



Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen üst solunum yolu patolojilerinin incelenmesi

Investigation of upper respiratory tract pathologies in neonatal intensive care unit

Murat Konak,¹ Ömer Erdur,² Muhammed Yaşar Kılıncı,¹ Hanifi Soylu¹

¹Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Konya, Turkey

²Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Turkey

Özet

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde solunum yolu hastalıklarına çok sık rastlanır ancak bunların çoğunluğu alt solunum yolu patolojileri olan respiratuvar distres sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi ve mekonyum aspirasyon sendromu gibi patolojilerdir. Neonatoloji biliminde izlenen gelişmeler sonrasında daha fazla bebeğin yaşatılması ve daha uzun süre solunum desteği alması bu bebeklerde olası üst solunum yolu patolojilerine yol açmaktadır. Ayrıca akraba evliliklerinin hala çok sık olduğu ülkemizde konjenital anomali sık görülmesi nedeniyle de bir çok üst solunum yoluna ait konjenital patoloji görülmektedir. Biz bu çalışmada konjenital ve akkiz nedenlerle takip edilen üst solunum yolu patolojilerini sunmak ve bazen gözden kaçan bu tehlikeli hastalıkların farkındalığını arttırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma da 2016–2019 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: Bu dönemde yaklaşık 1800 bebek takip edilmişti. Bu bebeklerden 340'ına üst solunum yolu patolojisi ön tanısıyla Kulak Burun Boğaz hastalıkları konsültasyonu istendi. Yapılan değerlendirme sonucunda 6 olguda koanal atrezi, 20 olguda vokal kord paralizisi, 2 olguda subglottik stenoz, 14 olguda laringomalazi tespit edildi.

Sonuç: YYBÜ'lerinde yaşanan gelişmeler ışığında daha fazla prematüre bebek yaşamakta ve ağır hasta konjenital anomalili özellikle konjenital kalp hastalığı olan bebeklere sık cerrahi işlem uygulanmaktadır. Bu durumların sonucunda hastaların izleminde ya da post operatif dönemde üst solunum yolu patolojisi olabileceği öngörülerek KBB konsültasyonu istenmesi ve gerekli durumlarda patolojinin tedavisi ya da trakeostomi açısından değerlendirilmesi hastaların uzun dönem prognozuna katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Koanal atrezi, laringomalazi; subglottik stenoz; üst solunum yolu patolojisi; vokal kord paralizisi.

Abstract

Introduction: Respiratory diseases are very common in neonatal intensive care units, but most of them are respiratory distress syndrome with lower respiratory pathologies, transient tachypnea of newborn and meconium aspiration syndrome. Following the advances in neonatology science, the survival of more babies and taking respiratory support for a longer period of time leads to possible upper respiratory tract pathologies in these babies. In addition, congenital anomalies are common in our country, where consanguineous marriages are still very common. In this study, we aimed to present the upper respiratory tract pathologies followed by congenital and acquired causes and to raise awareness of these dangerous diseases which are sometimes overlooked.

Methods: In this study, files of patients hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Selçuk University Medical Faculty between 2016–2019 were reviewed retrospectively.

Results: During this period, approximately 1800 babies were followed. 340 of these infants were asked to consult from Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery with a preliminary diagnosis of upper respiratory tract pathology. Coanal atresia in 6 cases, vocal cord paralysis in 20 cases, subglottic stenosis in 2 cases and laryngomalacia in 14 cases were detected.

Discussion and Conclusion: In the light of the developments in NICUs, more premature babies live and infants with severe congenital anomalies, especially congenital heart disease, are frequently undergone surgical procedures. As a result of these conditions, it is thought that upper respiratory tract pathology should be considered in the follow-up of the patients or in the post-operative period.

Keywords: Coanal atresia; laryngomalacia; subglottic stenosis; upper respiratory tract pathology; vocal cord paralysis.

