

AFYONKARAHİSAR'DA OKUL ÖNCESİ EĞİTİM MERKEZLERİNDE ASTIM VE ATOPIK HASTALIKLARIN PREVALANSI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Fatma Fidan¹, İhsan Hakkı Çiftçi², Nilay Kıyıldı², Mehmet Ünlü¹, Murat Sezer¹

¹Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD,

²Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, AFYON

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Afyonkarahisar'daki okul öncesi eğitim merkezlerinde (kreş, anaokulu) astım ve atopik hastalıkların prevalansını ve ilgili risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışma Afyonkarahisar ilinde, 41 ayrı okul öncesi eğitim merkezinde öğrenim görmekte olan 1288 çocuktan, çalışmaya katılması ailesi tarafından onaylanan 1084 çocukta yapıldı. Sosyodemografik özellikler, astım ve atopik hastalıklar ve bu hastalıklarla ilişkili risk faktörlerini sorgulayan standart anket formu çocukların aileleri tarafından dolduruldu. **Bulgular:** Bin seksen dört öğrencinin yaş ortalamaları 5.7 ± 0.7 (3-6) olup, 505'i kız (%46.6), 579'u erkek (%53.4) idi. Çalışmada astım %3.1, allerjik rinit %5.0, egzema %1.8 oranında saptandı. Ailede astım ya da atopik hastalık hikayesi, astımı olan grupta (%44.1), astımı olmayan gruba göre (%25.5) anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0.015$). Bebeklikte anne sütü alma astımı olan grupta anlamlı olarak daha düşük oranda bulundu ($p=0.039$). Astım için ailede allerjik hastalık hikayesi olmasının 2.3 kat, bebeklikte anne sütü almamanın 2.7 kat risk oluşturduğu bulundu. Astımı olan hastalarda hışıltılı solunum ve allerjik rinit sıklığı anlamlı düzeyde daha fazla iken, egzema sıklığı açısından farklılık saptanmadı. **Sonuç:** Okul öncesi eğitim merkezlerinde (kreş, anaokulu) 3-6 yaş grubu çocuklarda ailede allerjik hastalık bulunması ve bebeklikte anne sütü almamış olmanın astım için anlamlı risk faktörü olduğu bulundu.

Anahtar kelimeler: Çocuk, astım, allerjik rinit, anne sütü

Selçuk Tıp Der 2006: 97-102

SUMMARY

Prevalence and risk factors of asthma and atopic diseases in pre-school education centers in Afyonkarahisar

Aim: We aimed to determine the prevalence and risk factors of asthma and atopic diseases in pre-school education centers in Afyonkarahisar. **Material and Method:** Of the 1288 children in 41 pre-school education centers in Afyonkarahisar, 1084 children, whose parents have approved the study, were accepted. A standard questionnaire interrogating sociodemographical status, presence and risk factors of asthma and atopic diseases was filled by the parents of the children. **Results:** The

Haberleşme Adresi : **Dr. Fatma FİDAN**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Göğüs Hastalıkları A.D. 03100, AFYON

e-mail: drffidan@yahoo.com

Geliş Tarihi: 18.11.2005

Yayına Kabul Tarihi: 7.3.2006

mean age of 1084 children was 5.7 ± 0.7 (3-6), 505 (46.6%) of them were girls and 579 (53.4%) were boys. The prevalence of asthma was 3.1%, allergic rhinitis 5.0% and eczema 1.8%. Presence of asthma or an atopic disease in the family was significantly higher in the group with asthma (44.1%) than without (25.5 %)($P=0.015$). Intake of breast milk in the infancy was significantly low in the group with asthma ($P=0.039$). Presence of an allergic disease in the family was found to cause a 2.3 folds and absence of breast milk intake a 2.7 folds increase in the risk for asthma. In the children with asthma, wheezing and allergic rhinitis frequency was significantly high. While there was no difference in frequency of eczema. **Conclusion:** Presence of an allergic disease in the family and a bsençe of breast milk intake in the infancy was found as significant risk factors for asthma in 3-6 age children in pre-school education centers.

