Demet Altun,
Dilek Altun,
Betül Ayaz

Yılan Sokmalarındaki Klinik Deneyimlerimiz

Our Clinical Experiences in Snake Bites

Geliş Tarihi/Received : 26.10.2015
Kabul Tarihi/Accepted : 01.06.2016

©Telif Hakkı 2016 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Demet Altun
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Dilek Altun
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Betül Ayaz
Eyüp Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Demet Altun (✉),
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

E-posta : drdemetaltun@hotmail.com
Tel. : +90 532 681 17 67

ÖZ Bu yazıda yılan sokması nedeniyle acil servise başvuran ve sonrasında yoğun bakım ünitesine yatırdığımız 25 olguyu prospektif olarak değerlendirdik. Klinik seyirleri, toksik etkileri ve komplikasyonları ile tedavi yaklaşımlarının sunulması amaçlandı. Yılan sokması nedeniyle başvuran olguların 16'sı kadın, 9'u erkek olup, yaş ortalamaları 42,1'dir (17-74 yaş). Olguların tümünün Doğu Anadolu bölgesinde tarlada çalışırken, Mayıs-Haziran ayları arasında ve 15:00-18:00 saatleri arasında başvurduğu tespit edilmiştir. Sokma yeri açısından bakıldığında, 15 olguda üst ekstremitede, 10 olguda alt ekstremitede sokma olduğu görülmüştür. İlk 1 saat içerisinde bulantı, ağrı, uyuşma, şişlik ve kızarıklık gibi şikayetleri olan olgular ortalama 1 (0,5-2 saat) saatte bir sağlık kuruluşuna başvurmuş ve ilk müdahaleden ortalama 1 saat sonra acil servise getirilmişlerdir. İlk müdahalelerinde tümüne tetanoz immünizasyonu uygulanmış, yoğun bakımda steroid, antihistaminik ve profilaktik antibiyotik başlanarak 9 (%36) olguya antivenom uygulanmıştır. Selülit, apse, lenfödem ve kompartman sendromu gelişen 13 (%52) olguya enfeksiyon kliniği kontrolünde antibiyotik başlanmıştır. Olgular ortalama 4 (2-6 gün) günde iyileşme sürecine girmiş ve hepsinde şifa gözlenmiştir. Yılan sokması nedeniyle başvuran hastalar en az 6-8 saat yakın takip edilmelidir. Hastanın klinik durumu ve laboratuvar değerlerine göre erken müdahale ile tedavileri düzenlenmeli, sistemik bulguların varlığında antivenom uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antivenom tedavi, yoğun bakım, yılan ısırması

SUMMARY In this study, we evaluate 25 cases who were admitted to the emergency service and transferred to the intensive care unit subsequently due to snakebite, prospectively. Clinical courses, toxic effects, complications and treatment approaches were aimed to be presented. Among the patients, 16 were female and 9 were male; the mean age was 42.1 (17-74 years). It was determined that all the cases were admitted to the hospital during working in the field in Eastern Anatolia Region, between the months of May and June, and between the hours of 15:00 to 18:00. When the cases were considered in terms of bitten body part, 15 were bitten from upper extremity and 10 were bitten from lower extremity. Within an hour the patients were admitted to a health facility with the complaints of nausea, pain, numbness, swelling and redness, and patients were transferred to emergency unit approximately within 1 hour (0.5 to 2 hours) following the first intervention. Tetanus immunization is administered in all cases as the first intervention. Antivenom was administered to the 9 (36%) of the patients in whom steroid, antihistamine and prophylactic antibiotic therapy was given in the intensive care unit. Under the control of infection clinic, antibiotic therapy was initiated to 13 (52%) patients in who cellulitis, abscess, lymphedema and compartment syndrome were developed. Healing was observed approximately within 4 days (2-6 days) and recovery was observed in all the cases. Patients admitted due to snake bites should be followed closely for at least 6 to 8 hours. According to the patient's clinical condition and laboratory test results, early intervention therapy should be regulated and antivenom therapy should be administered in the presence of systemic symptoms.

