

# مقایسه یافته‌های لاپاروسکوپی زنان مبتلا به درد مزمن لگنی با یافته‌های زنان بدون درد که جهت بستن لوله‌ها لاپاروسکوپی شده‌اند (بیمارستان دکتر شریعتی ۷۵-۱۳۷۱)

دکتر اشرف جمال - متخصص زنان و زایمان - استادیار بیمارستان شریعتی

## Comparison of Laparoscopic Findings in Women with Chronic Pelvic Pain with Findings of Pain Free Women Who Were Candidate for Laparoscopic Tubal Sterilization

### ABSTRACT

The laparoscopic findings of 32 patients with chronic pelvic pain were compared with findings of 62 pain free women who were candidates for laparoscopic tubal sterilization. The most common finding, normal pelvis, was found in 50% of patients and 80.6% of controls that was statistically significant ( $P < 0.01$ ).

There was no significant difference with pelvic adhesions, polycystic ovaries, pelvic relaxation between study and comparison group.

### چکیده

یافته‌های حاصل از لاپاروسکوپی ۳۲ بیمار مبتلا به درد لگنی مزمن با یافته‌های حاصل از لاپاروسکوپی ۶۲ زن سالم بدون درد که کاندید لاپاروسکوپی جهت بستن لوله بودند، مقایسه گردید. لگن طبیعی که شایعترین یافته بود، در ۵۰٪ مبتلایان در مقایسه با ۸۰/۶ درصد گروه مقایسه دیده شد، که اختلاف معنی‌دار بود. اما اختلاف معنی‌داری بین یافته‌های چسبندگی لگنی، تخمدانهای پلی‌کیستیک و ضعف و شلی عضلات کف لگنی در دو گروه پیدا نشد.

### مقدمه

درد مزمن لگنی عبارتست از درد لگنی غیردوره‌ای، بدون علت مشخص و بدون رابطه با بیماری فعال لگنی که به مدت حداقل ۶ ماه دوام داشته باشد (۱).

این شکایت، یکی از علل شایع مراجعات بیماران به درمانگاههای زنان است، بطوری که ۱۰٪ مراجعات و ۲۰٪ لاپاروسکوپیهای تشخیصی و ۱۲٪ هیستروکتومیها، به علت این درد می‌باشد (۲).

اثرات نامطلوب آن، شامل ناتوان کردن فرد از نظر جسمی، روانی و اختلال در زندگی روزمره و ایجاد مشکلات زناشویی،

محیط نامناسب خانواده و اثرات نامطلوب روی فرزندان، کم‌کاری و از دست دادن شغل در مورد زنان شاغل و بالاخره مصرف هزینه‌های فراوان مربوط به ریشه‌یابی و درمان درد می‌باشد. در یک بررسی در آمریکا، هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم ناشی از درد مزمن لگنی بالغ بر دو بلیون دلار بوده است (۲). مشکلات مراکز درمانی کشور ما در برخورد با این مسأله زیاد است. اکثر اوقات این بیماران به درمانگاهها و مطب‌های متعددی مراجعه و آنتی‌بیوتیک و مسکنهای مختلفی در دوره‌های ناقص و یا کامل، دریافت داشته‌اند که بی‌نتیجه بوده و یا در نهایت منجر به اعمال جراحی غیرضروری و مکرر شده است که باز هم بی‌تأثیر بوده است. بنابراین، ریشه‌یابی علل این درد مزمن لگنی، می‌تواند راهگشای خوبی باشد. از آنجایی که لاپاروسکوپی آخرین قدم تشخیصی در مورد این بیماران است در این مطالعه، یافته‌های حاصل از لاپاروسکوپی زنان مبتلا به درد مزمن لگنی با یافته‌های زنان بدون درد که جهت بستن لوله توسط کلیپ‌فیلسی، لاپاروسکوپی شده‌اند مقایسه می‌شود.