Corresponding (İletişim): Murat Konak, Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Konya, Turkey

E-mail (E-posta): drmkonak@hotmail.com

Received (Geliş Tarihi): 19.08.2019 **Accepted (Kabul Tarihi):** 11.09.2019



Konjenital koanal atrezi; bukkonazal membranın intrauterin kaybolmamasından kaynaklanan gelişimsel bir anomalidir.^[1,2] Görülme sıklığı 10000 canlı doğumda 2–4'tür. Olguların yaklaşık yarısında ilave baş ve boyun anomalileri bulunur.^[3] Klinik olarak özellikle bilateral olduğunda doğumdan hemen sonra ortaya çıkan ve emme ile daha da artan, çocuk ağladığında ağızdan solunum devreye girerek azalan solunum sıkıntısı ve siyanoz mevcuttur. Atrezi bilateral, unilateral, kemik, membranöz ya da miks (kemik ve membranöz) tipte olabilir. Yenidoğanlar zorunlu burun solunumu yaptıkları için özellikle bilateral olduğunda önemli bir pediatrik acildir.^[1]

Konjenital vokal kord paralizi (VKP); ikinci en sıklıkta izlenen (yaklaşık %10) konjenital larinks anomalisi ve stridor sebebidir. Tek ya da çift taraflı olabilir. Genelde tek taraflı paralizinin sebebi periferik, çift taraflı paralizinin sebebi santral orjinlidir.^[4] %50'ye yakını idiopatikdir. Arnold Chiari malformasyonları, hidrosefali, neonatal hipotoni, miyastenia Gravis, doğum travması, kardiak anomaliler ve toraksın açılması gereken cerrahi girişimlerde postoperatif dönemde rekürren larengeal sinirin hasarına bağlı görülebilir. En sık semptom stridor, İneffektif öksürük, aspirasyon, rekürren pnömoni, beslenme bozuklukları görülür. Bilateral paralizide ses ve ağlama normal olabilir ancak unilateral paralizide ses kısıklığı, disfoni siktir. Bilateral tutulum cerrahi müdahale gerektirir. Hastaların %50'sinde trakeotomi gerekir. Unilateral tutulumda genellikle takip yeterlidir.^[5]

Laringomalazi: En sık rastlanan konjenital larinks anomalisidir (%75). Larinksin embriyolojik olarak immatür kalması sonucu oluşur. Erkek çocuklarda daha siktir. Doğumdan hemen sonra veya bazen 2–3 hafta sonra stridor ortaya çıkar. Siyanoz yoktur, varsa eşlik eden başka konjenital anomaliler akla gelmelidir (%10 olguda başka anomaliler vardır). Teşhis fleksibl laringoskopi ile konulur.^[4]

Konjenital subglottik stenoz: Larinksin üçüncü sıklıkta izlenen konjenital anomalisidir. Embriyolojik gelişim sırasında laringeal rekanalizasyonun yetersiz olması yol açar. Solunum sıkıntısı ve inspiratuvar stridor ile karakterize bir hastalıktır. Teşhis larinksin direkt muayenesi ile konur. Endotrakeal entübasyon ya da akkiz stenozuza yol açabilecek bir sebep bulunamazsa konjenital kabul edilir. Konjenital subglottik stenoz edinsel olana göre genellikle daha iyi seyirlidir. Hastaların yalnızca yarısında (şiddetli stenozlar) trakeotomi gerekir. 3–4 yaşına kadar periyodik takibi sonrasında dekanulasyon yapılabilir.^[4]

Biz çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde karşılaşılabilen ve bazen sık karşılaşılmadığı için tanısı gecikebilen üst solunum yolu patolojilerinin özelliklerini vurgulamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma 2016–2019 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yatarak takip edilen hastalarda yatışında ya da takibinde tespit edilen üst solunum yolu patolojisi olan hastaların özelliklerini incelemek amacıyla dosyalarının retros-

pektif olarak taranması ile yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, yatış tanıları, takiplerinde tespit edilen patolojiler, eşlik eden anomalileri ve yapılan tedavilerin özellikleri belirlendi. Hastaların üst solunum yolu patolojileri KBB tarafından direkt muayene ve pediatrik fiberoptik nazofaringolarinoskopi ile değerlendirilme sonucunda tespit edildi.