Keywords: Antivenom therapy, intensive care, snake bite

Giriş

Ülkemizde özellikle Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde (iklim ve coğrafik özelliklerinden dolayı) sıklıkla sıcak aylarda, tarlada çalışırken, bağ bozumu zamanı yılan sokma olgularında farkedilir bir artış olmaktadır.

Ülkemizde bulunan 40 tür yılanın sadece 10 türü zehirli olup bunların 9'u Viperidea ailesinden çıngıraklı engerek yılanı, diğeri Elepidea ailesindendir.

Ülkemizdeki yılan sokmalarına bağlı zehirlenmelerin en çok Viperidea ailesinde yer alan engerek yılanlarına bağlı olduğu saptanmıştır. Muş ili ve çevresinde üzümcülük yaygın olarak yapılmaktadır. Bu bölgenin özelliği olarak üzüm bağları yerde yetişmekte ve yaz aylarında yılanlar bu üzüm bağlarını gölgelik ve dinlenme yeri olarak kullanmaktadır. Bölgede özellikle halk arasında boz yılan diye anılan engerek yılanı (Venana viperarum) yaygın şekilde yaşamaktadır.

Yılan zehiri bütün zehirlerin en komplike olanıdır. Yılan sokmasına bağlı zehirlenmede klinik tablo zehrin sistemik dolaşıma geçip geçmemesine ve kişisel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterip asemptomatik ve hatta fatal seyirle sonuçlanabilmektedir. Genel olarak yılan ısırılmaları en fazla alt ekstremitede görülürken, baş ve gövdeden meydana gelen ısırılmalar 2-3 kat daha fazla hayati önem taşımaktadır.

Yılan sokmaları hızlı tedavi gerektiren acil bir durum olup antivenom üretimindeki gelişmeler sonunda mortalite oranı azalmıştır.

Biz bu çalışmada 2012 Mayıs-2013 Haziran aylarında yılan ısırması nedeniyle Muş Devlet Hastanesi'ne başvuran hastalardaki klinik deneyimlerimizi sunmak istedik.

Olgu Sunumu

Mayıs 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında, vücudun değişik yerlerinden ısırılmış 25 yılan sokması olgusu Muş Devlet Hastanesi acil servisine başvurarak yakın takip ve

tedavi amacıyla yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlendi. Sokmanın meydana geldiği olay yeri, zamanı, mevsimi, sokulan yer, klinik tablo, ilk müdahale süresi ve şekli, toksik etkiler ve komplikasyonlar ile tedavi yaklaşımları yönünden olgular gözden geçirilmiştir. Olguların 14'ü önce en yakın ilçe hastanesine başvurmuş ve oradan Muş Devlet Hastanesi'ne sevk edilmişlerdir. Ortalama 1 saat sonra acil servise getirilmişlerdir. İlk müdahalelerinde tümüne tetanoz immünizasyonu uygulanmış ve yoğun bakım ünitesinde takip edilmişler, bu süreçte steroid ve antihistaminikle birlikte sistemik semptomları olan 9 (%36) olguya yılan anti-serumu 10 mL. EVVA (European Viper Venom Antiserum, manufactured: Intervax Biologicals Limited, Toronto Canada) intravenöz verilmiştir. Yaş ve kilo göz önünde tutulmadan, çocuk ve yetişkinlere aynı doz antivenom uygulandı (Tablo 1). Isırık yerleri bol sabunlu su ile yıkanan olguların ekstremitelerinin immobilizasyonu sağlanmıştır. Olguların hepsine tetanoz aşısı yapıp yoğun bakımda intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmıştır (sefazolin 1 gr intravenöz). Selülit, apse veya tromboflebit gelişen 13 (%52) olguya enfeksiyon hastalıkları kliniğinin kontrolünde antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Olguların tümüne lökosit sayımı, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, trombosit, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, uluslararası normalleştirilmiş oran, fibrinojen, D-dimer, kreatinin, üre, sedimentasyon, C-reaktif protein takibi yapılmıştır. Olgular ortalama 4 (2-6 gün) günde iyileşme sürecine girmiş ve tüm olgularda şifa gözlenmiştir.

