

Glokomda Tıbbi Tedavi

Murat İRKEÇ*

Glokomun cerrahi tedavisindeki gelişmelere rağmen, glokomun tıbbi tedavisi klinik ve farmakolojik açıdan önemini korumaktadır. Fizyolojik açıdan ele alındığı zaman glokomda kullanılan mikrocerahi yöntemlerin ve drenajı artırmaya yönelik sitotoksik maddelerin normal fizyolojiye uymayan ilkelerle etkin oldukları görülmektedir (1). Öte yandan, glokomda ganglion hücrelerinin aksonlarını tahrip eden mekanizma vasküler faktörlere ya da lamina kribrosanın distorsiyonu gibi mekanik faktörlere bağlı olsa bile, cerrahi ve tıbbi tedavi bugün için büyük ölçüde göziçi basıncının düşürülmesine yönelik bulunmaktadır.

Göziçi basıncının belirlenmesi aköz akımı ve aköz akımına olan direncin bileşkesi olarak gerçekleşmektedir. Glokom tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları da bu noktadan hareketle göziçi sıvısının yapımını azaltmakta veya bu sıvının dışakımına karşı olan direncini zayıflatmaktadır. Glokomun tıbbi tedavisinde etki mekanizmaları farklı, yani hem aköz yapımını azaltan hem de aközün dışakımını artıran ilaçlar kombine olarak kullanılabilir. Glokom tedavisinde kullanılan ilaç grupları kolinerjik (parasempatometik), adrenerjik ve dopaminerjik ilaçları ve karbonik anhidraz inhibitörleri ile protaglandin türevleri gibi yeni ve güncel terapötik ajanları ve hiperosmotik maddeleri kapsamaktadır.

Oküler Kolinerjik Ajanlar

Glokom tedavisinde göziçi basıncını azaltmak amacıyla kullanılan oküler kolinerjik ajanlar 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren primer ve sekonder glokomların tıbbi tedavisinde kullanım alanın-

da bulunmaktadır. Oküler kolinerjik ajanlar parasempatik sinir sistemini nöromusküler birleşim yerinde direkt etkili olan ilaçlar ve indirekt parasempatometikler (antikolinesteraz ilaçlar) olarak iki ana bölümde incelenmektedir.

Pilokarpin ve karbakolun yer aldığı direkt parasempatometik ilaçlara göre daha uzun süreli ve daha etkili bir biçimde tansiyon kontrolü sağlayan indirekt parasempatometik ajanlar, yan tesirleri nedeniyle, son yıllarda daha seyrek olarak kullanılmaktadırlar (2).

a. Direkt Etkili Parasempatometik İlaçlar

Direkt etkili parasempatometik grup içinde yer alan ilaçlardan pilokarpin ve karbakol glokom tedavisinde halen kullanılmakta olan ajanlardır. Bu ajanlardan pilokarpin 1870 yılından beri oftalmolojide glokom tedavisi için kullanılmakta ve etkisini doğrudan motor son plak uyarımı şeklinde göstermektedir. Karbakol ise hem doğrudan parasempatometik etki gösterirken, hem de asetilkolinesteraz inhibisyonu ile etki göstermektedir (3).

a, 1. Pilokarpin

Pilocarpus microphyllus bitkisinden elde edilen pilokarpinin korneayı geçmesi için klorhidrat ve nitrat tuzlarının kullanılması gerekmektedir. Pilokarpin asetilkolinden farklı olarak sadece muskarinik reseptörlere etkilemektedir. Pilokarpin sistemik olarak sadece muskarinik reseptörleri etkilemektedir. Pilokarpin sistemik olarak lakrimasyon ve terlemeye, bazen tansiyon düşmesine ve nabız yavaşlamasına neden olmaktadır. Göz üzerindeki etkisini ise pupiller sfinkter ve siliyer kasları uyarak gösteren pilokarpin miyosis ve akomodasyon spazmına yol açmaktadır. Pilokar-

Prof.Dr. Hacettepe Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD, ANKARA

pinin etkisiyle kasılan siliyer kas yapışmakta olduğu sklera mahmuzu üzerinde germe etkisi yapmaktadır. Aynı etki lentin geriye doğru hareketiyle de gözlenmiştir (4). Böylece siliyer kasın kasılması trabeküler ağı germekte ve aközün dışakımını artırmaktadır.