### روش و مواد

کلیه مبتلایان به درد مزمن لگنی مراجعه‌کننده به درمانگاه زنان بیمارستان دکتر شریعتی از فروردین ۱۳۷۱ الی اسفند ۱۳۷۵ به

ترتیب زیر مورد ارزیابی قرار گرفتند:

ابتدا شرح حال کامل و دقیق راجع به سن، نوع، مدت، محل و زمان درد و ارتباط آن با قاعدگی، ایستادن طولانی، مقاربت، تغییر وضعیت شخص و کلیه فاکتورهای تشدید کننده و تسکین دهنده درد گرفته شد. همینطور ارتباط درد با علائم گوارشی مثل یبوست، اسهال، نفخ و دفع مکرر مشخص شد. سپس سایه، مامایی مثل نازایی، تعداد فرزندان، نوع زایمان، سابقه عمل جراحی، بستن لوله و نوع جلوگیری از حاملگی در گذشته سؤال شده در پرسشنامه‌های مخصوص درج گردید. مرحله دوم شامل معاینه فیزیکی شکم از نظر درد و حساسیت و توده‌های شکمی قابل لمس و معاینه لگنی جهت تعیین یا رد عفونت، سرویسیت و اندازه، موقعیت و تحرک رحم، حساسیت، حرکات سرویکس و درد و حساسیت در محل آدنکسها و بالاخره معاینه رکتوواژینال از نظر وجود ندولاریتی در رباطهای رحمی خاجی و اسپاسم عضلات لواتور آئی بود که در فرم مخصوص خود درج شد.

مرحله سوم شامل تستهای پاراکلینیک CBC, ESR, U/A از نظر رد عفونتهای لگنی حاد و مزمن و عفونت ادراری بود.

مرحله چهارم، استفاده از سونوگرافی از نظر وجود پاتولوژیهای موجود در رحم، لوله‌ها و تخمدانها و لگن و وجود مایع در بین بست خلفی لگن بود.

پس از کامل شدن چهار مرحله فوق، کلیه کسانی که در هر مرحله از معاینات نکته مثبتی داشتند، مثلاً مشکوک به سندرم کولون تحریک پذیر و یا عفونت ادراری و لگنی می‌شدند، از مطالعه خارج شدند. کلیه کسانی که سابقه عمل جراحی لگنی می‌دادند، از این جهت که وجود چسبندگی، مطالعه را مخدوش می‌کرد، از مطالعه خارج شدند. همینطور کسانی که تحت عمل بستن لوله قرار گرفته بودند، به علت اینکه ایسکمی ارگان، پس از عمل می‌تواند ایجاد درد مزمن کند (۱) از مطالعه کنار گذاشته شدند. همینطور کلیه زنان نازا به علت اینکه شیوع آندومتریوزیس بالایی دارند، از مطالعه خارج شدند. همینطور کلیه افرادی که در معاینه، علائم شلی رباطها و عضلات لگن مثل پرولاپس رحم و سیستوسل و رکتوسل و علائم فشاری در لگن پس از ایستادن طولانی داشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. بنابراین تعداد بیماران به ۳۲ بیمار مبتلا به درد مزمن لگنی بدون علت رسید که کاندید لاپاروسکوپی جهت بررسی لگن شدند. در لاپاروسکوپی وجود چسبندگیهای شکمی، لگنی، تحرک رحم، لوله‌ها، تخمدانها و رگن ارگانهای لگنی، موقعیت رحم، وجود ندولهای پیگمانته آندومتریوزیس، کیستهای فیزیولوژیک و

یا توده‌های پاتولوژیک، وجود واریسهای لگنی، پارگیها در لیگامان پهن و وجود مایع غیرطبیعی در بین بست خلفی، مورد توجه قرار گرفت.

سپس یافته‌های مثبت حاصل از لاپاروسکوپی بیماران با یافته‌های حاصل از لاپاروسکوپی ۶۲ خانم بدون درد که شامل همان شرایط مشابه مبتلایان بودند و جهت بستن لوله با کلیپ فیلیشی کاندید بودند، مقایسه گردید.

### نتایج

نتایج بدست آمده از مقایسه بیماران مبتلا به درد و بدون درد در جداول زیر آمده است و جهت تعیین ارتباطهای آماری از Odds Ratio و سطح اطمینان (95% CI) استفاده شده است.

