

مقایسه سرانجام روشهای کمک باروری در سندرم تخمدان پلی کیستیک و نازایی لوله ایی در مرکز ناباروری اصفهان

اشرف کاظمی*، روشنک حسن زهرایی**، دکتر محمد حسین نصر اصفهانی***، دکتر مهدی احمدی†،
دکتر نصراله بشردوست††

*مربی گروه مامایی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (مؤلف مسئول)، **مربی گروه مامایی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ***استادیار گروه جنین شناسی و
آندروولوژی - پژوهشکده رویان - جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی ایران. آنتی‌تخصص زنان و زایمان - مرکز باروری و ناباروری اصفهان، ††دانشیار گروه بهداشت -
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

تاریخ دریافت: ۸۴/۳/۲۹ - تاریخ تأیید: ۸۴/۱۰/۱۲

چکیده:

زمینه و هدف: تخمدان پلی کیستیک شایع ترین علت در زنان با نازایی به دلیل عدم تخمک گذاری است. شواهدی از ارتباط این اختلال با وجود هورمون های غیر طبیعی در خون وجود دارد. مشخصه های آندوکروینی غیر طبیعی در زنان مبتلا به این سندرم وجود دارد که اثرات آن بر روی تکامل ابتدایی سلول تخم و حاملگی روشن نیست. مطالعه حاضر برای تعیین این اثرات به مقایسه میزان لقاح، کیفیت رویان و میزان حاملگی در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک و زنان با نازایی لوله پرداخته است.

روش بررسی: نوع مطالعه کوهورت آینده نگر است و بر روی ۱۳۰ زن با سندرم تخمدان پلی کیستیک و ۱۳۰ زن با نازایی لوله ایی که در مرکز ناباروری اصفهان تحت درمان با تکنیک های کمک باروری قرار گرفته بودند انجام شد. تعداد اووسیت به دست آمده، میزان لقاح (نسبت تعداد اووسیت لقاح یافته به تعداد اووسیت)، تعداد رویان، کیفیت رویان، میزان حاملگی کلینیکی در دو گروه مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: نتایج نشان داد میانگین تعداد اووسیت، تعداد رویان و اسکور تجمعی کیفیت رویان در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک بیش از گروه زنان با نازایی لوله ایی بود ($p < 0/05$)، اما میزان لقاح در دو گروه تفاوتی نداشت. همچنین میزان حاملگی در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک به شکل معنی داری بیش از زنان با فاکتور نازایی لوله ایی بود ($p < 0/05$).

نتیجه گیری: حاملگی در گروه سندرم تخمدان پلی کیستیک به دلیل داشتن شانس انتخاب رویان با بیشترین پتانسیل لانه گزینی و تکامل، بالاتر از زنان با نازایی لوله ایی است.

واژه های کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، روشهای کمک باروری، کیفیت رویان، نازایی لوله ایی.

مقدمه:

کیست های ۸-۲ میلی متری به تعداد ۱۰ و یا بیشتر در یک سطح و افزایش دانسیته استروما) دیده می شود و در انتهای دیگر آن علائم بالینی مانند الیگومنوره (دوره های طولانی قاعدگی)، افزایش آندروژن های خون، هیرسوتیسم (ضخیم شدن موهای بدن) و عدم

تخمدان پلی کیستیک سندرمی با اختلالات بالینی، بیوشیمیایی و سونوگرافیک، با طیفی وسیع است که در یک انتهای آن صرفاً مدارک سونوگرافی تخمدان پلی کیستیک (شامل افزایش حجم تخمدان به بیش از ۹ میلی لیتر، وجود

درمان با روشهای کمک باروری قرار گرفته بودند، ارزیابی و با گروه با نازایی لوله مقایسه گردیده است.

روش بررسی:

تحقیق حاضر به شکل کوهورت آینده نگر، بین شهریور ماه ۱۳۸۰ تا فروردین ماه ۱۳۸۲ در مرکز باروری و ناباروری اصفهان انجام شده است. در این تحقیق ۱۳۰ بیمار با تشخیص PCOS قرار داشتند که معیار تشخیص این گروه غلظت بالای LH [نسبت بیشتر یا مساوی ۲]، الیگومنوره و یا افزایش آندروژن (و یا وجود مدارک بالینی دال بر بالا بودن آندروژن) و مدارک سونوگرافیک دال بر وجود تخمدان پلی کیستیک بود. گروه دیگر را ۱۳۰ بیمار نابارور به دلیل فاکتور لوله تشکیل می دادند که در آنها هیچ مدرکی دال بر وجود تخمدان پلی کیستیک وجود نداشت. معیار تشخیص فاکتور لوله بسته بودن یک یا دو لوله بر اساس یافته های لاپاراسکوپی و یا ارزیابی هیستروسالپنگوگرافی بود.

