

بررسی تأثیر نگهداری سگ و گربه در ابتلا به توکسوکاریازیس

اسماعیل فلاح¹، محمود محامی اسکوئی¹، عبدالرسول صفاییان²، نسرين میرصمدی³، فاطمه حمزوی⁴، لیلیا محامی اسکوئی¹

1- گروه انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

2- گروه آمار حیاتی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

3- آزمایشگاه مرکزی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

4- بیمارستان امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

یافته / دوره سیزدهم / شماره 4 / زمستان 90 / مسلسل 50

چکیده

دریافت مقاله: 90/4/30، پذیرش مقاله: 90/6/16

مقدمه: توکسوکاریازیس یک بیماری زئونوز بوده که بوسیله مهاجرت یا حضور لاروهای توکسوکارا کنیس یا توکسوکارا کتی در بافت‌ها یا اندام‌ها ایجاد می‌شود. انسان از طریق خوردن مواد غذایی آلوده به تخم انگل یا گوشت خام یا نیم پخته (میزبانان پارانتیک) حاوی لارو انگل به توکسوکاریازیس مبتلا می‌شود. این مطالعه با هدف تعیین میزان آلودگی به توکسوکارا در صاحبان سگ و گربه و مقایسه آن با میزان آلودگی در افرادی که سابقه نگهداری از این حیوانات را نداشتند، انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی 558 نفر (405 نفر بدون تماس با سگ و گربه و 153 نفر در تماس با سگ و گربه) از افراد بین 20-2 سال شهرستان تبریز در سال 1388 به روش تصادفی انتخاب و نمونه‌گیری گردیدند. نمونه‌های سرمی تهیه شده از آنان از نظر وجود آنتی بادی ضد توکسوکارا با استفاده از روش الایزا مورد بررسی قرار گرفت و داده‌ها با استفاده از آزمون آماری کای دو تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: در مجموع تعداد 162 نمونه (94 نمونه در تماس و 68 نمونه بدون تماس با سگ و گربه) دارای آنتی بادی ضد توکسوکارا بودند. از مجموع 558 فرد نمونه‌گیری شده (235 نفر مذکر و 323 نفر مؤنث) 396 نفر (70/96%) منفی و 162 نفر (29/03%) مثبت بودند. ارتباط آماری معنی‌داری بین میزان آلودگی به توکسوکارا و جنسیت وجود نداشت ($P=0/275$).

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، بخش عمده‌ای از صاحبان سگ و گربه در مواجهه با انگل بودند. آموزش صاحبان سگ و گربه و ارتقاء سطح آگاهی آنها در مورد راه‌های انتقال عفونت و بررسی آلودگی سگ و گربه و جلوگیری از آلودگی آنها توصیه می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: توکسوکاریازیس، صاحبان سگ و گربه، الایزا، تبریز.

آدرس مکاتبه: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده پزشکی، گروه انگل شناسی

پست الکترونیک: leylamahami@gmail.com

مقدمه

توکسوکاریازیس یا سندرم لاروهای مهاجر احشایی¹ بیماری است که توسط مهاجم خارج روده‌ای لارو نماتودهای حیوانی به خصوص توکسوکارا کنیس در بافت‌های انسان ایجاد می‌شود (1). سیر تکاملی این کرم ابتدا توسط وبستر² در سال 1958 و همچنین توسط اسپرنت³ در بین سال‌های 1963 - 1958 مطالعه گردید. کرم بالغ در روده باریک سگ و سگ سانانی نظیر گرگ، روباه، شغال، کفتار و کایوت زندگی می‌کند (2).

