

## Çocuklarda Gastroözefageal Reflünün Süt ve Daimi Diş Erozyonu ile İlişkisi: Literatür Derlemesi

### Relationship to Erosion of Primary and Permanent Teeth of Gastroesophageal Reflux in Children: A Literature Review

Mustafa Erhan Sarı<sup>a</sup>, DDS, PhD, Alp Erdin Koyutürk<sup>b</sup>, DDS, PhD

<sup>a</sup>Samsun Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi.

<sup>b</sup>Doçent, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti A.D.

#### Özet

Gastroözefageal reflü, özafagusun en sık görülen hastalığı olması yanında çocukluklarda da sıklıkla görülebilmektedir. Mekanizması tam olarak anlaşılmasa da genetik, çevresel, anatomik, hormonal ve nörojenik olaylarla ilgili olduğu gösterilmiştir. Gastroözefageal reflü hastalarında uzun vadede beslenme sorunları, özafagitis, anemi, apne, aspirasyon pnömonisi ve yemek borusu daralması gibi sorunlarla karşılaşılabilir. Dişlerdeki erozyon ile regürjitasyon ya da kusma vakalarının ilişkisi birçok çalışmada belirtilmiştir. Özellikle küçük çocuklarda reflü kontrol mekanizmalarının gelişmemiş olması, Gastroözefageal reflünün süt dişlerindeki erozyonunu daha belirgin hale getirebilmektedir. Gastroözefageal reflü erken dönemde diş hekimi muayenesi ile saptanabilmekte, hastalığın erken dönemde teşhisi ile ilerlemesi önlenebilmektedir. Gastroözefageal reflülü çocuk hastaların dişlerindeki erozyon koruyucu önlemlerin alınması ve hastanın bilinçlendirilmesiyle önlenebilir hale gelebilmektedir.

#### Abstract

Gastroesophageal reflux besides being the most common illnesses in esophagus is also prevalent among children. Although it has not been fully understood the mechanism it has been shown to be related to genetic, environmental, anatomical, hormonal and neurogenic events. In the patients with Gastroesophageal reflux nutritional problems in the long run, esophageal inflammation, anemia, apnea, and aspiration pneumonia and may face problems such as narrowing of the esophagus can be observed. The relationship with dental erosion of teeth and gastric acid regurgitation or vomiting cases was shown in many studies. Especially in young children have not developed mechanisms to control reflux, Gastroesophageal reflux become more apparent with erosion in primary teeth. Gastroesophageal reflux can be detected by early dental examination; progression of the disease can be prevented with early diagnosis. The dental erosion in pediatric patient having Gastroesophageal reflux may become preventable with the protection measures and the conscious of patients.

Gastroözofageal reflü (GÖR) özellikle son zamanlarda toplumda görülme sıklığı oldukça fazla olan bir rahatsızlıktır. Bu sebeple GÖR hastalığı hem ağızda bulgu verebilmesi hem de tedavi yöntemleri açısından diş hekimlerini yakından ilgilendirmektedir. Bu derlemede özellikle çocuk diş hekimliğinde önem

taşıyan dental erozyon ile GÖR hastalığının ilişkisi anlatılmaya çalışılmıştır.

#### Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Belirtileri

Gastroözofageal reflü (GÖR) mide içeriğinin istemsiz olarak özofagusa kaçması olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Çocuklarda ve erişkinlerde gün boyunca fizyolojik olarak oluşabilmektedir. Özafagusun en sık görülen rahatsızlıklarından biri olduğu gibi çocuklarda da sıklıkla gözlenmektedir.<sup>2</sup> Mekanizması tam olarak anlaşılmasa da genetik,

Dr. M. Erhan Sarı  
Samsun Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi  
Samsun Türkiye  
Tel:0362 440 54 18  
E-posta: [dterhansari@hotmail.com](mailto:dterhansari@hotmail.com)

çevresel, anatomik, hormonal ve nörojenik olaylarla ilgili olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup>