Bulgular

Hastaların incelendiği 3 yıllık periyotta YBÜ'e yaklaşık 1800 hasta yatışı oldu. Bu olguların %63'ü 37 hafta altında doğan preterm bebeklerdi. Bu süre zarfında üst solunum yolu patolojisi şüphesi nedeniyle KBB konsültasyonu istenen 340 olgu mevcuttu. Yapılan değerlendirme sonucunda 6 olguda koanal atrezi, 20 olguda vokal kord paralizi, 2 olguda subglottik stenoz, 14 olguda laringomalazi tespit edildi. Toplam üst solunum yolu patolojisi yılda tüm yenidoğan yatışlarının %1'i olarak tespit edilmiştir.

Koanal atrezi olgularının 2'si tek taraflı, 4'ü bilateral atrezi idi ve cinsiyet açısından fark yoktu (E/K oranı 1 idi). Olguların tek taraflı atrezisi olan hastalardan biri Apert sendromu ve diğeri trizomi 18 tanısına sahipti. Bilateral koanal atreziye sahip olan olguların incelemesinde; 2 olguda izole koanal atrezi, birer olguya ise ensefalosel ve kompleks kardiak hastalık eşlik ediyordu. Olguların Charge sendromu açısından taranmasında destekleyici bulgu elde edilmedi.

Vokal kord paralizi olan olguların değerlendirilmesinde; 2 olguda bilateral paralizi mevcuttu ve bu hastalar multiple konjenital anomaliye sahip hastalardı ve takipleri esnasında kaybedildi. Tek taraflı paralizi olan hastaların tamamında lezyon sol vokal kordda idi ve tüm hastalar postoperatif cerrahi hastalardı. Bir hasta özefagus atrezisi operasyonu sonrasında 19 olgu ise kardiak cerrahi sonrasında tespit edildi. Klinik olarak kötü ve entübe olan bu hastaların preoperatif dönem değerlendirilmesi yapılamadı. 3 olgu prematüre olup 25 patent duktus arteriozus operasyonu sonrasında, geri kalan olgular ise sağ ve sol ventrikül çıkış yolu patolojisi olanlar ile pulmoner aşırı kanlanmaya neden olan kalp hastalığına sahip hastalardı. Aort koarktasyonu cerrahisi yapılan 36 hastanın 6'sında (%16,6), pulmoner bantlama yapılan 9 hastanın 3'ünde (%33,3) ve modifiye Blalock Taussing şantı yapılan 16 hastanın 8'inde (%50) sol vokal kord paralizi saptandı. Şant yapılan olgulardan 4'ü operasyon sonrasında extübe edilemeyip post operatif dönemde kaybedildiği için paralizi açısından değerlendirilemedi. Vokal kord paralizi olan hastaların KBB tarafından değerlendirilmesinde müdahale gereksimi olmadığı belirtildi ve takip edildi. Paralizi olan hastaların postoperatif dönemde ekstübasyon açısından değerlendirildiğinde ekstübasyon başarısızlığı, paralizi olmayanlara göre daha fazlaydı. Kardiak cerrahi sonrası VKP olan ile olmayan hastaların extübe edildikten sonra noninvaziv solunum desteği (CPAP) gereksinimi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Ancak VKP'ye sahip hastaların CPAP takiplerinde daha fazla aspirasyon gereksinimi olduğu tespit edildi. Yine aynı hastaların tam enteral beslenemeye geçiş süresi daha uzun sürmekteydi

(Tablo 1). Postoperatif dönemde VKP tespit edilen hastaların aspirasyon pnomonisi açısından değerlendirilmesinde paralizisi olan hastalarda daha sık gözlemlendiği görüldü.