در این مطالعه بیماران با آندومتريوز بر اساس یافته های لاپاراسکوپی و سلول شناسی و یا وجود موارد غیر طبیعی در ارزیابی اسپرم همسر آنها، از هر دو گروه خارج می شدند. کلیه زنان مورد پژوهش در این مطالعه دارای سن کمتر از ۴۰ سال بوده و کاندیدای استفاده از روشهای کمک باروری (IVF (In-vitro Fertilization) و ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) بودند.

تحریک تخمک گذاری (سوپراوولاسیون تخمدان) با تجویز تزریقی HMG (Human Menopausal Gonadotrophin) و یا هورمون محرک فولیکول (FSH) بعد از مهار هیپوفیز با استفاده از آگونیست هورمون ترشح کننده گنادوتروپین (Gonadotrophin Releasing Hormone=GnRH) انجام می شد. سونوگرافی مداوم از طریق واژن برای ارزیابی رشد

تخمک گذاری بروز می کند (۱). این سندرم شایع ترین علت الیگومنوره و هیرسوتیسم است، به طوری که ۸۷ درصد زنان الیگومنوره و ۹۲ درصد زنان با هیرسوتیسم، شواهدی از تخمدان پلی کیستیک را نشان می دهند (۲). از عوارض مهم دیگر سندرم تخمدان پلی کیستیک نازایی است. تحقیقات نشان می دهد که علت عدم تخمک گذاری در ۸۳ درصد زوجین نابارور سندرم تخمدان پلی کیستیک است و از بین ۵۶ درصد زوجی که نازایی با علت نامشخص داشته اند، ۴۴ درصد تخمدان پلی کیستیک با دوره های همراه تخمک گذاری گزارش شده است (۳).

سیستم آندوکرینی محیطی که در طی یک دوره تکامل فولیکول نقش اساسی در رسیدگی اووسیت قبل از تخمک گذاری ایفاء می کند، در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک غیر طبیعی است و با افزایش وازکولاریتی فولیکول و عملکرد غیر طبیعی سلول های گرانولوزا همراه است (۴). گزارشاتی از مشخصه های غیر طبیعی آندوکرینی در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک مانند بالا بودن انسولین، به دلیل افزایش مقاومت سلول های بدن به انسولین، افزایش غلظت LH (Luteinising hormone) و افزایش آندروژن نیز در دست است که ممکن است با کاهش میزان لقاح و تکامل غیر طبیعی رویان همراه باشد (۷،۵،۳).

با توجه به اینکه در برخی موارد سندرم تخمدان پلی کیستیک حتی با وجود دوره های همراه با تخمک گذاری با نازایی همراه است شناسایی تأثیرات این سندرم بر تکامل ابتدایی سلول تخم علل احتمالی نازایی را در این گروه شناسایی می نماید و لذا در این تحقیق وضعیت لقاح و کیفیت رویان در مراحل ابتدایی و همچنین میزان حاملگی کلینیکی در گروه نازایی با علت PCOS (Poly Cystic Ovary Syndrome) که تحت

پانزدهم پس از انتقال رویان ها و مدارک سونوگرافیک دال بر وجود ساک حاملگی مثبت در نظر گرفته شد (۳). برای هر دو گروه تعداد اووسیت، میزان لقاح (نسبت تعداد تخم لقاح یافته به تعداد اووسیت) تعداد رویان، تعداد رویان با کیفیت ایده ال، متوسط، نامطلوب، تعداد رویان منتقل شده و اسکور تجمعی رویان و میزان حاملگی کلینیکی مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت. جهت تجزیه و تحلیل داد ها از نرم افزار کامپیوتری SPSS و آزمون آماری مجذور کا (جهت متغیرهای کیفی) و آزمون t (جهت متغیرهای کمی) استفاده شده است.

یافته ها:

در این تحقیق مجموعاً ۲۶۷ زن بین سنین ۱۸ تا ۴۰ سال شرکت داشتند که ۷ مورد به دلیل عدم پاسخ دهی مناسب تخمدان به تحریک تخمک گذاری از مطالعه حذف گردیدند. میانگین سن زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک ۳۱/۲۷ سال و زنان با نازایی لوله ۲۹/۴۵ سال بود ($p > 0/05$). در میان زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام ICSI در طی ۴۴ سیکل (۳۴/۴٪) و در زنان با نازایی فاکتور لوله در طی ۳۱ سیکل (۲۳/۷٪) بود. در ۳/۱ درصد زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک و ۴ درصد زنان با نازایی لوله ای لقاح اووسیت اتفاق نیفتاد. نتایج آزمون t نشان می دهد میانگین تعداد

فولیکول ها و تعیین دوز داروهای محرک تخمک گذاری بر اساس پاسخ تخمدان برای همه زنان انجام می گرفت.