Yılan sokması nedeniyle Muş Devlet Hastanesi acil servisine başvuran 25 olgu da yoğun bakımda yatırılarak izlenmiştir. Olguların 16'sı kadın, 9'u erkek olup, yaş ortalamaları 41,4 (17-74 yaş) olarak belirlenmiştir. Olguların tümü tarlada çalışırken, bağ bozumu zamanında Mayıs-Haziran ayları arasında ve 15:00 ile 18:00 saatleri arasında meydana geldiği tespit edilmiştir. Sokma yeri açısından

Tablo 1. Yılan zehirlenmesinde bulgulara göre klinik derecelendirilme ve önerilen Zagreb antivenom dozu

Bulgular	Kuru ısırık	Hafif derece	Orta derece	Ağır derece
Diş izi	-	-/+	+	+
Ağrı/ödem	-	Orta/minimal	Ağır/15-30 cm	Ağır/30 cm
Eritem	-	+	+	+
Ekimoz	-	+	+	+
*Sistemik bulgular	-	+	+	+
Laboratuvar bulguları	Normal	Normal	Minimal bozulma	Oldukça bozuk
**Antivenom dozu (flakon)	-	- Gerek yok - Orta derecede zehirlenemeye gidiş varsa 5 flakon	5-10 flakon	10-20 flakon

*Sistemik bulgular: Bulantı, kusma, ağızda uyuşma-metalik tat, hipotansiyon, taşikardi, taşipne, baş dönmesi, konfüzyon, **Her flakon 10 cc serum fizyolojik ile sulandırılıp 100-250 cc'lik izotonik içinde yavaş olarak intravenöz olarak verilmelidir

bakıldığında, 13 olgunun üst ekstremité, 10 olgunun alt ekstremité, 2 olgunun da boyun bölgesinde sokma olduğu görülmüştür. İlk 1 saat içinde bulantı, kusma, ishal, hipotansiyon, bayılma hissi, panik, ağrı, uyuşma, şişlik ve kızarıklık gibi şikayetleri olan olgular ortalama 1 (0,5-2 saat) saatte bir sağlık kuruluşuna başvurmuşlar ve ilk müdahaleden ortalama 1 saat sonra acil servise getirilmişlerdir. On üç olguda (%52) selülit tablosu, 10 olguda (%25) lökositöz görülmüştür. Olgularımızın hiçbirinde antivenom uygulamasından sonra alerjik reaksiyon ve serum hastalığı ile ilgili bir sorunla karşılaşmamıştır. Sokmanın el parmağından olduğu 9 olguda yumuşak doku nekrozu gelişirken 4 olguda hiperemi, ısı artışı, ödem, omuza kadar uzanan morlukla karakterize selülit, 2 olguda aksiller lenfödemle birlikte kompartman sendromu gelişerek parmak amputasyonu ile sonuçlanan tablo gelişmiştir. Ayaktan sokmaların 5'inde yüzeysel nekroz gelişirken, 4'ünde ödem, ağrı, yaygın hiperemi ile karakterize selülit tablosu mevcut olduğu gözlenmiştir. Sokmanın alt ekstremitéde olduğu bir olguda da ayak bileği dorsal yüzü ve medial malleol boyunca uzanan lenfödem tablosu oluşmuştur. Selülit ve lenfödem gelişen olguların tümü enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilerek antibiyoterapileri düzenlenmiştir (amoksisilin-klavulanat 1,2 gr 1 flakon intravenöz 14 gün boyunca günde 1 kez). Olguların 8'inde ilk gün 38 °C ateş oldu. İkinci gün ödemde artışla beraber büller gelişmiştir. Dördüncü gün ödem, hiperemi ve morlukla karakterize tablo gerilemiştir. Bu hastaların 10 gün süre ile amoksisilin-klavulanat tablet almaları önerilmiştir. Olgular ortalama 4 (2-6 gün) günde iyileşme sürecine girmiş ve hepsinde şifa gözlenmiştir. Hiçbir olguda renal bozukluk ve gastrointestinal kanama gibi ciddi organ sorunlarıyla karşılaşmamıştır.

