

بررسی میزان شیوع و پیشرفت میوپی در میان دانشجویان پزشکی سه ترم آخر دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران عبدالحمید نجفی^۱، فرهاد ادهمی مقدم^۱

^۱ استادیار، گروه چشم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: در این مطالعه، میزان شیوع و پیشرفت میوپی در طی دوران تحصیل دانشجویان پزشکی سه ترم آخر دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران اندازه‌گیری شده و تأثیر تعدادی از عوامل مساعدکننده احتمالی ارزیابی شد.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی با روش نمونه‌گیری تصادفی ساده به ۲۴۰ دانشجوی پزشکی دوره کارورزی فرم اطلاعاتی دو قسمتی ارائه شد. بخش اول این فرم توسط کلیه شرکت‌کنندگان و بخش دوم تنها توسط افراد میوپ پاسخ داده شد. در این مطالعه شیوع میوپی براساس قدرت لنز کمتر یا مساوی ۰/۵- دیوپتر در یکی از دو چشم و پیشرفت میوپی بصورت تفاضل قدرت لنز کنونی و قدرت لنز بدو ورود اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میزان شیوع میوپی ۲۲/۱ درصد، میوپی و آستیگماتیسم ۲۹/۲ درصد، آستیگماتیسم ۱۲/۱ درصد، آستیگماتیسم و هیپروپی ۲/۹ درصد و هیپروپی ۱/۷ درصد بدست آمد و به‌طور کلی شیوع عیوب انکساری ۶۷/۹ درصد و شیوع کلی میوپی ۵۱/۳ درصد بود. میانگین میزان میوپی در دو چشم ۲/۲۸- دیوپتر و میانگین پیشرفت میوپی طی تحصیل ۰/۷۵- دیوپتر بود. میزان شیوع پیشرفت میوپی ۷۸/۸ درصد بود و ۱۰ درصد میوپ‌ها پس از ورود به دانشگاه میوپ شده بودند. میانگین سن شروع میوپی ۱۵/۸ سال بود. بین جنس مؤنث، سن شروع، سابقه فامیلی و فاصله کتاب از چشم در هنگام مطالعه با میوپی ارتباط معنی‌داری وجود داشت.

نتیجه‌گیری: شیوع میوپی در مطالعه ما بیش از آمار جهانی و تقریباً مشابه نتایج بدست آمده در مطالعات قبلی بر روی دانشجویان پزشکی است که این امر می‌تواند نشان‌دهنده نقش تحصیلات و به‌طور کلی کارهای نیازمند مطالعه به عنوان یک عامل خطر برای نزدیک‌بینی باشد.

واژگان کلیدی: میوپی، شیوع، پیشرفت، دانشجویان پزشکی.

مقدمه

میوپی شرایطی است که در آن اشعه‌های موازی نور وارد شده به چشم تطابق نیافته و جلوتر از شبکیه متمرکز می‌شوند و لذا فرد دچار اختلال در دید دور می‌شود (۱). این مسأله شایعترین نوع عیب انکساری بوده و شیوع آن در دنیا رو به افزایش است (۲). شیوع میوپی در بالغین جوان ۲۲/۱ درصد گزارش شده است (۳).

میوپی نه تنها باعث وابستگی فرد به وسایل تصحیح بینایی مانند عینک و لنز تماسی می‌شود، بلکه با درجات بالایی از مشکلات چشمی همراه است و منجر به کاهش قابل ملاحظه کیفیت زندگی فرد مبتلا می‌شود (۴) و حتی با ایجاد تغییراتی در قسمت محیطی شبکیه می‌تواند موجب جدا شدن شبکیه و از دست دادن کامل بینایی در افراد گردد (۵).