Key words: Child, asthma, allergic rhinitis, breast milk

Dünyanın farklı bölgelerinde son dönemde yapılan çalışmalar allerjik hastalıkların artışına dikkat çekmektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde, astım ve atopik hastalıkların insidansı belirgin olarak yükselmiştir (1). Son 10 yıl içinde, allerjik hastalık veya astım nedeniyle hastaneye yatan 5 yaş altı çocuk sayısında %46 artış saptanmıştır (2). Allerjik hastalıklar ve astım-daki bu artış, sadece genetik faktörler ya da tanı yöntemlerindeki ilerlemeler ile açıklanamamaktadır. Allerjene olan maruziyet, immun sistem stimülasyonunun düşmesi, altta yatan hastalık yanında birçok çevresel faktörün de hastalığın oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir (3).

Ülkemizde astım ile ilgili epidemiyolojik araştırmalar, astım prevalansını saptamaya yönelik anketler kullanılarak erişkin ve çocuk yaş gruplarında son zamanlarda daha fazla yapılmıştır. Bu çalışmada Afyonkarahisar bölgesindeki okul öncesi eğitim merkezlerinde (kreş, anaokulu) astım ve atopik hastalıkların prevalansını ve ilgili risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Afyonkarahisar il merkezindeki 41 ayrı okul öncesi eğitim merkezinde bulunan 71 sınıfta öğrenim görmekte olan 1288 çocuktan, ulaşılabilen veya çalışmaya katılması ailesi tarafından onaylanan 1084 çocukta, Ekim 2004-Mart 2005 tarihleri arasında yapıldı. Nüfus kayıtlarından Afyonkarahisar il merkezinde 3-6 yaş arasında 11249 çocuk olduğu öğrenildi. Bu yaş grubundaki çocukların %9.6'sına ulaşılmış oldu.

Çalışmada çocukların sosyodemografik özellikleri, hekim tanıli astım, allerjik rinit, egzema, hışıltılı solunum varlığı, son bir yıl içinde astım ya da hışıltılı solunum atağı olup olmadığı, bebeklikte anne sütü kullanımı, akraba evliliği, ailede allerjik hastalık varlığı, ailede sigara kullanımı, evde hayvan besleme öyküsü, kardeş sayısı, çocuğun doğum şekli ve gece uykudan uyanma yakınmasını belirlemeye yönelik soruların sorulduğu The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) anket formunun modifiye

Tablo 1: Yaşa göre astım, hışıltılı solunum, allerjik rinit, egzema, son bir yıl içinde astım atağı ve hışıltılı solunum atağı sıklığı

	3 yaş (n=18,%)	4 yaş (n=70, %)	5 yaş (n=155,%)	6 yaş (n=841, %)	p değeri
Astım	5.6	1.4	1.9	3.4	0.567
Hışıltılı solunum	5.6	12.9	23.2	13.1	0.007
Allerjik rinit	11.1	2.9	8.4	4.4	0.090
Egzema	0.0	0.0	3.2	1.7	0.313
Son bir yılda astım atağı	5.6	1.4	1.9	2.1	0.750
Son bir yılda hışıltılı solunum atağı	0.0	11.4	18.1	10.5	0.020

Tablo 2: Astımı olan ve olmayan gruplarda anne ve babanın eğitim durumu

EĞİTİM DURUMU	Anne		Baba	
	Astım (-) (n=34)	Astım (+) (n=1050)	Astım (-) (n=34)	Astım (+) (n=1050)
Okuma yazma bilmeyen	2.3	0.0	4.8	5.9
İlkokul mezunu	34.7	55.9	14.9	26.5
Ortaokul-lise mezunu	37.8	23.5	45.1	47.1
Üniversite mezunu	25.2	20.6	35.2	20.6
p değeri	0.070		0.167	