تزریق ۱۰۰۰۰ واحد هومون گنادوتروپین جفتی (Human Chorionic Gonadotrophin=HCG) زمانی که حداقل دو فولیکول به اندازه ۲۰-۱۷ میلی متر می رسید تجویز و تقریباً ۳۲ ساعت بعد گرفتن تخمک تحت شرایط بیهوشی عمومی انجام می شد. با استفاده از برنامه استاندارد IVF و ICSI تلقیح اسپرم انجام شده و پس از ۲۴ ساعت از تلقیح، در صورت وجود جسم قطبی دوم لقاح مثبت تلقی شده و در روز دوم پس از تلقیح ارزیابی کیفیت رویان انجام می گرفت. سپس کیفیت رویان نمره گذاری گردید بدین ترتیب که: رویان با بلاستومرهای منظم و بدون فرگمانتاسیون نمره ۳ (رویان ایده آل) و رویان با بلاستومرهای نامنظم و بدون فرگمانتاسیون نمره ۲ (رویان متوسط) و رویان با بلاستومرهای نامنظم و با فرگمانتاسیون نمره ۱ (رویان با کیفیت نامطلوب) در نظر گرفته شد (۳). رویان های تازه در روز دوم به داخل رحم منتقل شد و برای محافظت فاز لوتئال پروژسترون روزانه ۵۰ میلی گرم دو بار در روز به صورت تزریق داخل عضلانی تجویز شد (۳). حاملگی کلینیکی در صورت افزایش میزان β -HCG سرم به بیش از ۳۰ mIU (mili International Unit) در روز

جدول شماره ۱: مقایسه دو گروه سندرم تخمدان پلی کیستیک و نازایی لوله ای از نظر میانگین متغیرهای مورد بررسی

متغیرهای مورد بررسی	گروه	سندرم تخمدان پلی کیستیک	نازایی لوله ای
تعداد آمپول FSH و HMG	۲۳/۹۳±۵/۴۷	۲۷/۶۵±۱۱/۰۱	
تعداد اووسیت	۱۳/۱±۹/۳۹	۸/۰۴±۶/۱۷	
تعداد رویان	۷/۷۹±۶/۰۵	۵/۲۴±۳/۹۲	

- داده ها به صورت میانگین± انحراف معیار می باشد.

- در هر سه متغیر اختلاف بین گروهها معنی دار است $p < 0/05$

HMG = Human Menopausal Gonadotrophin

FSH= Follicular Stimulating Hormone

جدول شماره ۲: مقایسه فراوانی نسبی کیفیت رویان در دو گروه سندرم پلی کیستیک و نازایی لوله ای

P value	کیفیت رویان		کیفیت مطلوب		کیفیت متوسط N (%)
	جمع N (%)	کیفیت بد N (%)	کیفیت مطلوب N (%)	کیفیت مطلوب N (%)	
p<۰/۰۵	۸۸۰ (٪۱۰۰)	۷۵ (٪۸/۵)	۱۳۲۵ (٪۱۵)	۶۵۱ (٪۷۳/۹)	سندرم تخمدان پلی کیستیک
	۵۷۰ (٪۱۰۰)	۲۴ (٪۴/۲)	۸۷ (٪۱۵/۳)	۴۴۲ (٪۷۷/۵)	نازایی لوله ای

N: تعداد رویان

افرادی بود که حاملگی کلینیکی (۴/۳۶±۳/۶۵) نداشتند (p<۰/۰۵).

بحث:

بر اساس نتایج این تحقیق تعداد اووسیت به دست آمده حاصل از تحریک تخمک گذاری در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک بیش از زنان با نازایی لوله ایی است که تخمدان طبیعی داشتند. این یافته با نتایج بسیاری از تحقیقات دیگر مشابه است (۸،۱).

این اعتقاد وجود دارد که در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک جریان خون استروما، در فاز فولیکولی، بیش از زنان با تخمدان طبیعی است (۱۰،۹). همچنین نشان داده شده است که افزایش جریان خون استروما در این فاز با افزایش دریافت گنادوتروپین به وسیله سلول های هدف تخمدان همراه است که باعث افزایش تولید اووسیت در روند تحریک تخمک گذاری می شود (۱۲،۱۱،۳).