Laringomalazisi olan 14 olgunun sadece ikisinin ağır olduğu tespit edildi ve solunum ve beslenme problemi yaşayan bir hastaya trakeostomi açıldı diğer hastaya ise arytenoid enjeksiyonu yapıldı. Olguların 10'u erkek 4'ü kız olarak tespit edildi. Eşlik eden ek anomalisi olmayan diğer laringomalazili hastalar takibe alındı.

Subglottik stenoz tespit edilen olguların ikisinde prematürite nedeniyle uzun süre mekanik ventilasyon desteği alan hastalardı. Mevcut bronkopulmoner displazi durumu kliniği daha belirgin solunum sıkıntısına neden olmaktadır ve akciğer parankimi düzelince dispne olmadan stridor ile takip edildi.

Tartışma

Toplam üst solunum yolu patolojisi yılda tüm yenidoğan yatışlarının %1'i olarak tespit edilmiştir. Bu oran yenidoğan cerrahisi uygulanmayan (özellikle kardiyovasküler cerrahi) merkezlerde daha düşük tespit edilebilir.

Koanal atrezi bazı kaynaklarda kızlarda daha sık olarak belirtilse de genel olarak cinsiyet baskınlığı izlenmez^[6] ve bilateral ile unilateral atrezi sıklığı eşit olarak vurgulanır. Ancak birçok uniletaral atrezi vakasının geç dönemde tanı konulduğu için sıklığın kesin olmadığı kabul edilir. Bizim çalışmamızda kız ve erkek eşit sayıda tespit edildi ancak bilateral olgular daha sık idi. Koanal atrezi olgularının %50 oranında konjenita anomalilere eşlik ettiği bildirilmiştir.^[6,7] bizim olgularımızda tespit edilen konjenital anomali sıklığı %66 olarak bulundu.

Konjenital stridorun %60 oranında en sık nedeni laringomalazi iken, 2. sıklıkta VKP ve daha az sıklıkta subglottik stenoz, trakeal hipoplazi ile trakeal web görüldüğü bilinmektedir.^[8,9] Yenidoğan döneminde VKP genellikle fiziksel doğum travması ile birlikte sıklıkla tek taraflı görülür. İki taraflı vokal kord paralizisi özellikle santral sinir sistemi anomalilerine eşlik edebilir.^[8,10] İdiopatik konjenital bilateral VKP ise yenidoğan döneminde stridorun en sık görülen ikinci nedeni olan vokal kord paralizileri içerisinde yer alır. Hastalığın görülme sıklığı bir milyonda 0,75 olarak tahmin edilmektedir.^[5,8,10] Bizim çalışmamızda santral sinir sistemi dahil multipl konjenital anomalisi olan iki hastada bilateral paralizisi tespit edildi. Geri kalan hastaların tamamı postoperatif cerrahi hastalarıydı ve paralizisi tek taraflı idi. Strychowsky ve ark. yaptıkları metaanaliz çalışmasında vokal kord paralizisi oranını tüm kardiyak cerrahiler açısından %9,3, Patent duktus cerrahisi açısından incelediklerinde %8,7 olarak rapor ettiler.^[11] Literatürde yapılan çalışmalarda kardiyak cerrahiler sonrasında gelişen paralizisi oranları farklılık göstermektedir. Rodney ve ark.'nın çalışmasında %22,^[12] García-Torres ve ark. ise %12,1 olarak rapor ettiler.^[13] Bizim çalışmamız da ise tüm hastalar açısından değerlendirildiğinde kardiyak cerrahi sonrasında tespit edilen VKP oranı %23 olarak bulundu. Hastalarımızın patent duktus cerrahisi sonrasında VKP açısından değerlendirilmesinde ise %12 postoperatif VKP tespit edildi. Literatürde patent duktus arteriozus cerrahisi sonrasında