Bebeklerde ve çocuklarda GÖR hastalığının en önemli belirtisi regürjitasyondur. Regürjitasyon yaşamın ilk yıllarında sık görülen bir durumdur. Dört ayağa kadar çocukların 2/3'ünde ve 12 aylık süt çocuklarının %5'inde görülebilmektedir. Hastalığın diğer bulguları olmaksızın sadece regürjitasyonda bebek rahatsız değildir ve beslenme sonrası bebeğin ağzının kenarından besinleri sızdırması şeklindedir. Bu durumda tedaviye gerek görülmemektedir. Süt çocuklarının hemen hemen hepsinde kendiliğinden düzelmektedir.<sup>4</sup> GÖR hastalığı olan süt çocuklarının küçük bir bölümünde anoreksi (iştahsızlık), disfaji (zor yutma), odinofaji (ağrılı yutma), beslenme sırasında çocuğun yay pozisyonunu alması, iritabilite (tahriş), hematemez (kusma ile beraber kan gelmesi), anemi, hipoproteinemisi (protein miktarının düşmesi), melena (dışkıdan kan çıkması) ve gelişme geriliği olmaktadır.<sup>3,4</sup> GÖR hastalığı süt çocuklarında aynı zamanda yaşamı tehdit eden olaylardan (ani bebek ölümü sendromu) biri olup reaktif hava yolu hastalığı, tekrarlayan stridorlar (hırıltı), kronik öksürük ve tekrarlayan pnömoni gibi kronik solunum yolu hastalıkları ile ilişkilidir.<sup>5</sup>

Son yıllarda GÖR'ün alt ve üst solunum yolu hastalıkları ile ilişkisi üzerinde dikkatle durulmaktadır. Özellikle üst solunum yolları hastalıkları ile ilişkisi kulak burun boğaz hekimlerini bu konu üzerinde yoğunlaştırmıştır. Gastrik içeriğin distal özofagusta sınırlı kalmayıp, üst solunum yolları ile ilgili tüm boşluklara (farinks, sinüs, orta kulak vb.) ulaşması ve burada yaptığı inflamasyon ile enfeksiyona zemin hazırlaması son çalışmalarda sıklıkla gösterilmektedir.<sup>6</sup> GÖR hastalığının solunum yolları ile ilgili semptomları çocuğun yaşı ile farklılık göstermektedir. Solunum semptomları açısından süt çocuklarında üst hava yolları semptomları ve apne daha sık görülürken büyük çocuklarda alt hava yolları semptomları ve astım daha ön plandadır.<sup>6,7</sup>

GÖR hastalarında uzun vadede beslenme sorunları, özafagitis, anemi, apne, aspirasyon pnömonisi ve yemek borusu daralması gibi sorunlarla karşılaşılabilir. GÖR okul öncesi çocuklarda tekrarlayan kusmalarla kendini gösterebilmektedir. Daha büyük çocuklarda erişkin gibi kronik göğüs arkasında yanma ve regürjitasyona neden olmaktadır.<sup>2,5</sup>

## Gastroözofageal reflü ile dişlerdeki Erozyon arasındaki ilişki

Erozyon dişlerde herhangi bir kimyasal etki sonucu; mekanik veya travmatik nedenlere bağlı olmaksızın oluşan geri dönüşümsüz sert doku kaybı olarak tanımlanmaktadır.<sup>8,9</sup>

Dişlerdeki erozyonu yiyecek ve içeceklerin kimyasal özellikleri (kalsiyum, fosfat ve florür içeriği), hastaların davranışsal (yeme ve içme alışkanlıkları, hayat tarzı, asit tüketimi) ve biyolojik yapısı (tükürük akış hızı, tükürüğün tamponlama kapasitesi, tükürüğün yapısı, diş sert dokusunun anatomisi) etkileyebilmektedir.<sup>10</sup> Tükürüğün tamponlama kapasitesinin azalması ve tükürük pH'sının 4'ün altına düşmesiyle erozyon riski artmaktadır.<sup>11</sup> Tükürüğün protein, glikoprotein, kalsiyumfosfat ve florür dengesi erozyonu önleyebilmektedir.<sup>12</sup>