موارد مختلفی از جمله مسائل وراثتی (۷،۶)، مواجهه مداوم با نور لامپ‌های فلورسانت (۸)، کار نزدیک (۱۰،۹) و شغل (۱۱) را بعنوان تعدادی از عوامل منجر به این اختلال ذکر می‌نمایند. اگرچه در هر جمعیت بالغ، اکثریت میوپ‌ها که بین ۷ تا ۱۶ سال سن دارند در نتیجه تغییر اجزای انکساری در طی رشد

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، دکتر عبدالحمید نجفی

(email: h_najafi@iautmu.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۱۲/۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۲/۵

دیوپتر، روش اصلاح نزدیک‌بینی و وجود عوارض روش اصلاحی بکار رفته بود. در این مطالعه شیوع میوپی براساس قدرت لنز کمتر یا مساوی ۰/۵- دیوپتر در یکی از دو چشم و پیشرفت میوپی بصورت تفاضل قدرت لنز کنونی و قدرت لنز بدو ورود تعریف شد.

نتایج استخراج شده از فرم اطلاعاتی توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و از آزمون‌های آماری کای دو، t مستقل، آنالیز واریانس و من - ویتنی برای بررسی ارتباط موجود بین متغیرها استفاده شده و سطح معناداری ۰/۰۵ لحاظ گردید.

یافته‌ها

میانگین سنی دانشجویان پزشکی ۲۵/۹ سال (۲۵/۵ در زنان و ۲۶/۵ در مردان) با محدوده سنی ۴۰-۲۳ سال و میانه سنی ۲۶ سال بود. ۳۲/۶ درصد افراد مذکر و ۶۷/۴ درصد مؤنث بودند. به طور کلی شیوع عیوب انکساری ۶۷/۹ درصد و شیوع کلی نزدیک‌بینی ۵۱/۳ درصد بود. شیوع نزدیک‌بینی پاتولوژیک (۶ دیوپتر و بالاتر) ۵ درصد بود. بیشترین عیب انکساری، وجود هم‌زمان نزدیک‌بینی و آستیگماتیسم بود، بطوری که میزان شیوع میوپی ۲۲/۱ درصد، میوپی و آستیگماتیسم ۲۹/۲ درصد، آستیگماتیسم ۱۲/۱ درصد، آستیگماتیسم و هیپروپی ۲/۹ درصد و هیپروپی ۱/۷ درصد بدست آمد. شیوع نزدیک‌بینی در میان دانشجویان دختر ۵۵/۹ درصد و در میان پسران ۴۱/۱ درصد بود که اختلاف معنی‌داری را نشان می‌داد ($P=0/037$).

میانگین سن شروع میوپی ۱۵/۸ و میانه آن ۱۶ سال بود. اختلاف معنی‌داری بین زن و مرد در سن شروع میوپی یافت نشد. محدوده سنی شروع میوپی بین ۳ تا ۲۶ سال بود. شیوع میوپی با شروع بزرگسالی (adult onset myopia) یعنی سن شروع ۱۷ سال و بالاتر، ۴۸/۷ درصد بود. بین سن شروع میوپی و پیشرفت آن رابطه آماری معنی‌داری وجود داشت ($P=0/0001$) و میزان پیشرفت در افرادی که در سنین پایین‌تر دچار نزدیک‌بینی شده بودند، بالاتر بود.

میانگین قدرت اولین لنز تجویزی در چشم راست منفی ۰/۸۳ و در چشم چپ منفی ۰/۷۹ دیوپتر بود. میانگین میزان میوپی در بدو ورود به دانشگاه در چشم راست منفی ۱/۶۵ و در چشم چپ منفی ۱/۵۰ دیوپتر بود. میانگین میزان کنونی میوپی در چشم راست منفی ۲/۳۰ و در چشم چپ منفی ۲/۲۶ دیوپتر بود و حداکثر میوپی کنونی در هر دو چشم منفی ۸/۵ دیوپتر