Pilokarpinin miotik etkisinden belirli açı kapanması glokomu türlerinde yararlanmak mümkündür. Açı kapanması glokomu bulunan gözlerde miosis pupiller bloğu ortadan kaldırarak veya periferik irisi ön kamera açısından uzaklaştırmak suretiyle aközün dışakımını artırmaktadır.

Pilokarpinin uveoskleral drenajı azaltan bir maddedir. Bu nedenle, konvansiyonel aköz drenaj yolları çalışmayan olgularda ekstrakanaliküler drenajı bozan pilokarpinin göziçi basıncında paradoks bir yükselmeye yol açabilmektedir (5). Episkleral venöz basınç ise pilokarpinin tarafından etkilenmemektedir.

Klinik kullanımda pilokarpinin %1-4'lük çözeltileri bulunmaktadır, %5'ten daha yüksek konsantrasyonlar ilacın oküler hipotansif etkisini artırmadığı gibi toksik yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. İrisdeki melanin pilokarpini bağlama özelliği gösterdiğinden, pilokarpinin yüksek konsantrasyonlarına koyu renkli kişilerde gereksinim duyulabilir (6).

Araştırmalar nazolakrimal oklüzyonun ve basit göz kapamanın pilokarpinin etki süresinin uzatılmasını sağladığını ve böylece daha düşük konsantrasyonlarda pilokarpinin etkin olabileceğini göstermiştir. Bu düşünceden hareketle, klasik olarak etki süresi 6-8 saat olan ve günde 3-4 kez kullanılması gereken pilokarpinin çözeltileri yerine, etki süresi daha uzun olan ve günde bir kez tatbik edilebilecek olan pilokarpinin jeli geliştirilmiştir. Pilokarpinin jeli pilokarpinin yavaş salınmasını sağlamak üzere uygulama alanına sokulmuş, ancak ilk tatbikte etkisinin daha fazla olduğu, daha sonra bu etkinin azaldığı dikkati çekmiştir (7). Pilokarpinin jel %4 pilokarpinin klorhidrat eşdeğeri olup, yüksek viskoziteli bir akrilik vehikül içinde yer almaktadır. Yatarken uygulanan pilojel göziçi basıncını 24 saate kadar kontrol altında tutarken, hastaların bir bölümünde daha sık uygulamaya ihtiyaç duyulmaktadır. Sık uygulanan pilojelin en önemli yan etkisi uzun süren diffüz yüzeyel kornea bulanıklığının ortaya çıkmasıdır.

Pilokarpinin membran kontrollü bir sistem içinde salınmasını sağlayan Ocusert Pilo 20 ve 40 pilojele göre daha uzun etki süresine sahip bulunmaktadır. Belirli ajantajları bulunmasına rağmen membran kontrollü pilokarpinin salınım sistemleri klinik uygulama içinde yaygınlık kazanmamıştır.

Pilokarpinin topikal kullanımına ait en önemli oküler komplikasyonlar özellikle aydınlatma yetersizliğinde ortaya çıkan görme azalması, miyopi ve siliyer kasın kasılmasına bağlı supraorbital bölge ve şakak ağrılarıdır. Genç hastalarda pilokarpinin daha az tolere edilmesinin nedenleri arasında 6 dioptriye kadar çıkabilen akomodatif miyopi yer almaktadır. Yaşlı hastalarda ise akomodatif miyopinin önemsiz oluşuna karşılık, miosis lens opasitelerine bağlı görme bozukluğunu ortaya çıkarmaktadır.

Pilokarpinin göze ait diğer yan etkileri gözkapaklarının ve konjonktivanın duyarlılık kazanması (toksik folliküler konjonktivit), retina dekolmanı, lens opasiteleri, iris kistleri ve açı kapanmasının presipitasyonu, postoperatif kullanımda şiddetli bir göziçi inflamasyonunun gelişmesi şeklindedir (2,3).

Pilokarpinin sistemik komplikasyonları bulantı, kusma, terleme, bronşiyal spazm, pulmoner ödem ve kalbin atım hızında yavaşlama şeklinde kendisini gösterebilir.