Tablo 3: Astımı olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

	Astım (-) (n=1050, %)	Astım (+) (n=34, %)	p değeri
Erkek/kız	53.0/47.0	64.7/35.3	0.180
Evde sigara içen kişi bulunması	59.0	64.70	0.509
Evde hayvan besleme	5.8	5.9	0.986
Kardeş varlığı	78.3	76.5	0.801
Ailede astım ya da atopik hastalık hikayesi	25.5	44.1	0.015
Akraba evliliği	5.4	2.9	0.526
Normal doğum/Sezeryan	56.8/43.2	55.9/44.1	0.919
Bebeklikte anne sütü alma	94.0	85.3	0.039

Tablo 4: Çocuklarda astım için risk faktörleri ve risk oranları

	OR	%95 GA	p değeri
Ailede allerjik hastalık hikayesi	2.30	1.15-4.60	0.018
Bebeklikte anne sütü almama	2.70	1.01-7.22	0.048

(OR:odds ratio, %95 GA: %95 Güven Aralığı)

şekli uygulandı (4). Anket formları çocukların aileleri tarafından dolduruldu.

Anket sonuçları SPSS 10.0 istatistik programında analiz edildi. Tek değişkenli analiz için Ki-kare testi kullanıldı. Çok değişkenli analiz için lojistik regresyon analizi ile Odd ratios (OR) ve %95 Güven Aralığı (%95 GA) değerleri hesaplandı.

BULGULAR

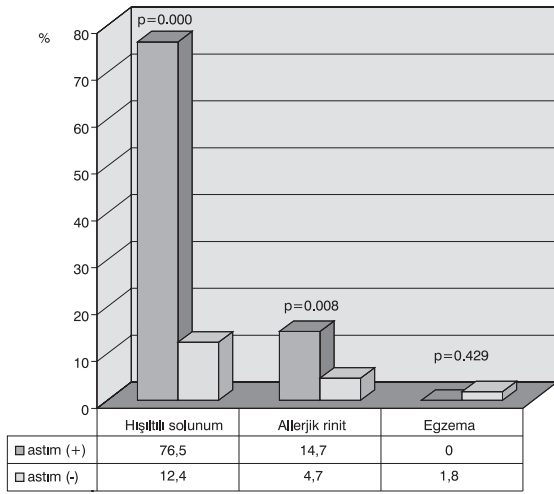
Okul öncesi eğitim merkezlerinde bulunan anketleri tam olarak dolduran 1084 öğrencinin yaş ortalamaları 5.7 ± 0.7 (3-6) olup, 505'i kız (%46.6), 579'u erkek (%53.4) idi. Yaşa göre astım, hışıltılı solunum, allerjik rinit, egzema, son bir yıl içinde astım atağı ve hışıltılı solunum atağı sıklığı Tablo 1'de görülmektedir. Buna göre 3,4,5 ve 6 yaş grubunda olan çocuklarda astım, allerjik rinit, egzema ve son

bir yılda astım atağı sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hışıltılı solunum ve son bir yılda hışıltılı solunum atağı 3 yaş grubunda diğer yaşlara göre anlamlı olarak daha düşük oranda saptandı.

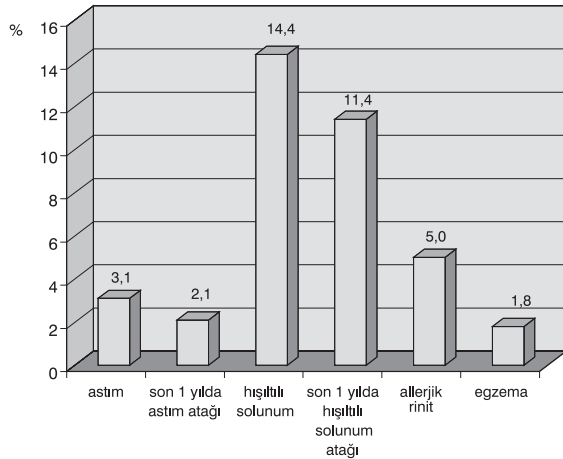
Astım, hışıltılı solunum, allerjik rinit, egzema prevalansı, son bir yıl içinde çocukların astım atağı ve hışıltılı solunum atağı sıklığı Şekil 1'de görülmektedir.

