2008;8:24.
4. Cho J, Jun BK, Lee YJ, Uhm KB. Factors associated with the poor final visual outcome after traumatic hyphema. *Korean J Ophthalmol*. 1998;12:122-9.
5. Ng CS, Sparrow JM, Strong NP, Rosenthal AR. Factors related to the final visual outcome of 425 patients with traumatic hyphema. *Eye (Lond)*. 1992;6:305-7.
6. Walton W, Von Hagen S, Grigorian R, Zarbin M. Management of traumatic hyphema. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:297-334.
7. Williams DE, Mieler WF, Williams GA. Posterior segment manifestations of ocular trauma. *Retina*. 1990;10:35-44.
8. Pulido JS, Blair NP. The blood-retinal barrier in Berlin’s edema. *Retina*. 1987;7:233-6.
9. Oh J, Jung JH, Moon SW, Song SJ, Yu Hg, Cho HY. Kommosyo retinae with spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2011;31:2044-9.
10. Edward WC, Layden WE. Traumatic hyphema. A report of 184 consecutive cases. *Am J Ophthalmology*. 1973;75:110-6.
11. Kargı SH, Demirbay P, Özdal P ve ark. Künt göz travmalarının değerlendirilmesi. *Türk J Ophthalmol*. 2002;32:863-8.
12. Erbağcı İ, Bekir NA, Güngör K. Künt göz travmalarından sonra oluşan hifemada klinik özellikler ve yeniden kanamada risk faktörleri. *Türk J Ophthalmol*. 2000;30:680-5.
13. Türkcü FM, Yüksel H, Sahin A, et al. Demographic and etiologic characteristics of children with traumatic serious hyphema. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2013;19:357-62.
14. Gürlü VP, Alimgil ML. Travmatik hifemalı olgularda traneksamik asit kullanımının sekonder kanamayı önlemedeki etkinliği. *Türk J Ophthalmol*. 2003;33:199-203.
15. Crouch ER, Williams PB. Trauma: ruptures and bleeding, In Tasman W, Jaeger EM, eds. *Duane’s Clinical Ophthalmology*. Philadelphia; JB Lippincott; 1993:1-18.
16. Ozer PA, Yalvac IS, Satana B, Eksioğlu U, Duman S. Incidence and risk factors in secondary glaucomas after blunt and penetrating ocular trauma. *J Glaucoma*. 2007;16:685-90.
17. Koçak-Midillioglu İ, Karalezli A, Yalvac IS, Ekşioğlu Ü, Duman S. Açı resepsyonu glaukomunda tıbbi ve cerrahi tedavi. *Türk J Ophthalmol*. 2002;32:849-55.
18. Atmaca LS, Yılmaz M. Changes in the fundus caused by blunt ocular trauma. *Ann Ophthalmol*. 1993;25:447-52.