Oral kavitede aşınmış yüzeylerle kendini gösteren diş harabiyeti, erozyon ve madde kaybıyla birlikte ortaya çıkmaktadır.<sup>13</sup> Yapılan çalışmalarda erozyonun hem süt hem de daimi dentisyonda geniş bir prevalansa (% 2-30) sahip olduğu bildirilmektedir.<sup>14,15</sup>

Klinik araştırmalarda, gastrik asidin dişte erozyon meydana getirebilmesi için en az 1-2 yıl, haftada birkaç kez düzenli olarak dişlerle temas etmesinin gerekli olduğu bildirilmektedir.<sup>16</sup> Dişlerdeki erozyon ile regürjitasyon ya da gastrik asit içeren kusma vakalarının ilişkisi birçok çalışmada belirtilmiştir.<sup>17,18</sup> Kronik kusma, kusma içeren bulumia, anoraksia ve reflü hastalıklarının diş yüzeyi kayıplarına neden olabileceği bilinmektedir.<sup>19</sup> Ayrıca GÖR hastaları düşük tükürük tamponlama kapasitesine sahip olduklarından bu hastalarda daha şiddetli erozyon lezyonları meydana geldiği belirtilmektedir.<sup>20</sup>

Dişlerde aşınmanın yanında harabiyet, hassasiyet, kötü estetik görünüm ve diş ağrıları görülebilir. GÖR sonucu ağza gelen gastrik içeriğin dişlerde erozyon yapması mine tabakasının özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Mine tabakasının çözünürlüğü için kritik pH değeri 5,5 iken, GÖR durumunda ağızda bulunan gastrik sıvının pH değeri 1-1,5 arasında değişmektedir. Dişlerin mine tabakası sürekli gastrik sıvıdan kaynaklanan asitli ortamda kaldığında yüzeylerinde demineralizasyon gerçekleşmektedir.<sup>21,22</sup>

Jarvinen ve ark.<sup>23</sup> GÖR belirtileri gösteren 109 yetişkin hasta ile yaptıkları çalışmada dental erozyonla GÖR arasındaki ilişkiyi araştırmış ve sadece 7 hastada erozyon saptamışlardır. Barlett ve ark.<sup>24</sup> palatal erozyon ve GÖR arasında bir ilişki bulmuş ancak

kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde olmadığını bildirmektedirler.

Literatürlerde dişlerdeki erozyonla GÖR arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda vaka raporu ve çalışmaya rastlanmaktadır.<sup>25,26,27</sup>

Taylor ve ark.<sup>28</sup> GÖR ile ilişkili diş yüzeyinde şiddetli yüzey kaybıyla karakterize bir vaka bildirmişlerdir. Aine ve ark.<sup>29</sup> 17 çocuk üzerinde yaptığı araştırmada şiddetli erozyon lezyonlarının solunum yolu hastalıklarının belirtileri ile birlikte gerçekleştiğini saptamışlardır. Gudmunson ve ark.<sup>20</sup> 14 yetişkin üzerinde yaptıkları çalışmada düşük tamponlama kapasitesine sahip bireylerde GÖR'e bağlı olarak erozyonun artabileceğini belirtmektedirler.