Astımı olan ve olmayan çocukların anne ve babalarının eğitim durumları Tablo 2'de görülmektedir. Anne ve babanın eğitim durumları ile astım arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Astım için risk faktörü olabilecek durumlar değerlendirildiğinde, çocuklardan 642 (%59.2)'sinin ailesinde sigara içiliyordu. 63 (%5.8)'ünde evde hayvan besleme öyküsü



Şekil 1 Astım, hışiltılı solunum, allerjik rinit, egzema prevalansı, son bir yıl içinde çocukların astım atağı ve hışiltılı solunum atağı sıklığı



Şekil 2: Astımı olan hastalarda wheezing, allerjik rinit, egzema sıklığı

vardı. Beslenen hayvan türleri içinde kuş 52 (%82.5), kedi 6 (%9.5) ve köpek 5(%7.9) oranında mevcuttu. 848 (%78.2)'inin bir ya da daha fazla kardeşi vardı. Ailesinde astım ya da atopik hastalık öyküsü 283 (%26.1) çocukta mevcuttu. Akraba evliliği 58 (%5.4) çocuğun ailesinde vardı. Çocukların 615 (%56.5)'i normal doğum, 469 (%43.3)'ü sezeryan ile doğmuştu. Çocukların 1016 (%93.7)'si bebeklikte anne sütü almıştı. Astımı olan ve olmayan grupların risk faktörleri açısından karşılaştırılması Tablo 3'de görülmek-

tedir. Buna göre astımı olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, evde sigara içen kişi bulunması, evde hayvan besleme, kardeş varlığı, akraba evliliği, doğum şekli açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ailede astım ya da atopik hastalık hikayesi astımı olan grupta (%44.1), astımı olmayan gruba göre (%25.5) anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0.015$). Bebeklikte anne sütü alma astımı olan grupta anlamlı olarak daha düşük oranda bulundu ($p=0.039$).

Astım için ailede allerjik hastalık hikayesi olmasının 2.3 kat, bebeklikte anne sütü almanın 2.7 kat risk oluşturduğu bulundu (Tablo 4).

Astımı olan çocukların %23.5'de, astımı olmayan çocukların %11.0'da gece uykudan uyanma sorunu vardı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.024$).

Astımı olan hastalarda hışiltılı solunum ve allerjik rinit sıklığı anlamlı düzeyde daha fazla iken, egzema sıklığı açısından farklılık saptanmadı (Şekil 2).

TARTIŞMA

Astım en sık karşılaşılan kronik allerjik hastalıklardan biri olup, batı toplumlarında yapılan araştırmaların çoğunda prevalansın artmakta olduğuna dair veriler bildirilmektedir (5). Çocukluk çağı astım ve atopik hastalıklar ile potansiyel risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ailede pozitif atopi hikayesi (6), sigara dumanına maruziyet, düşük sosyoekonomik koşullar (7), evde hayvan besleme (8) ve düşük doğum ağırlığının (9) önemli olduğu bildirilmiştir.

Ülkemizde yapılan astım ve atopik hastalıkların prevalans çalışmalarında farklı yaş gruplarında, farklı değerlerin bildirildiği dikkat çekmektedir. Kalyoncu ve ark. (10) Ankara'da ilkökul çocuklarında astım prevalansını belirlemek amacıyla iki aşamalı bir çalışma yapmışlar. Çalışmanın ilk aşamasında astım prevalansını %3, aynı gruba uygulanan klinik değerlendirme sonucunda da bu oranın %7'ye ulaştığını bildirmişlerdir (10). Ülkemizin farklı illerinde yapılan çalışmalarda 6-12 yaş

arasında yaşam boyu astım prevalansı Ankara'da (11) %17.4 (n=1226), İstanbul'da (12) %9.8 (n=2340), 6-14 yaş arasında Bursa'da (13) %10.2 (n=3500), Edirne'de (14) %16.4 (n=4522) oranında bulunmuştur.