جدول ۱- توزیع سنی گروههای تحت مطالعه (۷۵-۱۳۷۱)

سن (سال)	گروه با درد		گروه بدون درد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۲۰-۲۹	۲۰	۶۲/۵	۲	۳/۲
۳۰-۳۹	۱۲	۳۷/۵	۵۰	۸۰/۶
۴۰-۴۹	۳۲	۱۰۰	۶۲	۱۰۰
جمع				

همانطور که در جدول ۱ ملاحظه می‌شود بیشتر افراد در دو گروه مطالعه و مقایسه در سن ۳۰-۳۹ سالگی قرار دارند.

جدول ۲- توزیع فراوانی مطلق و نسبی یافته‌های حاصل از لاپاروسکوپی

بیماران مورد مطالعه

P value	گروه بدون درد		گروه با درد		یافته‌های لاپاروسکوپی
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
P < 0.01	۵۰	۸۰/۶	۱۶	۵۰	لگن طبیعی
NS	۶	۹/۶۷	۴	۱۲/۵	چسبندگی لگنی
NS	۴	۶/۴۵	۴	۱۲/۵	تخمدانهای بزرگ پلی‌کیستیک
NS	۴	۶/۴۵	۴	۱۲/۵	شلی عضلات لگنی و رتروورسیون رحم
			۲	۶/۲۵	آندومتریوز
			۲	۶/۲۵	پرخونی و واریس لگنی
	۶۴	۱۰۰	۳۲	۱۰۰	جمع

## جدول ۳- توزیع فراوانی مطلق و نسبی یافته لگن طبیعی در گروه‌های

مورد مطالعه (بهارستان دکتر شریعی ۷۵-۱۳۷۱)

لگن طبیعی	گروه با درد		گروه بدون درد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
بلی	۱۶	۵۰	۵۰	۸۰/۶
خیر	۱۶	۵۰	۱۲	۱۹/۴
جمع	۳۲	۱۰۰	۶۲	۱۰۰

$$OR = \frac{4/17 (1/48 - 1/89)}$$

همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، لگن طبیعی شایعترین یافته است و در گروه با درد، ۵۰ درصد در مقابل ۸۰/۶ درصد در گروه بدون درد است که اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ( $P < 0/01$ ).

به عبارت دیگر با محاسبه Odds Ratio مشاهده شد که لگن طبیعی، در افراد بدون درد ۴/۱۷ بار ( $1/48 - 1/89$ ) : فاصله اطمینان ۹۵٪) از گروه با درد بیشتر است (جدول ۳).

در مورد سایر یافته‌ها مانند چسبندگی لگنی، تخمدانهای بزرگ پلی‌کیستیک و شلی عضلات لگنی، هرچند در گروه مبتلا به درد بیشتر بوده است ولی اختلاف معنی‌دار پیدا نشد.

قابل ذکر است که یافته آندومتر یوز و پرخونی لگنی در گروه با درد هر کدام ۶/۲۵٪ بود که در گروه بدون درد هیچ موردی مشاهده نشد.

## بحث

لگن طبیعی در این مطالعه حدود ۵۰ درصد، در مطالعه Liston حدود ۷۶ درصد و در مطالعه Bahary ۳۶ درصد بوده است (۴،۳).

Rapkin در بررسی لگنی بیماران مبتلا به درد مزمن،  $\frac{1}{3}$  لگن نرمال گزارش کرد (۵). مطالعه Kreshe et al که کاملاً مشابه این مطالعه است، یافته‌های ۱۰۰ زن مبتلا به درد مزمن لگنی را با ۵۰ زن بدون درد که جهت بستن لوله لاپاروسکوپی شده بودند، مقایسه نمود و نتیجه گرفت که ۸۳٪ مبتلایان به درد، واجد لگن غیرطبیعی بودند (در قبال ۲۹٪ گروه مقایسه) بودند که یافته‌های پاتولوژیک آن تقریباً مشابه گروه مقایسه در این تحقیق که ۲۰ درصد نکته پاتولوژیک بدست آمد، می‌باشد.

علت اختلاف در یافته لگن نرمال مطالعات مختلف، به دو دلیل می‌تواند باشد: یکی به علت اختلاف نظر در بحساب آمدن بعضی موارد به عنوان آندومتر یوز است که بعداً بیشتر بحث می‌شود.