Eski ve yan tesirleri bulunan bir ilaç olmasına rağmen glokom tedavisinde klasik yerini koruyan pilokarpinin, özellikle açık açılı glokom tedavisinde diğer ajanlarla birlikte kullanıldığı takdirde additif hipotansif etki göstermesi bakımından da önem taşımaktadır.

a. 2. Karbakol

1932 yılında geliştirilen bir ilaç durumundaki karbakol kolinesterazlara karşı dirençli oluşu ve özgünlüğü ile glokomda kullanım alanına girmiştir. Karbakol yapısal olarak asetilkolinden farklılık göstermektedir. Topikal olarak günde 3 kez kullanılan karbakolun %0.75, 1.5, 2.25 ve 3 konsantrasyonunda çözeltileri bulunmaktadır. Pilokarpine göre gerek oküler gerekse sistemik yan etkileri daha belirgindir (2).

b. Antikolinesteraz Maddeler (2)

2. Dünya savaşı sırasında kimyasal savaş ajanları olarak geliştirilen antikolinesteraz organofosfatlar 1950 yıllarında glokom tedavisine sokulmuştur. Bu maddelerin parasempatometik aktiviteleri ve etki süreleri pilokarpinin ve karbakole göre çok daha uzundur. Bugün glokomda kullanım amacıyla ilaç olarak bulunan antikolinesterazlar ekotiofat iyodür, disopropil florofosfat ve demekaryum bromürdür. Etki sürelerinin uzun olması bakımından günde bir kez kullanılmaları yeterlidir. Çok etkili bir ilaç grubu olmalarına karşılık oküler ve sistemik yan etkileri çok

GLOKOMDA TIBBİ TEDAVİ

daha belirgin olduğundan glokomun tıbbi tedavisinde bugün yerleri sınırlanmıştır. Antikolinesteraz maddelerin kullanımı esnasında ortaya çıkabilecek ciddi bir komplikasyon psödokolinesteraz enziminin inhibisyonu nedeniyle süksinilkolin anestezisinin tatal olarak sonlanabilmesidir. Oküler yan etkileri arasında irisde kist oluşumu ve lensde kataraktöz değişikliklerin ortaya çıkışı dikkati çekicidir.

Antikolinesteraz ajanlar özellikle atak ve psö-dofakik glokomda terapötik etkinlik gösterirler. Dar açılı gözlerde açılı kapanmasını önlemek için kullanımlarından kaçınmak ihtiyatlı olacaktır. Beta-blokörler ve epinefrin ile kombine tedavide de kullanılabilirler.

Glokomda Adrenerjik ve Dopaminerjik İlaçlar

Bu grup ilaçlar arasında epinefrin, beta-blokörler, alfa reseptör agonistleri ve dopaminerjik ilaçlar yer almaktadır.

1. Epinefrin

Epinefrin direkt etkili bir sempatomimetik ajan olup hem alfa hem de beta reseptörleri etkilemektedir (8). Epinefrinin etkisi 3 fazda ortaya çıkmaktadır (9). Birinci fazda epinefrinin damlatılmasını takiben, muhtemelen alfa reseptör uyarımına bağlı vazokonstriksiyon nedeniyle aköz yapımında azalma dikkati çekmektedir. İkinci fazda epinefrin karmaşık bir mekanizma ile aközün dışakımını artırmaktadır. Üçüncü fazda ise aköz dışakımı artmakta, ancak bu etki kesin olmamakla birlikte trabeküler ağdaki glikozaminoglikan metabolizması ile ilişkili bulunmaktadır.

Epinefrinin topikal kullanımda klorhidrat, borat ve bitartarat tuzları mevcuttur. İlacın %0.5 %1 ve %2'lik konsantrasyonda çözeltileri vardır, ancak son yıllarda kornea penetrasyonu 17 misli daha fazla olan dipivefrin (dipivalil epinefrin) çözeltilisi %0.1 konsantrasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu madde göz içinde epinefrine hidrolize olmaktadır. Daha düşük konsantrasyonda kullanıldığı için dipivefrinin yan tesirleri epinefrine göre daha azdır.