چشم دچار افزایش نزدیک‌بینی می‌شوند؛ ولی در حال حاضر توجهات به افزایش و پیشرفت نزدیک‌بینی در بالغین جوانی که بنظر می‌رسد رشد چشمشان متوقف شده، معطوف گشته است. یکی از ثنوری‌های احتمالی نقش تحصیلات (۱۲) بویژه تحصیلات دانشگاهی در ایجاد میوپی می‌باشد (۱۳، ۱۴). دانشجویان پزشکی در معرض خطر ویژه‌ای برای ایجاد میوپی و همچنین پیشرفت آن پس از ورود به این رشته می‌باشند (۱۵). برنامه فشرده مطالعه جهت قبولی در کنکور پزشکی در سنین حساس ۱۶ تا ۱۹ سال، مطالعه کتب قطور پزشکی و طولانی‌تر بودن مدت تحصیل نسبت به سایر دانشجویان از جمله علل مطرح در این زمینه می‌باشند (۱۶). لذا در این مطالعه بر آن شدیم تا به بررسی میزان شیوع و پیشرفت میوپی طی دوران تحصیل در بین دانشجویان پزشکی سه ترم آخر دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران و تعیین تأثیر تعدادی از عوامل مستعدکننده احتمالی بپردازیم.

مواد و روشها

این مطالعه بصورت توصیفی- تحلیلی مقطعی با روش نمونه‌گیری تصادفی در بین افراد حاضر به همکاری که در نیمسال اول سال ۸۳ در سه ترم آخر رشته پزشکی در دانشگاه آزاد اسلامی تهران مشغول به تحصیل بوده و حاضر به همکاری و شرکت در این طرح تحقیقاتی بودند، انجام شد. در مرحله اول ۲۴۰ نفر به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند. برای جمع‌آوری داده‌ها، فرم اطلاعاتی دقیقی حاوی متغیرهای مورد نظر به دانشجویان ارائه شد. این فرم دارای دو بخش بود، که بخش اول این فرم توسط کلیه شرکت‌کنندگان و بخش دوم تنها توسط افراد میوپی پاسخ داده شد.

بخش اول شامل متغیرهای سن، جنس، قد، وجود عیب انکساری، فاصله کتاب از چشم در حین مطالعه، ساعات مطالعه قبل از امتحان، ساعات مطالعه در هفته به تفکیک درسه دوره علوم پایه، کارآموزی و کارورزی، عادت به ایجاد وقفه زمانی حین مطالعه، نمره امتحان پیش‌کارورزی، ساعات تماشای تلویزیون در هفته، ساعات کار با کامپیوتر در هفته، سابقه فامیلی میوپی، علائم فلوتر (مگس پران) و فلاشینگ (جرقه نور)، سابقه وجود بیماری سیستمیک یا چشمی و سابقه مصرف دارو بود.

بخش دوم فرم اطلاعاتی شامل سؤالاتی در مورد سن شروع میوپی، قدرت اولین لنز تجویزی به دیوپتر، میزان نزدیک‌بینی در بدو ورود به دانشگاه به دیوپتر، میزان نزدیک‌بینی فعلی به

بحث

یافته قابل ملاحظه در این مطالعه شیوع بالای میوپی به میزان ۵۱/۳ درصد در میان دانشجویان پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی است، در حالی که تنها ۳۳/۶ درصد از علل نقایص بینایی در ایران را عیوب انکساری اصلاح نشده تشکیل می‌دهد (۱۷). این تفاوت قابل توجه در مطالعات مشابه سایر کشورها نیز مشاهده شده است. مطالعه‌ای در لهستان، میزان شیوع میوپی را در بین دانشجویان پزشکی ۷۵ درصد و میزان پیشرفت آن را ۵۰ درصد در طی تحصیل عنوان کردند (۱۸). در مطالعه دیگری در سنگاپور این میزان در بین دانشجویان پزشکی این کشور ۸۹/۸ درصد بود (۱۹). مطالعه‌ای بر روی دانشجویان پزشکی نروژ نیز نشان داد که ۵۰/۳ درصد آنها مبتلا به میوپی هستند (۲۰). بعلاوه در تحقیق دیگری در همین کشور مشخص گردید که ۴۸ درصد از دانشجویان رشته‌های مهندسی نیز میوپی هستند که پس از سه سال تحصیل این میزان به ۶۵ درصد رسید (۲۱). در تایوان این میزان نسبت به مطالعه ما و کلیه مطالعات مذکور بیشتر بود، به طوری که در ابتدای تحصیل در رشته پزشکی ۹۲/۸ درصد و در انتهای آن ۹۵/۸ درصد دچار نزدیک‌بینی بودند (۲۲). با توجه به اینکه مطالعه حاضر در میان دانشجویان پزشکی در شرف فارغ‌التحصیلی صورت گرفته، تفاوت‌های موجود می‌تواند مطرح کننده تأثیر طول مدت تحصیل بر ایجاد و پیشرفت میوپی باشد. همچنین شیوع نسبتاً بالای میوپی در میان دانشجویان کشورهای مختلف در بدو ورود می‌تواند مطرح کننده تأثیر مطالعه سختی باشد که به دلیل رقابت بالا برای بدست آوردن حد نصاب قبولی در رشته پزشکی وجود دارد و موجب ایجاد میوپی در سنین پس از ۱۷ سال می‌گردد (Adult onset myopia).