علت دوم شیوع بیشتر لگن نرمال در این مطالعه، می‌تواند به دلیل منشأ سایکوژنیک درد لگنی در زنان کشور ما باشد. روشن شده است که درد مزمن لگنی مانند سردرد مزمن و کمر درد می‌تواند تظاهر افسردگی مخفی بوده و در بعضی موارد، استفاده از داروهای ضدافسردگی مانند آمی‌تریپتیلین و ایمی‌پرامین کاملاً موفق بوده است، بطوری که پیشنهاد می‌شود در بیماران با درد مزمن، پس از رد علل پاتولوژیک توسط لاپاروسکوپی، از این داروها استفاده شود (۱۱،۱).

یافته چسبندگی لگنی در این مطالعه ۱۲/۵ درصد و در گروه کنترل ۹/۶۷٪ بوده است که اختلاف چندانی ندارند و مشابه مطالعه Rapkin (۵) است که یافته‌های حاصل از لاپاروسکوپی ۸۸ زن نازا را با ۷۰ زن مبتلا به درد مزمن لگنی مقایسه نمود و هیچ اختلافی از نظر چسبندگیها پیدا نکرد. Bahary شیوع چسبندگی را ۱۹٪ و Hershlag که معتقد است وجود چسبندگی دال بر درد نمی‌باشد، شیوع آن را ۴۸-۲۶ درصد گزارش نمود (۷). او توصیه می‌کند در نسبت دادن چسبندگی بعنوان علت درد لگنی، کاملاً باید احتیاط کرد. با اینکه چسبندگی می‌تواند سبب کشش پریوتوم و ارگانهای لگنی شود، اما لیز و از بین بردن چسبندگیها فقط در بعضی و نه همه بیماران سبب بهبودی بیمار شده است (۸). البته چسبندگی می‌تواند عامل اصلی انسداد روده پس از لاپاروتومیها و یا عامل نازایی در ۲۰-۱۵ درصد موارد باشد اما نمی‌توان آنرا صرفاً عامل درد لگنی تلقی کرد. در مطالعه اخیر بیماران سابقه عملی جراحی نداشتند و ۲ نفر از آنها سابقه استفاده از IUD داشتند که احتمالاً چسبندگی در این دو مورد به علت عفونتهای لگنی ناشی از IUD بوده ولی بدلیل تعداد کم نمونه، نمی‌توان بطور قطع اظهار نظر نمود.

تخمدانهای بزرگ حاوی کیستهای متعدد کوچک که معمولاً در بیماران با عدم تخمک‌گذاری دیده می‌شود، در این مطالعه ۱۲/۵ درصد و در گروه کنترل ۶/۴۵ درصد بود که اختلاف معنی‌داری نمی‌باشد. این تخمدانها را Bahary در بررسی خود ۱۱ درصد گزارش نموده است (۴). البته هنوز معلوم نیست تخمدانهای بزرگ بدون چرخش و پارگی بتوانند ایجاد درد کنند و تنها می‌توانند احساس فشار و سنگینی در لگن ایجاد نمایند ولی باید در ارزیابی لگنی توسط لاپاروسکوپی مورد توجه قرار گیرند (۱).

شلی عضلات و لیگامانهای لگنی که همراه رتروورسیون رحم می‌باشد در بررسی ما ۱۲/۵٪ بود که البته رتروورسیون ساده رحم در ۲۰٪ زنان یک یافته طبیعی است و ایجاد درد نمی‌کند ولی تحرک بیش از حد ارگانهای لگنی که Allen-Master آنرا

بنابراین شیوع کم آندومتريوز در این مطالعه شاید بدلیل در نظر گرفتن نقاط پیگمانته کلاسیک بدون بیوپسی بوده است. بعلاوه، اگر بعضی چسبندگیهای بدون علت را به حساب آندومتريوز بگذاریم، شیوع آن باز هم بالا می‌رود. نکته قابل توجه در مورد آندومتريوز این است، که هرچه مطالعات قدیمی‌ترند، شیوع کمتر و هرچه جدیدتر می‌شوند، بدلیل تشخیص و تجربه بیشتر افراد، شیوع بیشتری دارد، بطوری که Liston در ۱۹۷۲ شیوع ۵ درصد و Bahary در ۱۹۸۷ حدود ۷ درصد و Janson در سالهای اخیر، ۴۱ درصد گزارش کرده‌اند.