Epinefrinin etkisini artırmak için kimyasal sempatektomi yapan bazı maddelerden de yararlanılmıştır. Bu maddelerden 6-hidroksi dopamin epinefrinin etkinliğini çok artırmakla birlikte mükerrer subkonjonktival enjeksiyonlara gereksinim duyulduğundan yaygın olarak kullanım alanı bulmamıştır (10). Postganglionik adrenerjik antagonist özelliği taşıyan ve katekolamin depolarını boşaltarak etki eden guanetidin de epinefrinin kombine tedavide etkinliğini ar-

tıran bir ilaç olarak glokom tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik kullanımda, tartışmalı yönleri bulunsa bile, dipivefrinin timolol ile kombinasyonunun aditif etki ile göziçi basıncını daha iyi kontrol ettiği gösterilmiştir (11).

Epinefrinin sistemik, ekstraoküler ve intraoküler olmak üzere 3 grup komplikasyonu saptanmıştır. Sistemik yan etkiler kan basıncının yükselmesi, taşikardi, tremor, aritmiler ve sinirlilik şeklindedir. Göz dışı yan tesirler ise yanma, reaktif hiperemi, ve adrenokrom pigmentasyonu olarak özetlenebilir. Göz içi yan etkilerin en önemlileri ise midriasis, epinefrin makülopatisi, kornea endotel hücre kaybı ve oküler hipoksi şeklinde bildirilmiştir (3).

2. Apraklonidin

Apraklonidin klorhidrat göziçi basıncını düşüren yeni bir ilaçtır. Nispeten selektif bir alfa-2 agonisti olup hem normal hem de glokomlu gözlerde göziçi basıncını önemli ölçüde azaltmaktadır. Sistemik kan basıncı ve kalp hızı üzerindeki olumsuz etkileri asgari düzeydedir. Apraklonidin topikal olarak ön segment argon ve YAG laser tedavilerinden sonra ortaya çıkan tansiyon yükselmelerini önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak, %0.5 timolol ile birlikte kullanıldığı zaman önemli additif etkiye sahip bulunduğundan diğer glokom türlerinin tedavisinde de ümit veren bir ilaç özelliği kazanmaktadır. Etkisini reseptör agonizması ile adenil siklaz enzimini baskılayarak göstermekte ve bunun sonucunda aköz yapımında önemli derecede azalma ortaya çıkmaktadır (12).

Apraklonidin yan tesirleri kan basıncı düşmesi, kalp hızında yavaşlama, sedasyon, ağız ve burun kuruması, kapak retraksiyonu, konjonktiva beyazlaşması ve midriasis şeklindedir.

3. Beta-adrenerjik Reseptör Blokörleri

Beta-blokörlerin topikal olarak glokom tedavisinde kullanılmaları 20 yıllık bir geçmişe dayanmaktadır. Beta-adrenerjik reseptör blokajı aköz yapımını azaltmak suretiyle göziçi basıncını düşürmektedir. Gözün ön segmentinde hakim olarak bulunan beta-reseptörler beta-2 adrenerjik reseptörlerdir. Bu bakımdan gözün ön segmenti ve solunum yolları benzer reseptörleri taşımaktadır (13). Topikal kullanımda bulunan beta-blokörlerin bir kısmında, örneğin befunololde intrinsik sempatomimetik aktivite bulunmaktadır. İntrinsik sempatomimetik aktivitesi bulunan beta blokörler önce hafif bir adrenerjik agonist etki gösterdiklerinden solunum üzerindeki yan etkilerinin daha az olduğu ileri sürülmektedir (14).

Değişik beta-blokör ilaçlar arasında en çok kullanılanları timolol maleat, levobunolol ve betoxolol'dür. Timolol ve levobunolol hem beta₁ hem de beta₂ reseptörleri bloke ederken, betoxolol ise beta₁ kardioselektif bir özellik taşımaktadır. Genel olarak oküler hipotansif etkileri bakımından ilk iki beta reseptör blokörü betoxolole göre biraz daha üstünlük taşımaktadır.