GÖR ve gastrik belirtiler gösteren çocukların asidik içecekler ve karbonatlı yiyeceklerden kaçınmaları gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda<sup>30,31</sup> süt azı dişler ve süt keserlerde ortaya çıkan erozyonun miktarı birbirine oldukça yakın bulunmuştur. Dişlerdeki şiddetli erozyon belirtileri uzun süreli reflü hastalığı durumunda daha çok dişlerin palatal veya lingual yüzeylerinde ortaya çıkmaktadır.<sup>31</sup>

Diş erozyonu oluşmasında dış faktör olarak asidik yiyecek, içecek tüketimi, asit yapılı ilaç kullanımı ve birçoğunun da GÖR hastalığına bağlı olarak gastrik içeriğinin ağız kavitesi içine regürjitasyonu sonucu olduğu bildirilmiştir.<sup>32,33,34</sup> Özellikle küçük çocuklarda zayıf kas kontrolü ve reflü kontrol mekanizmalarının gelişmemiş olması nedeniyle GÖR hastalığının artışı ile beraber süt dişlerindeki erozyon daha belirgin hale gelmektedir.<sup>16, 24</sup> Diş erozyonunun şiddeti regürjitasyonun sıklığına, tükürük ve diş yapısına bağlı olarak her hastada farklı olabilmektedir.<sup>21</sup>

Çocuklarda GÖR hastalığına bağlı olarak oluşan dental erozyon yetişkinlerdeki kadar büyük bir problem değildir. Ersin ve ark.'nın<sup>35</sup> yaptıkları çalışmada GÖR hastalığı ile çürük oluşumu, tükürük yapısı, tükürüğün mikrobiyolojik kompozisyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. GÖR hastalarından alınan mide içeriğinin kolalı içeceklere kıyasla daha fazla aşındırıcı etkiye sahip olduğu ve bu hastalarda % 42 gibi yüksek oranlarda erozyon olduğu rapor edilmiştir. Bununla beraber GÖR hastası olan yetişkin bireylerde yapılan başka bir çalışmada erozyon derecesinin (% 80) yüksek oranda olduğu bildirilmektedir.<sup>36</sup>

Arka grup dişlerde mine erozyonu GÖR'ün ilk belirtisi olabilmektedir. Ancak ağız muayenesi ile erozyonun abrazyon ve atrizyon gibi sebeplerden elimine edilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda<sup>30,31,34</sup> dental erozyonda ilk olarak üst kesici dişlerin

palatinal yüzeyleri etkilenmekte olduğu, erozyona neden olan faktörlerin devam etmesi ile üst premolar ve molarların palatinal ve okluzal yüzeyleri de etkilendiği belirtilmiştir. Gilmour ve ark.<sup>32</sup> yaptıkları çalışmada hastaların çoğunda üst keser dişlerin palatinal yüzlerinde erozyon görülürken, daha az olarak posterior dişlerin çeşitli bölgelerinde erozyon görüldüğünü bildirmektedirler.

Dugmore ve ark.<sup>37</sup> İngiltere'de yaptıkları çalışmada reflü sonucu oluşan erozyonu cinsiyete göre sınıflandırmış, erkeklerde bukkal/labial ve palatinal/lingual yüzlerdeki erozyonun kadınlara göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ersin ve ark.<sup>35</sup> yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar görülmekte olup, erkeklerde bayanlara göre daha yüksek oranda, yine yoğun olarak palatinal bölgede aşınma olduğu görülmüştür.

Schroder ve ark.<sup>38</sup> GÖR hastalığı olan kişilerin dişlerinde erozyon görülme sıklığını %24 olarak bulurken, Meurman ve ark.<sup>39</sup> bu oranı %55 olarak belirtmişlerdir. Bu durum GÖR hastalığının meydana çıkma zamanına ve regürjitasyon sıklığına bağlanabilir.

Linnet ve ark.<sup>12</sup> sağlıklı çocuklarla GÖR'lü çocukları karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada 52 çocuğu dental açıdan değerlendirmişlerdir. Değerlendirmede medikal kayıtları, anamnezleri, diyet alışkanlıkları, dişlerdeki erozyon miktarları, çürük mine hipoplazileri ve S.mutans seviyeleri göz önünde bulundurulmuştur. GÖR'lü çocukların koruyucu ve restoratif tedavileri için diş hekimleri tarafından kontrol altında tutulması gerektiği sonucuna varılmıştır.