این مطالعه بر خلاف مطالعات قبلی، علاوه بر تعیین میوپی ابتدا و انتهای دوره تحصیل، میزان میوپی در ابتدای شروع آن را نیز بررسی کرده است. بدین ترتیب مطالعات قبلی تنها میزان پیشرفت میوپی طی دوران ۷ سال تحصیل را مشخص کرده‌اند و به عبارتی معین نشده است که این پیشرفت در طی دوران تحصیل در رشته پزشکی ایجاد شده است یا ناشی از دوران پیش از آن است. بعلاوه این مطالعه نسبت به برخی تحقیقات که مثلاً بصورت گزارش شخصی نیاز به تجویز عینک قویتر در طول دوره تحصیل تعریف شده، دقیق‌تر می‌باشد.

گزارش‌های در دسترس نشان می‌دهد که پیشرفت میوپی در میان بالغین جوان مانند میوپی کودکان نتیجه رشد طول

بود. در ۵ نفر از دانشجویان میوپی یک‌طرفه وجود داشت. میانگین پیشرفت میوپی در طول تحصیل در چشم راست منفی ۰/۷۴ و در چشم چپ منفی ۰/۷۶ دیوپتر بود که بین زن و مرد تفاوت آماری قابل توجهی از این نظر وجود نداشت. میوپی در ۷۸/۸ درصد میوپی‌ها در طول دوران تحصیل پیشرفت داشته و در ۱۰ درصد از افراد میوپی، میوپی پس از ورود به دانشگاه ایجاد شده بود. میانگین پیشرفت در این افراد منفی ۰/۵۸ دیوپتر بود. شیوع میوپی در میان دانشجویان پزشکی پیش از ورود به دانشگاه ۴۶ درصد بود. میانگین قد افراد ۱۶۷/۹ سانتیمتر بود که در زنان ۱۶۳/۳ و در مردان ۱۷۷/۳ سانتیمتر بود ($P=0/063$).

۳۲/۹ درصد دانشجویان در هنگام مطالعه، متن را در فاصله کمتر از ۳۵ سانتیمتر و ۶۷ درصد آنان در فاصله‌ای بیش از ۳۵ سانتیمتر نگه می‌داشتند که این دو میزان در افراد میوپی به ترتیب ۴۷/۲ و ۵۲/۱ درصد بود ($P=0/001$). بین میوپی و پیشرفت آن با نوع منابع درسی مورد استفاده، ساعات مطالعه قبل از امتحان و عادت به ایجاد وقفه زمانی در حین مطالعه رابطه‌ای یافت نشد ($P>0/05$). میزان مطالعه دانشجویان در طی ۷ سال، بطور متوسط حدود ۱۴ ساعت در هفته بود و هرچند میزان ساعات مطالعه با پیشرفت میوپی افزایش می‌یافت، اما رابطه آن با میوپی و پیشرفت آن از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P<0/05$).