Ünlü ve ark. (15) Afyon bölgesinde 12-18 yaş arası çocuklarda astım %7.5, allerjik rinit %8.1, egzema %8.1 oranında bulmuşlardır. Bizim çalışmamız da ise 3-6 yaş arası okul öncesi eğitim merkezlerinde (kreş, anaokulu) bulunan çocuklarda astım %3.1, allerjik rinit %5.0, egzema %1.8 gibi daha düşük oranlarda bulundu.

Ülkemizde, 1996 yılında Türктаş ve ark (16) tarafından, 27 ilde 0-17 yaş arası 46.813 çocukta ISAAC anketi kullanılarak yapılan epidemiyolojik çalışmada, astım prevalansı yaşam boyu %14.7, son 12 ay içinde ise %2.8 olarak bulunmuştur. Hışıltılı solunum prevalansı yaşam boyu %15.1, son 12 ay içinde %3.4 olarak bulunmuştur. Kişisel atopi varlığı hışıltılı solunum için 6.2 kat, astım için 8.5 kat ve ailede atopi öyküsü hışıltılı solunum için 1.8 kat, astım için 1.9 kat risk oluşturuyordu. Bu çalışmada Afyon ilinde yaşam boyu ve son 12 ay içinde hışıltılı solunum prevalansı sırasıyla %13.1, %1.9, astım prevalansı sırasıyla %14.7, %2.0 olarak bulunmuştur (16). Çalışmamızda ise hekim tanılı astım prevalansı %3.1, hışıltılı solunum %14.4 oranında bulundu. Hışıltılı solunumu olan hastaların oranı yüksektir, ancak bunların bir kısmına astım tanısı konamamaktadır. Ülkemizde hekim tanılı astım ile gerçek astım sıklığı farklıdır ve astımı olan tüm hastalar astım tanısı alamamakta, hekimler astım tanısı koymakta zorlanabilmektedir. Ayrıca çalışmamızda astım için ailede allerjik hastalık hikayesi olmasının 2.3 kat, bebeklikte anne sütü almamanın 2.7 kat risk oluşturduğu bulundu.

Adana'da egzema prevalansı %8.3, allerjik rinit prevalansı %13.6 bulunmuştur (17,18). Demirel ve ark. (19) Zonguldak'ta 104 astımlı çocukta ve 88 kontrol grubunda risk faktörlerini değerlendirdiğinde, en belirgin risk faktörü olarak ailesel atopi öyküsünü bulmuşlardır. Yaş, cinsiyet, anne baba eğitim düzeyi, si-

gara ve alkol alımı, anne sütü verme süresi, evcil hayvan besleme oranı, ilk bir yıldaki antibiyotik kullanımı, evde yaşayan kişi sayısı açısından anlamlı fark bulmamışlardır.

Hatay'ın Payas kasabasında 6-18 yaş arası çocuklarda (n=1353) doktorun teşhis ettiği astımlı öğrencilerin oranı %4.9, kümülatif hışıltılı (hışıltılı solunum) prevalansı %16.3, allerjik hastalıkların kümülatif prevalansı %29, allerjik rinit ve egzemanın prevalansı ise sırasıyla %16.1 ve %9.3 olarak bulunmuştur (20).

Luyt ve ark. (21) 1422 katılımcı ile yaptığı çalışmada; hışıltılı solunum prevalansı %15.6 olarak bulunmuştur. 1 yaş altında olanlardaki astım prevalans oranının daha büyüklere göre düşük olduğu saptanmıştır. Çocukların %11'inin daha önce astım tanısı aldığı ve son 12 ay içinde hışıltılı solunum atağı geçirme oranının %13 olduğu bulunmuştur. Naspitz ve ark. (22) Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada; astım, allerjik rinit ve atopik ekzama prevalanslarını sırasıyla %21, %39 ve %8 olarak bildirmişlerdir.

Astım ve diğer atopik hastalıkların prevalansı aynı bölgede yaşayan etnik gruplarda farklı olabilmektedir. Almanya'da yaşayan 9-11 yaş arası Türk çocuklarında astım prevalansı (%5.3), benzer yaşta Alman çocuklarından (%9.4) anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (23). Etnik gruplar arasında astım ve diğer atopik hastalıkların prevalansındaki farklılık genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanabilir.