علت درد در آندومتريوز شدید، که ایجاد چسبندگی شدید و آندومتريوما کند، کاملاً روشن است. اما این که آیا چند نقطه پیگمانته روی تخمدان و لیگامان یوتروساکرال می‌تواند علت درد باشد، مسأله‌ای ثابت نشده است. احتمالاً آزاد شدن پروستاگلاندینها و تنظیم‌کننده‌های التهابی مانند اینترلوکین، عامل ایجاد درد است. به هر صورت شدت درد بستگی به شدت بیماری ندارد. اغلب اوقات ترس از پیشرفت بیماری، درد را شدیدتر می‌کند.

برداشتن رحم و لوله و تخمدانها، که قدم نهایی برای غلبه بر درد است، در ۹۰٪ موارد آندومتريوز باعث بهبودی می‌شود، اما در موارد دیگر مثل لگن نرمال، اعمال جراحی بی‌فایده است. به طور کلی، با همه پیشرفتهای تکنیکهای تشخیصی و درمانی بیماران مبتلا به درد، هنوز مسائل ناشناخته زیادی وجود دارد که نیاز به مطالعه بیشتر و با مقیاس وسیعتر دارد.

### پیشنهاد

۱- یافته ۵۰ درصد لگن نرمال در بیماران مورد مطالعه ما، این هشدار را می‌دهد که احتمالاً علت سایکروژنیک درد در زنان کشور ما شایعتر است بنابراین، برخلاف کتب مرجع که توصیه می‌نماید بیماران پس از رد علل پاتولوژیک لگنی توسط لاپاروسکوپی، تحت مشاوره سایکولوژی و درمان قرار گیرند، بنظر می‌رسد بهتر است قبل از اقدام به لاپاروسکوپی - که یک عمل پرخارج و تهاجمی و احتمالاً دارای عارضه هم هست - بیماران تحت مشاوره و درمان قرار گیرند. از آنجایی که برقراری ارتباط بین بیمار و سایکولوژیست بهتر انجام می‌گیرد، چه بسا ممکن است بیماران در مورد بعضی مسائل مثل سوءاستفاده جنسی در کودکی و جوانی نکاتی را یادآور شوند، در حالیکه در مصاحبه اولیه ما بدلیل مسائل اخلاقی این نکته را منکر می‌شوند و به علاوه چند دوره امتحان دارو درمانی با داروهای مناسب، می‌تواند در رد علل سایکروژنیک کمک بزرگی

Universal Joint Allen-Master Syndrom نامید و به علت پارگیهای لیگامان پهن حین زایمان و یا آندومتريوز ایجاد می‌شود، می‌تواند عامل درد باشد و در بررسی درد لگنی باید مدنظر قرار گیرند(۹). در این مطالعه، رحم رتروورسه شدید که جهت بررسی مجبور به دستکاری از واژن و تغییر وضع آن شدیم، بدون پارگی در لیگامان پهن، در ۴ مورد بود که این بیماران در معاینه قبلی خود علایمی از سیستوسل، رکتوسل و پرولاپس نداشتند. اینکه ضعف در ساپورت لگنی و رتروورسیون شدید بتواند ایجاد درد مزمن لگنی کند، معلوم نیست و نیاز به بررسی بیشتری دارد.

پرخونی لگن که معمولاً همراه واریسهای لگنی می‌باشد در این مطالعه، ۶/۲۵ درصد و در مطالعه Bahary حدود ۲ درصد بوده است(۴). احتقان رحم و سایر ارگانهای لگنی که گاهی همراه مایع در بن‌بست خلفی است، می‌تواند علت درد لگنی مزمن باشد که این درد بتدریج با مرور زمان شدیدتر شده و معمولاً پس از ایستادن طولانی و مقاربت و قبل از قاعدگی تشدید می‌شود و در خانمهای چندزا شایعتر است.

Beard با انجام ونوگرافی لگنی متوجه شد که قطر وریدهای تخمدانی در این بیماران بزرگتر است(۱۰). تجویز مدروکسی پروژسترون با حذف سیکل قاعدگی سبب تسکین درد می‌شود و اگر سایکوتراپی هم همراه پروژسترون شود نتایج بهتری می‌دهد(۱).