به اعتقاد برخی محققین کیفیت اووسیت در فاز دوم متافاز تقسیم میوز در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک مناسب نیست و این روند با کاهش قابلیت لقاح در اووسیت همراه است (۴). در این تحقیق با این که میزان لقاح در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک کمتر از گروه با تخمدان طبیعی است، اما از لحاظ آماری این اختلاف معنی دار نبود و مدرکی دال بر کاهش قابلیت لقاح در اووسیت با

آمپول مورد نیاز برای تحریک تخمدان ها در گروه با سندرم تخمدان پلی کیستیک به شکل معنی داری کمتر از گروه با نازایی لوله ایی و تعداد اووسیت و رویان حاصل در گروه با سندرم تخمدان پلی کیستیک بیش از گروه دیگر بود (p<۰/۰۵) (جدول شماره ۱).

در این مطالعه میزان لقاح (نسبت اووسیت های لقاح یافته به تعداد اووسیت) در گروه با سندرم تخمدان پلی کیستیک ۶۴ درصد و در زنان با نازایی لوله ایی ۶۷ درصد بود. مقایسه میزان لقاح در دو گروه با در نظر گرفتن روش تلقیح اسپرم (IVF و ICSI) اختلاف معنی داری را نشان نداد. با استفاده از آزمون آماری کای دو ارتباط معنی داری بین نوع نازایی و کیفیت رویان دیده شد (p<۰/۰۵) (جدول شماره ۲). آزمون آماری t نشان داد میانگین اسکور تجمعی کیفیت رویان در گروه با نازایی سندرم تخمدان پلی کیستیک (۱۳/۱±۱۵/۰۸) به شکل معنی داری بیش از میانگین اسکور تجمعی کیفیت رویان در گروه با نازایی لوله ایی (۱۳/۳۷±۱۱/۰۵) بود (p<۰/۰۵). میزان حاملگی کلینیکی در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک ۳۰/۶ درصد و در گروه با نازایی لوله ایی ۱۷/۶ درصد مشاهده شد. آزمون آماری نشان داد میزان حاملگی به شکل معنی داری در زنان PCOS بیش از گروه با نازایی لوله ایی بود (p<۰/۰۰۱).

همچنین میانگین تعداد رویان با کیفیت مطلوب در واحدهای مورد پژوهشی که دارای حاملگی کلینیکی (۵/۹۸±۴/۵۴) بودند به شکل معنی داری بیش از

استفاده از روش های IVF و ICSI در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک دیده نمی شود (۱۳). علاوه بر میزان لقاح، انتخاب رویان با بالاترین کیفیت و قابلیت لانه گزینی از مهمترین عوامل در موفقیت روش های کمک باروری شناخته شده است (۱۴، ۱۵). بر این اساس ارزیابی مورفولوژی رویان از جمله روش های اصلی برای انتخاب رویان می باشد. تحقیقات نشان می دهد موفقیت در روش های کمک باروری به تعداد رویان با کیفیت مطلوب و تعداد رویان منتقل شده به رحم ارتباط دارد (۱۶). Frank و همکارانش گزارش کردند که بر اساس نتایج تحقیق خود سندرم تخمدان پلی کیستیک اثر نامطلوبی بر روی کیفیت رویان نمی گذارد (۵). اما نتایج حاصل از این تحقیق نشان داده است، در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک میزان تکامل سلول رویان با کیفیت مطلوب کمتر از زنانی است که تخمدان ها طبیعی می باشند و نشان دهنده اثرات سوء این سندرم در تکامل بعدی سلول تخم است اما به دلیل تولید اووسیت بیشتر در روند تحریک تخمک گذاری نسبت به زنان با تخمدان طبیعی، تعداد رویان حاصل در لقاح آزمایشگاهی بیشتر خواهد بود. بنابراین شانس تکامل رویان با کیفیت مطلوب به دلیل تعداد بیشتر رویان، نیز افزایش می یابد و با افزایش اسکور جمعی کیفیت رویان که تابعی از تعداد رویان با کیفیت مطلوب است، همراه خواهد شد. مطالعه Ludwing و همکارانش نیز نشان داده است که اسکور جمعی کیفیت رویان در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک بالاتر از گروه کنترل است (۱۰).