در توله سگ‌هایی که سن آنها کمتر از 5 هفته باشد لاروها می‌توانند سیکل مهاجرتی و تکاملی (مشابه آسکاریس لومبریکوئیدس در انسان) را تکمیل کنند و در روده به توکسوکاریای بالغ تبدیل گردند. در توله‌های بزرگتر یا سگ‌های بالغ، لاروها قادر به تکمیل سیر تکامل خود نیستند. آنها ممکن است مدت‌ها در بافت‌ها سرگردان شوند و عاقبت به شکل لاروهای مرحله دوم تشکیل کیست دهند (3). سیر تکاملی این انگل پیچیده و بر طبق سن میزبان ممکن است به یکی از طرق زیر انجام پذیرد:

1- آلودگی مستقیم

2- آلودگی بوسیله میزبان پاراتنیک

3- آلودگی جنینی

4- آلودگی از راه شیر مادر

5- آلودگی نادر بواسطه خوردن لارو دفع شده

تظاهرات بالینی این نوع بیماری به صورت‌های مختلف بروز می‌نماید که بستگی به تعداد تخم‌های بلعیده شده (میزان آلودگی)، محل مهاجرت لاروها در بدن، طولانی بودن زمان عفونت و نوع پاسخ سیستم دفاعی بیمار به ارگانیسم‌ها دارد (4). فرم‌های احشایی و چشمی این بیماری در سطح وسیعی از کشورهای گرمسیری و معتدل شیوع دارند (5). بیماری‌زایی انگل

در میزبان اصلی و میزبان پاراتنیک نظیر انسان متفاوت است. اولین آسیب‌های ایجاد شده در میزبان اصلی شامل تورم مخاط و خونریزی‌های زیر مخاطی روده باریک می‌باشد.

لارو این کرم می‌تواند ضایعات نسجی نظیر گره‌های ارزنی شکل در طحال سگ آلوده نیز بوجود آورد. آلودگی قبل از تولد جنین خطرناک‌ترین نوع بیماری‌زایی کرم است که اکثراً چند روز پس از تولد، مرگ عارض می‌شود. بطور کلی علائم عفونت در میزبان اصلی به شکل کم خونی، کم اشتها، خستگی مفرط، تورم روده، اسهال و گاهی یبوست می‌باشد. گاهی اوقات نیز عوارضی نظیر انسداد روده باعث مرگ توله سگها می‌گردد (6).

در ایران نیز میلیون‌ها قلاده سگ به اشکال مختلف گله، نگهبان، ولگرد و غیره وجود دارند که با دفع مدفوع خود سبب آلودگی محیط زیست و افزایش ریسک تماس افراد با تخم آلوده کننده می‌گردند. بررسی‌ها نشان می‌دهد که در St. Lucia, شیوع سرمی بسیار بالا است درصد بالایی از افراد نیز یعنی حدود 77% دارای سگ می‌باشند که مرتبط با هم می‌باشند (7). البته درصد حضور سگها در مناطق روستایی و شهری نیز متفاوت است و البته نوع حضور و تماس سگ نیز متفاوت می‌باشد و لیکن هنوز ارتباط چندان دقیقی مابین روستایی و شهری بودن و نوع تیتسر سرمی وجود ندارد، به‌طوری‌که در برخی از تحقیقات افراد شهری تیتسر سرمی بالاتری از افراد روستایی داشته‌اند (8) و در برخی برعکس این قضیه مصداق داشته است (9).

در نقاط مختلف ایران آلودگی سگها 14 تا 76 درصد گزارش شده است (10). 10 سال بعد از گزارش اولیه توکسوکاریازیس بیش از 150 مورد از بیماری به ثبت رسید و

1. Visceral Larva Migrans (VLM)

2. Webster

3. Sprent

30 دقیقه در دمای آزمایشگاه قرار داده و پس از آن با استفاده از کیت الایزا مورد بررسی قرار گرفتند و نهایتاً با استفاده از دستگاه ELISA Reader نتایج قرائت گردید. جهت تجزیه و تحلیل آماری نتایج حاصل از مطالعه، از نرم افزار SPSS و آزمون آماری کای دو استفاده گردید.