آندومتريوز در این مطالعه فقط ۶/۲۵ درصد، در مطالعه Bahary حدود ۷ درصد و Liston حدود ۵ درصد بوده است و در ۱۵ مطالعه (۹ رتروسپکتیو و ۶ پروسپکتیو) که شامل ۲۶۱۵ بیمار مبتلا می‌شود، شیوع آندومتريوز ۵۱-۲ درصد بوده است.

Lundberg در سال ۱۹۷۳، در بررسی لگنی خود فقط سه نوع یافته را گزارش کرد که شامل لگن نرمال، آندومتريوز و چسبندگی بود(۱۲). علت شیوع متفاوت آندومتريوز در مطالعات مختلف بستگی به شامل کردن آندومتريوز آتی‌پیک دارد، بطوریکه Janson تا قبل از سال ۱۹۸۶ شیوع بیماری را با در نظر گرفتن نقاط پیگمانته (پودر سوخته) ۱۱ درصد گزارش کرد، در حالیکه از سال ۱۹۸۶ به بعد که نقاط آتیپیک غیرپیگمانته مانند نقاط قرمز، سفید، شفاف و زرد و مناطق فرورفته و گاهی چسبندگی‌ها را به عنوان آندومتريوز در نظر گرفتند، شیوع به ۴۱ درصد رسید(۱۳). بنابراین، اختلاف در شیوع بیماری، بدلیل تظاهرات مختلف آندومتريوز در لگن و تجربه فرد در تفسیر آنها می‌باشد. بعلاوه، اگر نقاط مشکوک یا حتی نقاط کاملاً طبیعی در لگن مورد بیوپسی قرار گیرند آمار آندومتريوز افزایش می‌یابد

نرمال تلقی می‌شود، بهتر است چند سیکل قاعدگی بیمار را با مصرف OCP و یا GnRH قطع نمود و اثرات این درمان را پس از چند ماه بررسی نمود. گرچه این درمان در مورد پرخونی لگن و تخمدانهای بزرگ PCO هم اگر عامل درد باشد مؤثر خواهد بود.

۲- در موارد آندومتریوز آتی‌بیک و خفیف که اشکال در تشخیص و تفسیر لاپاروسکوپی ایجاد می‌کند و یا به عبارتی موارد مشکوک به آندومتریوز است و در بعضی مطالعات به عنوان لگن

کند.

## منابع

- 1- Thompson JD, Rock JA. Chronic Pelvic Pain. *Telinde's Operative Gynecology*, 6th Edition 1992. Philadelphia, JB Lippincott - Raven.
- 2- Reiter RC. Chronic Pelvic Pain, *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33(1).
- 3- Lison WA, Bradford WP. Laparoscopy in a general gynecologic unit. *Am. J. obstet Gynecol* 1972; 113: 672.
- 4- Bahary CM, Goodeski IG. The diagnostic value of laparoscopy in women with chronic pelvic pain *Am. Surg.* 1987; 53: 672.
- 5- Rapkin AJ. Adhesions and Pelvic Pain: a retrospective study, *obstet gynecol* 1990; 68.
- 6- Kresch AJ. Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain *obstet Gynecol* 1984.
- 7- Hershlag A, Diamond Mp. Adhesiolysis *Clinical obstetrics and Gynecology* 1991.
- 8- Steege JF, Stout AI. Resolution of chronic pelvic pain following laparoscopic adhesiolysis, *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 278.
- 9- Allen WM, Masters WH. Traumatic lacerations of uterine suport, the clinical syndrom and the operative treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1971: 109: 1998.
- 10- Beard RW, Highman JH. Diagnosis of pelvic varixosities in women with chronic pelvic pain, *lancet* 1984; 2: 946.
- 11- Rock JA, Thompson JD. *Telinde's operative Gynecology* 8th Edition 1997. Philadelphia, JB Lippincott-Roven.
- 12- Lundberg WT, Wall JE. Laparoscopy in evaluation of pelvic pain. *Obstet, Gynecol* 1973.
- 13- Janson RPS, Russel P. Nonpigmented endometriosis: clinical laparoscopic and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1154.