3. a. Timolol maleat

B₁, B₂ reseptörleri bloke eden timolol hem tedavi edilen hem de diğer gözde oküler hipotansif etki göstermektedir (15). Timolol %0.25 ve %0.5 konsantrasyonlarda çözelti halinde kullanılmakta ve genel olarak günde 2 kez, bazen bir kez damlatılmaktadır. Timolol kullanan hastalarda ilaç etkinliğinin erken dönemde (kısa dönem taşiflaksisi) veya geç dönemde (geç dönem taşiflaksisi) azaldığı saptanmıştır. Timolol maleat diğer glokom ilaçlarıyla, özellikle miotiklerle ve karbonik anhidraz inhibitörleriyle iyi bir additif kombinasyon oluşturmaktadır. İki topikal betablokörün birlikte kullanılması ise klinik olarak tavsiye edilmemektedir.

Timololün primer açık açılı glokomda kullanımının yanısıra afak glokomun erken döneminde, iridektomiden sonra dar açılı gözlerde basınç yükseğinde ve genç hastalardaki glokomlarda endikasyonu bulunmaktadır.

Timololün yan tesirleri diğer beta-blokörlerle de görülebilir. Göze ait yan tesirler arasında çeşitli toksik ve allerjik reaksiyonlar sıralanabilir. Sistemik toksite ise kardiovasküler, pulmoner ve santral sinir sistemi komplikasyonları olarak yoğunlaşmaktadır.

3. b. Betoxolol

Etkileri timolole benzemektedir, ancak beta₁ kardioselektif oluşu solunum yolları sorunlarına daha az yol açabilir. Bu özelliği solunum sorunu olan hastalarda tam bir güvenilirlik sağlamamaktadır.

3. c. Levobunolol

Etkileri bakımından timolole benzerlik gösteren ve kardioselektif olmayan bir beta blokördür. Timolol gibi diğer glokom ilaçlarıyla kombine olarak kullanılabilir.

3. d. Diğer Beta-Blokör Ajanlar

Atenolol, metoprolol, metipranolol, pindolol, nadolol, bfunolol, karteolol ve penbutolol topikal olarak kullanılabilen diğer beta blokör ajanlardır.

4. Alfa Adrenerjik Blokörler

Bu ajanlar arasında akut glokom krizinde kullanılabilen timoksamin sfinkter iskemisine rağmen miosis oluşturan bir ilaç olarak topikal kullanıma girmiştir.

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Karbonik anhidraz inhibitörleri göziçi basıncını hüner aköz yapımını azaltarak düşüren ilaçlardır. Etkilerini siliyer cisimde bulunan ve aköz yapımı için gerekli ion transportunun optimum düzeyde gerçekleştirilmesini sağlayan karbonik anhidraz enzimini (tip II) inhibe ederek gösterirler. Karbonik anhidraz inhibitörleri sülfonamid yapısındadır, ilaçların klasik şekillerinin oral, intramusküler veya intravenöz olarak verilmesi ve kullanılan dozla karbonik anhidraz enziminin en azından %90'ının inhibe edilmesi gerekmektedir. Karbonik anhidraz inhibitörlerinin sıvı-elektrolit dengesinde ortaya çıkardığı değişiklikler, gastrointestinal yan etkileri, sülfonamide bağlı renal taş, kan diskrazileri gibi reaksiyonlar nedeniyle son yıllarda yan etkileri az olan topikal karbonik anhidraz preparatları geliştirilmektedir (16).

Klinik tecrübe bakımından asetazolamid halen en çok başvurulan karbonik anhidraz inhibitörüdür. 250 mg'lık tabletleri günde 4 kez, 500 miligramlık yavaş salınım tabletleri ise günde 2 kez kullanılabilmektedir. Daha düşük dozlarda kullanılabilecek karbonik anhidraz inhibitörleri methazolamid, diklorfenamid ve etokszolamiddir. Topikal kullanım açısından MK-927 olarak bilinen, su ve yağda eriyen madde göziçi basıncını %30 oranında azaltmaktadır ve yakın bir gelecekte preparat olarak glokom tedavisinde kullanıma sunulacaktır.

Hiperosmotik Ajanlar

Glokomda acil ve kısa süreli tedavi amacıyla kullanılan hiperosmotik maddelerin etki mekanizmalarının karanlıkta kalan özellikleri bulunmaktadır. Bu ajanlar muhtemelen vitreus hacmini azaltarak, veya hipotalamik-nöral etkilerle, ya da siliyer epitelde değişikliklere yol açarak göziçi basıncını azaltmaktadırlar. Hiperosmotik ajanların oral olarak kullanılan şekilleri gliserol ve isosorbid, intravenöz olarak tercih edilen şekli ise mannitoldür.