GÖR ile bağlantılı diş erozyonlarının tanı ve tedavisinde, diş hekimleri ile gastroenterologlar arasındaki yardımlaşma önemli rol oynar. GÖR hastalığı olan bireylerde dişlerde erozyon görülme yüzdesi fazla olup, bu nedenle sistemik hastalığın ilaçla tedavisi ve dişlerde koruyucu ve protetik tedavilerin yapılması önerilebilir. Bu nedenle GÖR erken dönemde diş hekimi muayenesi ile saptanabilmekte, hastalığın erken dönemde teşhisi ile ilerlemesi önlenmektedir. Ağız sağlığı açısından da koruyucu önlemlerin alınması, hastanın bilinçlendirilmesi diş hekimliği açısından son derece önemlidir. Özellikle çocuk hastalarda sistemik ya da hekim kontrolünde fluor uygulamaları yapılarak ve ebeveynleri bilgilendirilerek düzenli kontrollerin yapılması ile ağız sağlığı korunabilir. Gastroözofageal reflü hastalığı olan çocuklarda semptomları tetikleyen kafein, çikolata ve baharatlı yiyeceklerin alınması önlenmelidir.

Erozyon geriye dönüşümsüz bir doku kaybı olduğundan, GÖR rahatsızlığı olan hastalarda erozyon oluşturacak nedenler saptanarak, nedenleri ortadan kaldırma ve tedavi etme yoluna gidilmelidir.

### Kaynaklar

1. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:1-31.
2. Orenstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric gastrointestinal disease (4th ed) Vol 2*. Ontario: BC Decker 2004; 1219-1240.
3. Vandenas Y, Hassall E. Mechanisms of Gastroesophageal Reflux and Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 119-136.
4. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 569-572.
5. Hillemeier AC. Gastroesophageal Reflux and Esophagitis. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*. St. Louis, Mosby-Year Book Inc 1996; 461-468.
6. Rosbe KW, Kenna MA, Auerbach AD. Extraesophageal reflux in Pediatric patients with upper respiratory symptoms. *Arch otolaryngol head, neck surg* 2003; 129: 1220-1231.
7. Bach K, McGrut W, Postma GN. Pediatric laryngopharyngeal reflux. *Ear, Nose&Throat Journal* 2002;81: 27-31.
8. Watson IB, Tulloch EN. Clinical assessment of cases of tooth surface loss. *Br Dent J* 1985; 159: 144-148.
9. White SC, Pharaoh MJ. *Oral Radiology: Principles and Interpretation*. 4<sup>th</sup> ed., St.Louis: Mosby Int p; 2000; 303-338.
10. Aine L, Baer M, Maki M. Dental erosions caused by gastroesophageal reflux disease in children. *J Dent Child* 1993; 60: 210-214.
11. Gregory-Head BL, Curtis DA, Kim L, Cello J. Evaluation of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Prosthet Dent* 2000; 83: 675-680.
12. Linnett V, Seow WK. Dental erosion in children: a literature review. *Pediatr Dent* 2001; 23: 37-43.
13. Davis WB, Winter PJ. The effect of abrasion on enamel and dentine and exposure to dietary acid. *Br Dent J* 1980; 148: 253-256.
14. Millward A, Shaw L, Smith AJ, Rippin JW, Harrington E. The distribution and severity of tooth wear and the relationship between erosion and dietary constituents in a group of children. *Int J Paediatr Dent* 1994; 4: 151-157.
15. Milosevic A, Young PJ, Lennon MA. The prevalence of tooth wear in 14-year-old school children in Liverpool. *Community Dent Health* 1994; 11: 83-86.
16. Dabsban A, Patel H, Delaney J, Wverth A, Thomas R, Tolia V. Gastroesophageal Reflux Disease and Dental Erosion in Children. *J Pediatr* 2002; 23: 474-478.
17. Bartlett DW, Evans DF, Anggiansah A, Smith BG. The role of esophagus in dental erosion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89:312-315.
18. Gregory-Head BL, Curtis DA, Kim L, Cello J. Evaluation of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Prosthet Dent* 2000; 83: 675-680.
19. Al-Dlaigan YH, Shaw L, Smith AJ. Is there a relationship between asthma and dental erosion? A case control study. *Int J Paediatr Dent* 2002; 12: 189-200.
20. Gudmundsson K, Kristleifsson G, Theodors A, Holbrook WP. Tooth erosion, gastroesophageal reflux and salivary buffer capacity. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1995; 79: 185-189.
21. Dabsban A, Patel H, Delaney J, Wverth A, Thomas R, Tolia V. Gastroesophageal Reflux Disease and Dental Erosion in Children. *J Pediatr* 2002; 23: 474-478.
22. Baron RP, Carmichael RP, Marcon MA. Dental Erosion in Gastroesophageal reflux disease. *J Can Dent Assoc* 2003; 69: 84-89.
23. Jarvinen V, Rytomaa I, Heinonen O. Risk factors in dental erosion. *J Dent Res* 1991; 70: 942-947.