Tablo 1. Vokal kord paralizisi tespit edilen hastaların özellikleri

	Vokal kord paralizisi	
	Var (n=20)	Yok (n=67)
Cinsiyet (E/K)	1.3	1.1
Doğum ağırlığı (gr)	2700 (620–3300)	2800 (750–3445)
Aspirasyon pnomonisi	9/20 (%45)	13/67 (%19.4)
Extubasyon başarısızlığı	6/20 (%30)	9/67 (%13.4)

bildirilen VKP oranı %0,7 ile 67 arasında değişmektedir.^[14–17] Kovesi ve ark. çalışmalarında 105 özefagus atrezisi olgusunda post operatif dönemde %5,7 oranında VKP tespit ettiklerini belirtirler.^[18] Bizim çalışmamızda incelenen dönemde 15 olgu özefagus atrezisi nedeniyle opere edilmişti ve sadece bir olguda VKP tespit edildi (%6) ve bu rakam literatür ile uyumlu idi. Irace ve ark. unilateral VKP olan hastalarında %57 oranında sessiz aspirasyon tespit ettiklerini belirttiler. Bu hastaların %92,9'unda disfaji vardı. Bu amaçla yapılan değerlendirmede aspirasyon tespit edilmişti.^[19] Aynı şekilde bizim hastalarımızda aspirasyon pnomonisi sıklığı VKP olan olgularda %45 iken anı hasta grubunda paralizisi olmayanlarda %19 oranında tespit edildi. VKP olan olgularda extubasyon başarısızlığının da fazla olması hastaların bu açıdan dikkatli takip edilmesini gerektirmektedir.

Laringomalazi yenidoğan döneminde en sık rastlanılan üst solunum yolu patolojisidir. Erkeklerde daha sık görülür. Bizim hastalarımızın da %71'i erkek olguları ve istatistiksel olarak anlamlı oranda bu cinsiyette daha sık tespit edildi ($p<0,05$). Sıklıkla beslenme problemleri ve büyüme geriliğine neden olan hastalıkta %10 oranında solunum sıkıntısı nedeniyle cerrahi müdahale gerektirir.^[20] Bizim çalışmamızda %14 oranında (n=2) cerrahi gerektiren hasta izlendi ve olgulardan birine trakeostomi açılırken diğerine arytenoid enjeksiyonu yapıldı ve şikayetlerinin gerilediği görüldü.

Subglottik stenoz yenidoğan bakımındaki ilerlemeler doğrultusunda daha fazla küçük prematüre bebeklerin yaşatılması sonucunda nispeten sık görülen bir larenks patolojidir. Stenozun değerlendirilmesinde Myer-Cotton skalası kullanılır. Buna göre grade 1 <%50 lümen obstiksiyonu, grade 4 ise total lümen obstiksiyonu olarak sınıflandırılır. Grade 1–2 stenoz vakaları genellikle operasyona gerek kalmadan takip edilebilir.^[21,22] Bizim iki olgumuz da stenoz derecesi sırasıyla %35, %45 oranında tespit edildi ve cerrahi müdahale düşünülmedi.

Sonuç olarak yenidoğan ünitelerinde daha fazla küçük prematüre bebek ve postoperatif hasta takip edildiği günümüzde bu hastalarla ilgili yoğun bakım süreçlerinde ciddi problemler ve komplikasyon ihtimali de artmaktadır. Bu komplikasyonlardan biri olan üst solunum yolu patolojileri hastaların yoğun bakım sürecini etkilemekte ve akılda tutulmadığı durumlarda hayati tehlikelere neden olabilmektedir. Çalışmamız yenidoğan ünitelerinde yatan olguların çoğunluğunun alt solunum yolu hastalıkları nedeniyle takip edilirken üst solunum yolu patolojilerinin akılda tutulması gerekliliğini vurgulamaktadır.