میانگین نمره امتحان پیش کارورزی در کل دانشجویان ۱۱۳/۸ و در میوپی‌ها ۱۱۵/۱ بود (NS)؛ ولی بین میزان پیشرفت میوپی و نمره امتحان پیش کارورزی ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($P=0/002$). بین میزان پیشرفت میوپی و ساعات تماشای تلویزیون و ساعات استفاده از کامپیوتر ارتباط آماری معنی‌داری یافت نشد (NS). سابقه فامیلی میوپی در ۷۷/۲ درصد میوپی‌ها و ۴۴ درصد افراد غیر میوپی مثبت بود ($P=0/001$)، اما بین پیشرفت میوپی و سابقه فامیلی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

۱۷/۱ درصد افراد میوپی و ۱۱/۹ درصد افراد غیر نزدیک‌بین فلوتر را گزارش کردند ($P=0/043$). همچنین ۱۳/۸ درصد افراد نزدیک‌بین و ۵/۹ درصد غیر میوپی‌ها فلاشینگ داشتند ($P=0/003$). برای اصلاح میوپی، ۴۳/۶ درصد از عینک، ۸/۵ درصد از لنز، ۱۶/۲ درصد همزمان از لنز و عینک و ۲۴/۷ درصد از روش‌های جراحی استفاده می‌کردند. ۱۲/۸ درصد دانشجویان از هیچ روشی استفاده نمی‌نمودند. شیوع عوارض روش‌های اصلاح میوپی در افراد استفاده کننده از عینک ۳/۴ درصد، لنز ۴/۳ درصد و روش‌های جراحی ۱/۷ درصد بود.

داشت. بعلاوه ما نمره امتحان پیش‌کارورزی دانشجویان را به عنوان شاخص دیگری از میزان کار نزدیک در نظر گرفتیم و ارتباط جالب‌توجهی بین پیشرفت میوپی و نمره مذکور بدست آوردیم.

اگرچه این اطلاعات توسط پرسش‌نامه ارزیابی شده است، اما تحصیلات بالای افراد مورد مطالعه و گذراندن اخیر بخش چشم و اندازه‌گیری شخصی شماره چشم توسط انترن‌ها و همچنین پرسش درباره رفتارهای اخیر در طول دوره تحصیل، تعدادی از عوامل بالقوه خطای پاسخگویی که در هر مطالعه وجود دارد را محدود ساخته است.

در این مطالعه، دانشجویان پزشکی به عنوان جمعیت تحصیل کرده‌ای که در معرض خطر بالای ایجاد و پیشرفت نزدیک‌بینی قرار دارند، مورد مطالعه قرار گرفتند. آنچه در مطالعات آینده مهم است، بررسی شیوع و پیشرفت نزدیک‌بینی در میان جمعیت عمومی ایران بر پایه عوامل تاثیرگذار نظیر سن، جنس، نژاد، شغل و محیط و همچنین بررسی و تعیین سایر عوامل افزایشنده و کاهشنده بروز و پیشرفت نزدیک‌بینی و یافتن راه‌کارهایی برای کاهش این اختلال بینایی در میان افراد جامعه می‌باشد.

محور چشم می‌باشد (۱)، اما مکانیسم مساعدکننده میوپی و یا پیشرفت آن در بالغین جوان هنوز ناشناخته است (۳). سابقه خانوادگی میوپی عامل خطر ثابت‌شده‌ای برای میوپی است (۷). اگرچه قسمت اعظمی از این همراهی ناشی از اثر ژنتیک است، اما تأثیر عوامل محیطی و سبک زندگی خانواده را نمی‌توان رد کرد. در اینجا رابطه قوی بین سابقه خانوادگی و وجود میوپی یافت شد، اما ۲۲/۸ درصد از میوپی‌ها این سابقه را ذکر نمی‌کردند. در میان شرکت‌کنندگان ما ارتباطی بین سابقه خانوادگی میوپی و پیشرفت میوپی وجود نداشت. با توجه به اینکه ۷۷/۲ درصد میوپی‌ها سابقه مثبت خانوادگی دارند، تفاوت کافی برای تحلیل رابطه بین پیشرفت و سابقه خانوادگی وجود نخواهد داشت.