یافته‌ها:

از مجموع 558 نمونه سرمی مورد مطالعه 153 نفر صاحب سگ و گربه و 405 نفر که هیچ سگ و گربه ای نداشتند مورد بررسی قرار گرفتند (جدول شماره 1). تعداد 162 (29/03%) نمونه واجد آنتی بادی IgG ضد توکسوکارا در آزمایش الایزا بودند. از تعداد 162 نمونه (94 نمونه در تماس و 68 نمونه بدون تماس با سگ و گربه) دارای آنتی بادی ضد توکسوکارا بودند. از مجموع 558 فرد نمونه گیری شده 323 نفر مونث (57/9%) و 235 نفر مذکر (42/1%) بوده که 396 نفر (70/96%) منفی (235 نفر مونث و 161 نفر مذکر) و 162 نفر (29/03%) مثبت (88 نفر مونث و 74 نفر مذکر) بودند.

ارتباط معنی داری بین شیوع عفونت توکسوکارا در افراد در تماس و بدون تماس با سگ و گربه وجود دارد (جدول شماره 2). بررسی شیوع عفونت توکسوکارا در گروه‌های سنی مورد مطالعه عبارتند از، 117 (20/96%) نفر در گروه سنی 0-4 سال، 122 (21/86%) نفر در گروه سنی 5-9 سال، 134 (24/01%) نفر در گروه سنی 10-14 سال، 185 (33/15%) نفر در گروه سنی 15-20 سال. میانگین سنی افراد مورد مطالعه 12/07 سال است که از حداقل 2 سال تا حداکثر 20 سال متغیر می‌باشد.

در مطالعه حاضر 58 درصد از صاحبان سگ و گربه واجد آنتی بادی IgG ضد توکسوکارا بودند که 54 نفر (33/33%) مؤنث و 40 نفر (24/69%) مذکر مبتلا به عفونت بودند. ارتباط معنی داری بین میزان شیوع عفونت توکسوکارا در گروه مذکر و مؤنث نبود (جدول شماره 3).

تاکنون بیش از 1900 مورد دیگر از 48 کشور جهان گزارش شده است (6،11،12). با توجه به افزایش روز افزون تمایل نگهداری حیوانات دست آموز در منزل و اینکه سگ و گربه به عنوان میزبان نهایی این انگل می باشند احتمال ابتلا به این انگل باعث عمده نگرانی افرادی شده که در منزل خود اقدام به نگهداری این حیوانات می نمایند. بنابراین آگاهی از وضعیت ایمنی صاحبان این حیوانات که یکی از مهمترین گروههای در معرض خطر به شمار می روند در مقابل توکسوکارا می تواند اطلاعات سودمندی در اختیار این افراد و مسئولین بهداشتی جامعه قرار دهد. این مطالعه با هدف تعیین میزان آلودگی به توکسوکارا در صاحبان سگ و گربه و مقایسه آن با میزان آلودگی در افرادی که سابقه نگهداری از این حیوانات را نداشتند، انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی 558 نفر از افراد 20-2 سال، از هشت منطقه شهرداری تبریز به روش تصادفی متناسب با حجم مناطق شهری و حجم سنی افراد در آن مناطق انتخاب و از مراکز بهداشتی-درمانی شهرستان تبریز نمونه گیری گردیدند. براین اساس 153 نفر از افراد صاحبان سگ و گربه و 405 نفر که هیچ سابقه نگهداری سگ و گربه نداشتند مورد بررسی قرار گرفتند. پس از توجیه در مورد انگل و مخاطرات ناشی از آن و کسب موافقت شرکت آنان در مطالعه، اقدام به مصاحبه و تکمیل پرسشنامه‌ای مشتمل بر مشخصات دموگرافیک نموده و سپس مراحل جداسازی، جمع‌آوری و انتقال نمونه‌های سرمی به آزمایشگاه دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام پذیرفت.

نمونه‌ها تا هنگام انجام آزمایش در فریزر 20- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردیدند سپس آزمایش‌ها به روش الایزا انجام گرفت. به این ترتیب که ابتدا نمونه‌های سرمی به مدت

است (6). در مورد بررسی شیوع سرولوژیکی عفونت نیز تحقیقات چندی صورت گرفته است که عبارتند از: در اتریش در زنان حامله شیوع عفونت 1/38% تعیین شده است.