Ancak bu hastalıkların gerçek insidans, şiddeti ve yönetiminin belirlenmesi amacıyla daha fazla ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Ekşioğlu AS, Çınar HG, Şenel S. Konjenital Koanal Atrezide Bilgisayarlı Tomografi Bulguları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2013;7(4), 183-187.
- Petkovska L, Petkovska I, Ramadan S, Aslam MO. CT evaluation of congenital choanal atresia: Our experience and review of the literature. *Australas Radiol* 2007;51:236-9.
- Ovalı F, Solunum sistemi anomalileri. In: Tunçer M, Özek E (eds) *Neonatolojinin temel ilkeleri ve acilleri*, 1.baskı, Günes Tıp Kitabevi, Ankara 2007:202-5.
- Bakır, S. (2015). KBB notları. Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık.
- Bülbül A, Taşdemir M, Okan F, ark. Yenidoğan döneminde idiopatik konjenital bilateral vokal kord paralizi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni* 2008;42(4), 1-4.
- Slovis TL, Egli DF. Congenital anomalies and acquired lesions. In: Jerald P Kuhn; Thomas L. Slovis, Jack O. Haller, (editors). *Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging, Volume 1*. 10th ed. USA: Elsevier 2004;22-28.
- Rejjal A, Alaiyan S, Coates R, Abuzeid M. The prevalence and spectrum of brain abnormalities in congenital choanal atresia. *Neuropediatrics* 1994;25:85-8.
- Berkowitz RG. Natural history of tracheostomy-dependent idiopathic congenital bilateral vocal fold paralysis 2007;136:649-652.
- Daniel SJ. The upper airway: congenital malformations. *Paediatr Respir Rev* 2006;7: 260-263.
- Miyamoto RC, Parikh SR, Gellad W, Licameli GR. Bilateral congenital vocal cord paralysis: a 16-year institutional review 2005;133: 241-245.
- Strychowsky JE, Rukholm G, Gupta MK, Reid D. Unilateral vocal fold paralysis after congenital cardiothoracic surgery: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(6), e1708-e1723.
- Rodney JP, Thompson JL, Anderson MP, Burkhart HM. Neonatal vocal fold motion impairment after complex aortic arch reconstruction: What should parents expect after diagnosis?. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2019;120, 40-43.
- García-Torres E, Antón-Pacheco JL, Luna-Paredes M, et al. Vocal cord paralysis after cardiovascular surgery in children: incidence, risk factors and diagnostic options. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2019.
- Mandhan P, Brown S, Kukkady A, Samarakkody U. Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants. *Congenit. Heart Dis.* 2009; 4: 34-7.
- Pereira KD, Webb BD, Blakely ML, Cox CS Jr, Lally KP. Sequelae of recurrent laryngeal nerve injury after patent ductus arteriosus ligation. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2006;70:1609-12.
- Rukholm G, Farrokhyar F, Reid D. Vocal cord paralysis post patent ductus arteriosus ligation surgery: Risks and co-morbidities. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2012;76:1637-41.
- Clement WA, El-Hakim H, Phillipos EZ, Cote JJ. Unilateral vocal cord paralysis following patent ductus arteriosus ligation in extremely low-birthweight infants. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008;134:28-33.
- Kovesi T, Porcaro F, Petreschi F, Trozzi M, Bottero S, Cutrera R. Vocal cord paralysis appears to be an acquired lesion in children with repaired esophageal atresia/tracheoesophageal fistula. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2018;112, 45-47.
- Irace AL, Dombrowski ND, Kawai K, et al. Aspiration in children with unilateral vocal fold paralysis. *The Laryngoscope* 2019;129(3), 569-573.
- Bedwell J, Zalzal G. Laryngomalacia. *Seminars in Pediatric Surgery* 2016;25(3), 119-122.
- Jefferson ND, Cohen AP, Rutter MJ. Subglottic stenosis. *Seminars in Pediatric Surgery* 2016;25(3), 138-143.
- Myer CM, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103: 319-323.