Bilindiği kadarıyla çalışmamız ülkemizde okul öncesi eğitim merkezlerinde 3-6 yaş grubundaki çocuklarda astım ve atopik hastalıkların prevalansı ve etkileyen faktörleri değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda ailede allerjik hastalık bulunması ve bebeklikte anne sütü almamış olmanın astım için anlamlı risk faktörü olduğu bulundu.

KAYNAKLAR

- 1- Al-Riyami BM, Al-Rawas OA, Al-Riyami AA, Jasim LG, Mohammed AJ. A relatively high prevalence and severity of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in schoolchildren in the Sultanate of Oman. *Respirology* 2003;8:69-76.
- 2- Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EI, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MDA. Community-based study of epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-83. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:888-94.
- 3- Ring J, Krammer U, Schafer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol* 2001;13:701-8.
- 4- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- 5- Ninan TK, Russel G. Respiratory symptoms and atopy in Abendeen schoolchildren: evidence from surveys 25 years apart. *BMJ* 1992;304:873-5.
- 6- von Mutius E, Nicolai T. Familial aggregation of asthma in a South Bavarian population. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1266-72.
- 7- Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39:1185-203.
- 8- Brunekreef B, Groot B, Hock G. Pets, allergy and respiratory symptoms in children. *Int J Epidemiol* 1992;21:338-42.
- 9- von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 1993;123:223-9.
- 10- Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Enunlu T, Demir AU, Coplu L, Sahin AA, Artvinli M. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:261-5.
- 11- Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Karakoca Y, et al. Prevalence of childhood asthma and allergic diseases in Ankara, Turkey. *Allergy* 1994;49:485-8.
- 12- Ones U, Sapan N, Somer A, Disci R, Salman N, Guler N, et al. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Allergy* 1997;52:570-5.
- 13- Kucukoduk S, Aydin M, Cetinkaya F, Dinc H, Gurses N, Saraclar Y. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey. *Turk J Pediatr* 1996;38:149-53.
- 14- Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997;27:262-9.
- 15- Unlu M, Orman A, Dogan N. The prevalence of asthma among secondary school students in Afyon, Turkey. *Asian Pasific J Allergy Immunol* 2002;20:1-6.
- 16- Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001;43:1-11.
- 17- Bayram İ, Kendirli SG, Altıntaş DU, Yılmaz M, Karakoç GB. Adana ve Payas'ta (Hatay) egzema prevalansı ve etkileyen faktörler. *Göztepe Tıp Dergisi* 2003;18:225-30.
- 18- Bayram İ, Kendirli SG, Altıntaş DU, Yılmaz M, Karakoç GB. Adana Ve Payas (Hatay)'ta allerjik rinit prevalansı ve etkileyen risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Allerji-Astım Dergisi* 2003;5:16-24.
- 19- Demirel F, Ermiş B, Tomaç N, Acun C. Zonguldak'taki astımlı çocuklarda ev içi risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Allerji-Astım Dergisi* 2002;4:115-8.
- 20- Bayram İ, Kendirli SG, Altıntaş DU, Yılmaz M, Alpaslan N, Karakoç GB ve ark. Hatay'ın Payas kasabesindeki okul çağındaki çocuklarda allerjik hastalıkların prevalansı ve astımı etkileyen faktörler. *Türkiye Klinikleri Allerji-Astım Dergisi* 2001;3:56-65.
- 21- Luyt DK, Burton PR, Simpson H. Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough in preschool children in Leicestershire. *BMJ* 1993;306:1386-90.
- 22- Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJP, Dantas V, et al. Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. *Allergy Project . PROAL. J Pediatr (Rio J)* 2004;80:203-10 (Portuguese).
- 23- Kabesh M, Schaal W, Nicolai T, von Mutius E. Lower prevalence of asthma and atopy in Turkish children living in Germany. *Eur Respir J* 1999;13:577-82.