Glokomun Tıbbi Tedavisindeki Özellikler

Glokomun tıbbi tedavisinin hastada glokoma bağlı tahribat saptandığı zaman, veya ileride glokomatöz tahribata yol açabilecek faktörlerin bulunması durumunda başlatılması gerekmektedir. Hastada kul-

GLOKOMDA TIBBİ TEDAVİ

lanılacak olan ilaçların seçiminde glokomun türünün yanısıra, hastanın özelliklerinin de göz önüne alınması unutulmamalıdır. Hastaya ilaçların verilmesinde yan tesiri fazla olan ilaçlardan kaçınılmalı, her seferinde sadece bir ilaç türü tavsiyesine özen gösterilmelidir. Glokomun tıbbi tedavisinin başarısı hastaya glokom hakkında yeterli bilgi verilmesiyle artırılabilir. Böylece hastalığı hakkında bilinçli olan hastada ilaç kullanımı sorunu da büyük ölçüde çözümlenmiş olacaktır.

Hastalarda uygulanabilecek maksimum medikal tedavi bir beta blokör, bir miotik, bir epinefrin bileşiği ve bir karbonik anhidraz inhibitörünün kombinasyonudur. Bu şema hasta tarafından tolere edilebilecek maksimum tedaviden farklıdır. Tüm glokom hastalarının maksimum medikal tedaviyi tolere etmesi beklenmemelidir. Bazı ilaç yan tesirlerinin hastanın eğitimi ve bilgilendirilmesi ile kontrol edilebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bito LZ. A phsloglc approach to the development of new drugs for glaucoma. *Ophthalmol Clin N Am* 1989; 2:65-76.
2. Nardin GF, Zimmerman TJ, Zalta AH, Felts K. Ocular cholinergic agents. In: Ricth R, Shields MB, Krupln T, editors. *The Glaucomas*, St Louis. The CV Mosby Company 1989; 515-21.
3. Shields MB. *Textbook of Glaucoma*. Baltimore:Willams and Wilkins1987; 374-86.
4. Van Buskirk EM, Grant WM. Lens depression and aqueous outflow In enucleated primate eyes. *Am J Ophtalmol* 1979; 76:632.
5. Bleiman BS, Schwartz AL. Paradoxical Intraocular pressure response to pilocarpine. A proposed mechanism and treatment. *Arch Ophtalmol* 1979; 97:1305.
6. Samples JR. Pilocarpine gel. *Ophtalmol Clin N Am* 1989; 2:109-111.
7. March WF, Stewart RM, Mandell AI, Bruce LA Duration of effect of pilocarpine gel: a dose-response in ocular hypertensive subjects. *Glaucoma* 1984; 6:182.
8. Shields MB. *Textbook of Glaucoma*. Baltimore:Williams and Wilklns 1987; 387-401.
9. Sears ML. *Autonomic nervous system:Adrenergic agonists*. ImSears ML, editor. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin Springer-Verlga 1984
10. Kitazawa Y, Nose H, Horie T. Chemical sympathectomy with 6-Hydroxy dopamIn In the treatment of primary open-angle glaucoma. *Am J Ophtalmol* 1981; 79:98.
11. Plane C, Steen C, Bormann L, Chen K, Duzman E, Leon J. Additive ocular hypotensive effect of dipivefrin and timolol. *Glaucoma* 1990; 12:16-9.
12. Coleman AL, Rabin AL, Pollack IP. Apraclonidine hydrochloride. *Ophtalmol Clin N Am* 1989; 2:97-108.
13. Novack GD. Beta-blockers. *Ophtalmol Clin N Am* 1989; 2:77-96.
14. Novack GD. Review:Beta-blockers since timolol. *Surv Ophtalmol* 1987; 31:307.
15. Shields MB. *Textbook of Glaucoma*. Baltimore: William and Wilklns 1987; 402-15.
16. Higginbotham EJ. Topical carbonic anhydrase Inhibitors. *Ophtalmol Clin N Am* 1989; 2:113-30.