در کلمبیا شیوعی معادل 47/5% در تمام سنین مشاهده شده است و در سنین 4-11 ساله شیوعی معادل 12/5% بوده است. در سوئد در بالغین جوان شیوع معادل 7% بوده است. در هلند در افراد سنین 3-6 ساله آلودگی حدود 14/3% تخمین زده شده است. در سالامانکلی اسپانیا شیوع حدود 7% بوده است (13). در کارولینای شمالی در آمریکا شیوع معادل 23/1% داشته است (14). در اردن در افراد سن 5-24 ساله حدود 10/9% عفونت تخمین زده شده است (15).

در سنت لوسیای اسپانیا نیز شیوع حدود 86% تعیین گردیده است. در ایرلند نیز شیوع معادل 31% دیده شده است. طبق بررسی های انجام شده در کشور ما نیز آمارهای متفاوتی گزارش شده است. در بررسی که در شیراز و در کودکان دبستانی صورت گرفته است در میان 519 کودک در سنین ما بین 6-13 سال شیوعی معادل 25/6% مشاهده گردیده است (8).

بر اساس مطالعه‌ای که در سال 1381 بر روی کودکان زیر 10 سال شهرستان همدان صورت گرفته، شیوع بیماری 5/3 درصد گزارش شده است (16). همین طور در بررسی دیگری که بر روی کودکان 2-12 سال در منطقه ماهیدشت استان کرمانشاه انجام گرفته شیوع سرمی 8/48 درصد گزارش شده است (17). موارد ثابت شده و گزارش شده سندرم مهاجرت نوزاد احشایی نیز بسیار نادر است از جمله این گزارشات می‌توان به سندرم مهاجرت نوزاد احشایی در پسر بچه‌ای 6/5 ساله اهل بابل (18) و پسر بچه‌ای 5 ساله اهل رامسر (19) اشاره نمود.

در تحقیق حاضر بین جنس میزبان و حضور آنتی‌بادی ضد توکسوکارا تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید (P=0/275). میزان آلودگی به توکسوکارا در جنس مذکر 74 نفر (45/7%) و

جدول شماره 1- فراوانی نگهداری سگ و گربه در بین افراد مورد مطالعه

تعداد	درصد	درصد معتبر	درصد تجمعی	
405	72/58	72/58	72/58	عدم نگهداری
153	27/42	27/42	100	نگهداری
558	100	100	100	کل

جدول شماره 2- فراوانی نگهداری سگ و گربه در افراد دارای آنتی بادی مثبت و منفی توکسوکارا

تعداد	آنتی بادی		درصد	
	+	-		
337	68	405	72/58%	عدم نگهداری سگ و گربه
59	94	153	27/42%	نگهداری
396	162	558	100%	کل
100%	100%	100%		

جدول شماره 3- فراوانی افراد مورد مطالعه بر اساس منطقه مورد سکونت، جنس و میانگین سنی

مناطق شهرداری	تعداد	میانگین سنی		جنس
		مؤنث	مذکر	
1	28	7/6	17	11
2	26	9/7	14	12
3	39	10/5	26	13
4	36	11	24	12
5	10	9	3	7
6	3	9/3	1	2
7	7	9/8	4	3
8	4	7/5	3	1
کل	153	9/3	92	61

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه 29/03 درصد از افراد واجد آنتی بادی IgG ضد توکسوکارا بودند. مطالعات انجام شده در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه آمارهای متفاوتی از آلودگی با این انگل را نشان می‌دهد بدین ترتیب که در انسان تاکنون 17 مورد آلودگی به فرم بالغ توکسوکارا کانیس گزارش شده

مستقیم با احتمال آلودگی سگ ها و گربه ها، صاحبان آنها نیز در معرض ابتلا قرار می‌گیرند. میزان آلودگی خود سگ و گربه نیز دارای اهمیت است، در بررسی های انجام شده در شهر تهران آلودگی سرمی گربه‌ها 1/9 درصد بوده که از گربه‌های اهلی اطراف تهران نیز توکسوکارا گزارش شده است.