Tartışma

Türkiye'deki yılan sokmalarına daha çok Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgemizde özellikle yaz (Nisan-Eylül) aylarında oldukça sık rastlanılmakta ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır (1). Bize yılan sokması nedeniyle başvuru da yaz aylarında Doğu Anadolu bölgesinde meydana gelmiştir.

Ülkemizdeki yılan sokmalarında en sık karşılaşılan tür olan Viperidea familyasının venomunun kardiyotoksik ve miyotoksik olup hyaluronidaz, fosfolipaz A ve doku parçalanmasına neden olan çeşitli proteazlar içerdiği bilinmektedir (2). Türkiye'deki yılan ısırıklarına bağlı zehirlenmeler genelde iyi seyirli olup, bu yıkıcı enzimlerin etkisiyle lokal deri bulguları ve hematotoksisite dışında, dissemine intravasküler koagülasyon, akut böbrek yetmezliği gelişen olgular da bildirilmiştir (3,4).

Yılan sokmasında sokmuş olan yılanın yakalanarak zehirli olup olmadığını tespit edilmesi uygulanacak tedavi açısından oldukça önemli olsa da pratikte genellikle mümkün değildir. Yılan sokması sonucu gelişen ölümlerin %4'ü ilk 1 saat içinde, %17'si ilk 6 saat içinde ve %64'ü ise 6. ve 48. saat aralarında olmaktadır (5). Tedavideki amaç sadece ısırma bölgesini değil tüm sistemleri içeren takip koşulları ve medikal tedavilerin düzenlenerek morbidite ve mortalite riskinin azaltılması olmalıdır. Bu nedenle yılan ısırması nedeniyle gelen tüm olgularımız gelişebilecek komplikasyonlara karşı yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir.

Toksinin prokoagülan etkisiyle trombositopeni, lökositöz, glikozüri, proteinüri, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama görülebilir. Bu durum kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olarak bildirilmiştir (6). Bizim de iki olgumuzda trombosit sayısında düşme ve protrombin zamanında uzama saptanmakla birlikte yapılan yoğun bakım takiplerinde bu değerlerin normal seviyelere gerilediği saptanarak trombosit infüzyonuna ihtiyaç olmamıştır.

Yapılan çalışmalarda ülkemizdeki yılan türlerinin toksininin genellikle hematotoksik etkiyle hematolojik ve lokal bulgulara yol açtığı düşünülüp şiddetli lokal doku nekrozuna karşın trombositlerdeki düşme ve protrombin zamanındaki uzamanın çok şiddetli olmamasının nedeni ısırılmadan sonra yapılan metilprednisolona bağlanmıştır (7,8). Biz de lokal nekroza çok etkisi olmasa bile sistemik kan tablosunun kötüleşmesini önleyebileceğinden, yılan ısırığıyla başvuran tüm olgularımızda metilprednizolon yapılmasının yararlı olabileceğini düşündüğümüzden 250 mg prednizolon intravenöz olarak uygulanmıştır.

Yılan ısırığına maruz kalmış tüm olgulara tetanoz profilaksisi uygulanıp lokal yara bakımı yapılmalı ve profilaktik antibiyotik verilmesi önerilmektedir (9,10). Olgularımızın tümüne profilaktik antibiyoterapi başlanılıp, kompartman sendromu, lenfödem, lokal doku nekrozu gelişen olgularımıza enfeksiyon hastalıkları kontrolünde 10 gün süre ile ikili antibiyoterapi uygulanmıştır. Ayrıca ısırma bölgesinde oluşabilecek ağrı için tüm hastalara nonsteroit anti-inflamatuvar intravenöz olarak verilmiştir.