آنچه در میان مقالات مبهم است، این است که آیا تحصیلات به خودی خود یک عامل خطر برای میوپی محسوب می‌شود (۱۲) و یا تنها یک جانشین برای سایر عوامل نظیر استفاده بیش از حد از چشم برای فعالیت‌های نزدیک (۹، ۱۰) مانند مطالعه می‌باشد. اگر چه همه دانشجویان پزشکی احتمالاً میزان بالایی از مطالعه را دارند، ولی در اینجا فقط یک رابطه ضعیف بین پیشرفت میوپی و میزان ساعات مطالعه وجود

REFERENCES

1. Goldschmidt E. The mystery of myopia. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:431-36.
2. Yang Y, Du C, Sheng Y. Preoperative characteristics of patients undergoing LASIK in 1997 versus 2004 at one surgical eye center in China. *J Refract Surg* 2006;22:703-707.
3. Bourne RR, Dineen BP, Ali SM, Noorul Huq DM, Johnson GJ. Prevalence of refractive error in Bangladeshi adults: results of the national blindness and low vision survey of Bangladesh. *Ophthalmology* 2004;111:1150-60.
4. Brown GC. Vision and quality-of-life. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1999;97:473-511.
5. VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, Taylor HR. Cause-specific prevalence of bilateral visual impairment in Victoria, Australia: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2001;108:960-67.
6. Lin HJ, Wan L, Tsai Y. The TGFbeta1 gene codon 10 polymorphism contributes to the genetic predisposition to high myopia. *Mol Vis* 2006;12:698-703.
7. Saw SM, Chua WH, Wu HM, Yap E, Chia KS, Stone RA. Myopia: gene-environment interaction. *Ann Acad Med Singapore* 2000;29:290-97.
8. Czepita D, Goslawski W, Mojsa A, Muszynska-Lachota I. Role of light emitted by incandescent or fluorescent lamps in the development of myopia and astigmatism. *Med Sci Monit* 2004;10:168-71.
9. Loman J, Quinn GE, Kamoun L. Darkness and near work: myopia and its progression in third-year law students. *Ophthalmology* 2002;109:1032-38.
10. Kinge B, Midelfart A, Jacobsen G, Rystad J. The influence of near-work on development of myopia among university students. A three-year longitudinal study among engineering students in Norway. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:26-29.
11. McBrien NA, Adams DW. A longitudinal investigation of adult-onset and adult-progression of myopia in an occupational group. Refractive and biometric findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:321-33.

12. Jiang BC, Schatz S, Seger K. Myopic progression and dark focus variation in optometric students during the first academic year. *Clin Exp Optom* 2005;88:153-59.
13. Logan NS, Davies LN, Mallen EA, Gilmartin B. Ametropia and ocular biometry in a U.K. university student population. *Optom Vis Sci* 2005;82:261-66.
14. Wong L, Coggon D, Cruddas M, Hwang CH. Education, reading, and familial tendency as risk factors for myopia in Hong Kong fishermen. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:50-53.
15. Hansen C, Kristiansen T, Christoffersen T. High prevalence of myopia among medical students? *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71:429.
16. Riegelman RK. Medical Student Myopia Syndrome: a recently recognized pan-epidemic. *Am J Prev Med* 1991;7:252.
17. Fotouhi A, Hashemi H, Mohammad K, Jalali KH. The prevalence and causes of visual impairment in Tehran: the Tehran Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2004 Jun;88(6):740-5.
18. Mozolewska-Piotrowska K, Stepniewska J, Nawrocka J. Frequency and incidence of myopia among medical students. *Klin Oczna* 2005;107:468-70.
19. Woo WW, Lim KA, Yang H. Refractive errors in medical students in Singapore. *Singapore Med J* 2004;45:470-74.
20. Midelfart A, Aamo B, Sjohaug KA, Dysthe BE. Myopia among medical students in Norway. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992;70:317-22.
21. Kinge B, Midelfart A. Refractive changes among Norwegian university students--a three-year longitudinal study. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:302-305.
22. Lin LL, Shih YF, Lee YC, Hung PT, Hou PK. Changes in ocular refraction and its components among medical students--a 5-year longitudinal study. *Optom Vis Sci* 1996;73:495-98.