- 24.** Bartlett DW, Evans DF, Anggiansah A, Smith BG. The role of esophagus in dental erosion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 312-315.
- 25.** Gilmour AG, Beckett HA. The voluntary reflux phenomenon. *Brit Dent J* 1993; 175: 368-372.
- 26.** Allan D. Dental erosion from vomiting. A case report. *Br Dent J* 1969; 126: 311-312.
- 27.** Meurman JH, Toskala J, Nuutinen P, Klemetti E. Oral and dental manifestations in gastroesophageal reflux disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 583-589.
- 28.** Taylor G, Taylor S, Abrams R, Mueller W. Dental erosion associated with asymptomatic gastroesophageal reflux. *J Dent Child* 1992; 59: 182-185.
- 29.** Aine L, Baer M, Maki M. Dental erosions caused by gastroesophageal reflux disease in children. *J Dent Child* 1993; 60: 210-214.
- 30.** Imfeld T. Dental erosion. Definitions, classification and links. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 151-155.
- 31.** Grippo JO, Simring M, Schreiner S. Attrition, abrasion, corrosion and abfraction revisited: a new perspective on tooth surface lesions. *J Am Dental Ass* 2004; 135: 1109-1118.
- 32.** Gilmour AG, Beckett HA. The voluntary reflux phenomenon. *Br Dent J* 1993; 175: 368-372.
- 33.** Ibbetson R, Eder A. Tooth surface loss: editors' introduction. *Br Dent J* 1999; 186: 60-66.
- 34.** Barlett DW, Evans DF, Smith BG. The relationship between gastro-oesophageal reflux disease and dental erosion. *J Oral Reh* 1996; 23: 289-297.
- 35.** Ersin NK, Öncag Ö, Tümgör G, Aydogdu S, Hilmioğlu S. Oral and Dental Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease in Children Pediatric Dentistry A Preliminary Study 2006; 28: 279-284.
- 36.** Tuğut F, Doğan DÖ, Polat NT, Yılmaz K, Özdemir AK. Gastroözofagal Reflü Hastalığı Olan Bireylerdeki Diş Erozyon Sıklığının Araştırılması. *CÜ Diş Hek Fak Derg* 2009; 12: 29-32.
- 37.** Dugmore CR, Rock WP. A multifactorial analysis of factors associated with dental erosion. *Br Dent J.* 2004; 196: 283-286.
- 38.** Schroeder PL, Filler SJ, Ramirez B, et al: Dental erosion and acid reflux disease. *Ann Int Med* 1995; 122: 809-815.
- 39.** Meurman JH, Ten Cate JM. Pathogenesis and modifying factors of dental erosion. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 199-206.