Yılan ısırıkları daha çok alt ekstremitelerde olmakla beraber, baş ve gövde ısırıkları en tehlikeli ısırık bölgeleri olup hayatı tehdit edici ödem gelişebilir (11). Bizde de sokmaların büyük çoğunluğu alt ve üst ekstremitéde olup 2 olgu boyun bölgesinden ısırılmış yoğun bakım takiplerinde yüz ve ağızda hafif ödeme bağlı periferik oksijen satürasyonunda %90'a kadar düşme gözlenmiştir. Bu olgulara intravenöz olarak ek 250 mg prednizolon ve bronkodilatör tedavi ile baş-boyun bölgesine elevasyon uygulanmıştır. Bunun sonucunda ödem gerileyerek solunum paterni düzelen hastalarda entübasyon gereksinimi olmamıştır.

İlk birkaç günde görülebilen bölgesel lenfadenopati ve ısırık çevresinde hiperemi ve ağrı zamanla gerilemektedir. Takip ettiğimiz olgulardan ikisinde de benzer şekilde gelişen lokal doku ödemi, lenfanjit, aksiller lenfadenopati ve ayak bileği dorsal yüzü ve medial malleol boyunca lenfödem belirgin olup, bulgular yaklaşık 1 hafta içinde gerilemiştir.

Lokal doku nekrozu ve sistemik bulguların varlığında hastanede kalış süresi de uzamaktadır. Yılan ısırığına bağlı olarak görülen en önemli patolojik lezyon nekroz olup şiddetli ağrı, parestezi, nabız alınamaması ve soğukluk gibi bulguların varlığında kompartman sendromu düşünülerek fasyotomi açısından değerlendirilmelidir (12). Bizim de 2 olgumuzda 32. saatte görüldüğünde ısırık bölgesinde lokalize nekroz oluşumu başlamış, çevresinde hemorajik ödem ve hiperemi gelişmiş ayrıca bir olguda fasyotomiye, birinde de parmak amputasyonuna gerek görülmüştür.

Yılan tarafından ısırılan kişi hemen yatırılarak hareketleri mümkün olduğunca kısıtlanmalıdır. Eğer ısırılan bölge ekstremitelerde ise ekstremita elevasyonu kalp seviyesinde olacak şekilde yükseltilmelidir (13). Ülkemizdeki zehirli ısırıklardan sorumlu olan engerek türü yılanların zehirleri lenfatik akımla vücuda yayılırlar. Bundan dolayı, bütün olgularımıza ısırılan bölgenin hemen üzerinden arteriyel ve derin venöz akımı engellemeyen ancak yüzeysel venöz ve lenfatik akımı kesen sıkılıkta bir elastik bandaj uygulayarak olası komplikasyonlara karşı önlem alınmıştır.

Gold ve Wingert (14) yılan antiserum endikasyonlarını belirlediği çalışmasında, antiserum tedavisinin, alerji ve anafaktik reaksiyon riskinden dolayı rutin olarak yapılmaması, sistemik zehirlenme veya ağır lokal doku reaksiyonu olan hastalarda yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Bize başvuran olguların %40'ında sistemik zehirlenme bulguları saptanmış, ancak anafilaktik şok, kanama, ciddi hipotansiyon ve hemodinamik bozukluk gibi komplikasyonlar ise izlenmemiştir. Spesifik antivenom tedavisi ilk 12 saat içinde, intravenöz veya intramusküler olarak uygulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda antivenomun lokal ve intravenöz verilmesiyle yalnız intravenöz yoldan verilmesi arasında bir fark