سگ‌های خانگی آزمایش شده 19/2 درصد (22) و از سگ‌های ولگرد و سگ‌های گله اطراف تهران به ترتیب 33 % و 46 % بر اساس آزمایش مدفوع مبتلا به توکسوکارا کانیس بوده‌اند (23). به‌طور کلی سگ و گربه به عنوان عامل مهم انتشار عفونت در طبیعت نقش مهمی دارند، ولی در مورد سگ و گربه خانگی از آنجایی که تغذیه آنها تقریباً کنترل شده است و اغلب از غذای پخته استفاده می‌کنند و مدفوع آنها عموماً به صورت روزانه از منزل خارج می‌شود که زمان لازم برای جنین‌دار شدن تخم‌های دفع شده فراهم نمی‌شود به احتمال زیاد این حیوانات نمی‌توانند به عنوان یک منبع بالقوه عفونت برای صاحبان خود محسوب گردند. با توجه به نتایج این مطالعه و اهمیت عفونت توکسوکارا، آموزش صاحبان سگ و گربه و ارتقاء سطح آگاهی آنها در مورد راه‌های انتقال عفونت و بررسی آلودگی سگ و گربه‌های خانگی و جلوگیری از آلودگی آنها توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مساعدت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز در تصویب و اجرای این طرح قدردانی می‌گردد. همچنین از همکاری صمیمانه کمیته تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی تبریز سپاسگزاریم.

در جنس مؤنث 88 نفر (54/3%) بوده که با یافته‌های حاصل از مطالعات سایر محققین مطابقت دارد. در مطالعه انجام شده در شیراز و ماهیدشت نیز ارتباط معنی‌داری بین شیوع توکسوکاریازیس و جنسیت مشاهده نگردیده است (17.8). میزان شیوع بر اساس شرایط اقلیمی و عادات فرهنگی متفاوت می‌باشد.

از 153 (27/42%) نمونه سرمی افراد مورد مطالعه که سابقه نگهداری سگ و گربه داشتند، 94 نمونه (58%) پادتن ضد توکسوکارا را در آزمون الایزا نشان دادند در حالی که از 405 نمونه گروه دوم (72/58%) که سابقه نگهداری سگ و گربه را نداشتند، 68 نمونه (42%) دارای پادتن ضد انگل بودند. ارتباط آماری معنی‌داری بین میزان آلودگی به بیماری توکسوکاریازیس و سابقه نگهداری سگ و گربه وجود دارد. در بررسی انجام شده در ترینیدا نیز بین توکسوکاریازیس و نگهداری سگ ارتباط معنی‌داری گزارش شده است (20).

در مطالعه انجام شده در بین کودکان سریلانکا، نگهداری و تماس با سگ و گربه خصوصاً توله‌های آنها به عنوان ریسک فاکتور قابل توجه برای توکسوکاریازیس ذکر شده است (21). این نشان می‌دهد که با نگهداری سگ و گربه امکان ابتلا به بیماری توکسوکاریازیس افزایش می‌یابد. اگر چه سگ و گربه به عنوان میزبان نهایی انگل بوده و نقش قطعی در همه‌گیرشناسی دارد، اما مصرف گوشت حیواناتی مثل گاو و گوسفند و پرندگان آلوده به صورت خام یا نیم‌پز همچنین سبزیجات آلوده به تخم انگل عامل مهمی در ابتلا انسان به توکسوکارا می‌باشد.

البته باید توجه داشت که تماس یا نگهداری سگ و گربه مستقیماً باعث آلودگی نمی‌شود و شرایط نگهداری سگ و گربه شامل رژیم غذایی، جایگاه نگهداری و شرایط دفع مدفوع را نیز باید در نظر گرفت، که از آن جمله می‌توان به مصرف غذای خشک و کنسرو شده یا خام اشاره کرد که به صورت غیر