از آنجا که شانس داشتن تعداد بیشتر رویان با کیفیت مطلوب در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک بیشتر است، شانس حاملگی نیز در این گروه افزایش می یابد. نتایج تحقیق حاضر مبین این است که حاملگی به

دنبال روشهای کمک باروری در این گروه بیش از گروه با نازایی لوله بوده است و شرایط آندوکرینی این گروه در استفاده کنندگان از روش های کمک باروری که تعداد اووسیت حاصل از تحریک تخمک گذاری زیاد است، تأثیر چندانی بر میزان حاملگی این گروه ندارد. در مطالعه Engmanee و همکاران نیز میزان حاملگی در زنان با تخمدان پلی کیستیک بیشتر از گروه با نازایی لوله گزارش شده است (۳).

به علاوه Shen و همکارانش دریافتند که احتمال حاملگی با افزایش غلظت E2 (استرادیول) در زمان تجویز HCG افزایش می یابد (۱۴). از طرفی، در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با گروه های دیگر غلظت E2 این زمان بالاتر است (۱، ۱۷) که این مورد نیز می تواند دلیلی بر بالاتر بودن میزان حاملگی در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک باشد. ارتباط معنی داری که بین تعداد رویان با کیفیت مطلوب و حاملگی در این تحقیق دیده شد، نیز این نظریه را تأیید می کند.

نتیجه گیری:

شانس حاملگی در گروه سندرم تخمدان پلی کیستیک به دلیل داشتن شانس انتخاب رویان با بیشترین پتانسیل لانه گزینی و تکامل، بالاتر از زنان با نازایی لوله ایی است.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان مقاله بر خود لازم می دانند از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که حمایت مالی طرح تحقیقاتی را بر عهده داشته است، کلیه پزشکان مرکز باروری و ناباروی اصفهان و خانم ها لیلا جواهری و مهنوش مطیعی کمال قدردانی خود را اعلام نمایند.

منابع:

1. Amin AF, Abd el-Aal DE, Darwish AM, Meki AR. Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Doppler indices of ovarian stromal blood flow, serum vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003 Apr; 79(4): 938-41.
2. Edwards RG, Beard HK. Is the success of human IVF more a matter of genetics and evolution than growing blastocysts? *Hum Reprod*. 1999 Jan; 14(1): 1-4.
3. Engmann L, Maconochie N, Sladkevicius P, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The outcome of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. *Hum Reprod*. 1999 Jan; 14(1): 167-71.
4. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995 Sep; 333(13): 853-61.
5. Franks S, Roberts R, Hardy K. Gonadotrophin regimens and oocyte quality in women with polycystic ovaries. *Reprod Biomed Online*. 2003 Mar; 6(2): 181-4.
6. Howles CM, Macnamee MC, Edwards RG, Goswamy R, Steptoe PC. Effect of high tonic levels of luteinising hormone on outcome of in-vitro fertilization. *Lancet*. 1986 Aug; 2(8505): 521-2.
7. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Quantification of ovarian power Doppler signal with three-dimensional ultrasonography to predict response during in-vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2003 Oct; 102(4): 816-22.
8. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Quantification of ovarian power Doppler signal with three-dimensional ultrasonography to predict response during in-vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2003 Oct; 102(4): 816-22.
9. Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y, Tanaka T. High incidence of embryo transfer cancellations in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 1995 Aug; 10(8): 1962-7.
10. Ludwig M, Finas DF, al-Hasani S, Diedrich K, Ortmann O. Oocyte quality and treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *Hum Reprod*. 1999 Feb; 14(2): 354-8.
11. Lan KC, Huang FJ, Lin YC, Kung FT, Hsieh CH, Huang HW, et al. The predictive value of using a combined Z-score and day 3 embryo morphology score in the assessment of embryo survival on day 5. *Hum Reprod*. 2003 Jun; 18(6): 1299-306.
12. MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1993 Feb; 8(2): 233-7.
13. Plachot M, Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Chouraqui A, Tesquier A, Serkine AM, et al. Oocyte and embryo quality in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003 Apr; 31(4): 350-4.
14. Shen S, Khabani A, Klein N, Battaglia D. Statistical analysis of factors affecting fertilization rates and clinical outcome associated with intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2003 Feb; 79(2): 355-60.
15. Terriou P, Sapin C, Giorgetti C, Hans E, Spach JL, Roulier R. Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertil Steril*. 2001 Mar; 75(3): 525-31.

16. Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D, Valkenburg M, Van de Meerssche M, Ryckaert G. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. Hum Reprod. 1999 Sep; 14(9): 2345-9.
17. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Kyei-Mensah A, Shaker A, Jacobs HS, et al. Ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovaries-a possible new marker for diagnosis? Hum Reprod. 1995 Aug; 10(8): 1992-6.