görülmemiş olup intramusküler uygulama yerine intravenöz yol uygulanması önerilmektedir. Türkiye'de yılan türlerine uygun olarak European Viper Venom® (Zagreb), Pasteur Ipser Europe®, Polyvalent Snake Venom Antivenom® olmak üzere üç çeşit antivenom kullanılmaktadır. Ülkemizdeki yılan çeşitleri göz önüne alındığında Zagreb antiserum daha uygun bir seçimdir; ancak Zagreb antiserumu bulunamaz ise, yılanın türü tam olarak tespit edilerek uygun bulunduğu taktirde diğer antiserumlar da kullanılabilir (5,10). Sistemik bulguları olan 9 olgumuzda da Zagreb antiserumu intravenöz olarak uygulanmıştır. Olguların hiçbirinde alerjik reaksiyon gözlenmemiş ve sistemik bulgular erkenden kontrol altına alınmıştır.

Sonuç

Yılan sokmalarına bağlı zehirlenmelere erken dönemde müdahale edilerek morbidite ve mortalite riski azaltılabilmektedir. Olgularımızda olduğu gibi yılan antiserumu yanında uygun genel destekleyici tedavi ve lokal doku bakımının da oldukça önemli olduğu unutulmamalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Bütün hastalardan ve hasta yakınlarından yoğun bakım hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Demet Altun, Betül Ayaz, Konsept: Demet Altun, Dilek Altun, Betül Ayaz, Dizayn: Demet Altun, Veri Toplama veya İşleme: Demet Altun, Dilek Altun, Betül Ayaz, Analiz veya Yorumlama: Demet Altun, Dilek Altun, Betül Ayaz, Literatür Arama: Demet Altun, Dilek Altun, Yazan: Demet Altun.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Gökel Y, Başlamışlı F, Koçak R. Çukurova yöresinde yılan ısırıkları. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1997;22:184-8.
2. Okur Mİ, Yıldırım AM, Köse R. Türkiye'de zehirli yılan ısırıkları ve tedavisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2001;21:21-4.
3. Büyük Y, Koçak U, Yazıcı YA, Gülpınar SS, Kır Z. Yılan ısırıklarına bağlı ölüm. Türkiye Klinikleri J Foren Med 2007;4:127-30.
4. Harborne DJ. Emergency treatment of adder bites: case reports and literature review. Arch Emerg Med 1993;10:239-43.
5. Köse R. Yılan zehirlenmelerinin tedavisi: Yirmibir olgunun incelenmesi. Ulusal Travma Acil Cerrahi Derg 2007;13:307-12.
6. Benvenuti LA, Franca FO, Barbaro KC, Nunes JR, Cardoso JL. Pulmonary haemorrhage causing rapid death after Bothrops jararacussu snakebite: a case report. Toxicon 2003;42:331-4.
7. Gündüz A, Hasanbaşoğlu A, Topbaş M. Yılan sokması. Akademik Acil Tıp Dergisi 2003;1:43-7.
8. Gold BS, Dart RC, Barish RA. Bites of venomous snakes. N Engl J Med 2002;347:347-56.
9. Ertem K, Esenkaya I, Kaygusuz MA, Turan C. [Our clinical experience in the treatment of snakebites]. Acta Orthop Traumatol Turc 2005;39:54-8.
10. Ralidis P. Medical treatment of reptile envenomation: a review of the current literature. Top Emerg Med 2002;22:16-20.
11. Okur Mİ, Yıldırım AM, İnce B. Türkiye'de yılan ısırıklarına bağlı zehirlenmede tedavi algoritması oluşturulması. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32:775-81.
12. Zehirli Hayvan Isırma ve Sokmaları. Ankara: 2007;143-59.
13. Spiller HA, Bosse GM. Prospective study of morbidity associated with snakebite envenomation. J Toxicol Clin Toxicol 2003;41:125-30.
14. Gold BS, Wingert WA. Snake venom poisoning in the United States: a review of therapeutic practice. South Med J 1994;87:579-89.