References

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. Clinical Parasitology, 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984; pp: 320-28
2. Sprent, JFA .Observation on the development of *Toxocara canis* (Werner 1782) in the dog. *J Parasitol* .1958; 48: 184-209
3. Saebi E. [Parasitic diseases in Iran. Vol.2, 2st ed. Tehran: Aeig Pub. 2009; p: 250] (In Persian)
4. Boschetti A, Kasznica J. Visceral larva migrans induced eosinophilic cardiac pseudotumour: a cause of sudden death in a child. *J Forensic Sci*. 1995; 40: 1097-99
5. Stewart JM, Cubillan LD, Cunningham ET Jr. Prevalence, clinical features, and causes of vision loss among patients with ocular toxocariasis. *Retina*. 2005; 25(8):1005-13
6. Eslami A. [Veterinary Helminthology, Vol. III, Nematoda and Acanthocephala. Tehran Uni Pub. 1997; p: 133- 145] (In Persian)
7. Bundy DAP, Thompson DE, Robertson B.D, Cooper ES. Age-relationships of *Toxocara canis* seropositivity and geohelminth infection prevalence in two communities in st.Lucia, West Indies. *J Trop Med Parasitol*. 1987; 38:309-12
8. Sadjjadi SM. Seroprevalence of *Toxocara* infection in School children in Shiraz, Southern Iran. *J Trop Pediat*. 2000; 6: 327-300
9. Cox DM, Holland CV. Relationship between three intensity. *Top Med Parasitol*. 2001; 38(4):309-12
10. Fallah M. *Toxocara canis*: infection of stray dogs and visceral larva migrans risk in Hamedan. *J Hamedan Uni Med Sci*.1995, 2(2):18–22 (in Persian)
11. SD, Taddei JA, Menezes JJ, Novo NF, Silva EO, Cristovao HL, et al. Clinical - epidemiological study of toxocariasis in a pediatric population. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81(2):126-32
12. Fan CK, Liao CW, Kao TC, Li MH, Du WY, Su KE. Sero-epidemiology of *Toxocara canis* infection among aboriginal school children in the mountainous areas of north- eastern Taiwan. *Ann Trop Med Parasitol*. 2005; 99(6): 593-600
13. Covde- Garcia L, Muro- Alvarez A, Simon- Martin F. Epidemiological studies on toxocarasis and visceral larva migrans in a zone of western Spain. *Ann Trop Med Parasitol*. 1989; 83 (6): 615-20
14. Worley G, Green IA, Frothingham T E. *Toxocara canis* infection: clinical and epidemiological associations with seropositivity in kindergarten children. *J. Infect. Dis*. 1984; 149: 591-597
15. Abo-shehada MN, Sharif L, el-Sukhon SN, Abuharfeil N, Atmeh RF. Seroprevalence of *Toxocara canis* antibodies in humans in northern Jordan. *J Helminthol*. 1992; 66(1): 75-8

16. Fallah M. Toxocariasis seroprevalence in children under 10 years of Hamedan city in 1381, J Zanja Uni Med Sci. 2005; 13: 44- 50 (In Persian)
17. Akhlaghi L, Ourmazdi H, Sarafnia A, Vaziri S, Jadidian K, Leghahi Z. An investigation on the toxocariasis seroprevalance in children (2-12 years old) from mahidasht area of Kermanshah province (2003-2004). RJMS. 2006; 13(52): 41-48 (In Persian)
18. Jamalian R. VLM and a case report in Iran. J Iranian Med Council. 1976; 10: 36-9 (In Persian)
19. Kabiri M, Shariat Sh, Mirid P, Behravan N. Reported a case of visceral larva migrans. J of Med Uni of Iran. 1981; 7: 136-40 (In Persian)
20. Baboolal S, Rawlins SC. Seroprevalence of toxocariasis in school children in Trinidad. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002 ; 96:139-43
21. Iddawela DR, Kumara siri PV, de Wijesundera Ms. A seroepidemiological study of Toxocariasis is and risk factors for infection in children in srilanka. Southeast Asian J Trop Med public Health. 2003; 34(1): 7-15
22. Mirzayan S, Eslami A, Anwar M, Sajor M. Gastrointestinal parasite of dog in Iran. Trop Anm Health Prod. 1972; 4: 35-60
23. A, Moheballi M. Parasitism of ownership dogs and public health implications in Iran. Bull Soc Pathol Exot. 1988; 81:94-9