

Utjecaj spola na promjenu gustoće alveolarne kosti kod protetskih bolesnika

Kovačević Pavičić, Daniela; Lajnert, Vlatka; Glavičić, Snježana; Simonić Kocijan, Sunčana; Antonić, Robert

Source / Izvornik: **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2012, 48, 57 - 62**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:895987>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



Utjecaj spola na promjenu gustoće alveolarne kosti kod protetskih bolesnika

The effect of different gender on alveolar bone changes in prosthodontic patients

Daniela Kovačević Pavičić^{1*}, Vlatka Lajnert¹, Snježana Glavičić², Sunčana Simonić Kocijan¹, Robert Antonić¹

Sažetak. Cilj: Svrha ove studije bila je utvrditi utjecaj spola na gustoću alveolarne kosti oko zuba nosača kvačica. **Metode:** U istraživanju je sudjelovalo 45 ispitanika obaju spolova, nositelja djelomičnih proteza (DP) s kvačicama i okluzalnim upiračima. Metodom intraoralne mikrodenzitometrije po Knezović-Zlatarić procijenila se promjena gustoće kosti oko retencijskih zuba. Svi ispitivani zubi dva su puta snimani standardnim retroalveolarnim rendgenskim snimkama u razdoblju od 3 mjeseca: prvi put nakon predaje DP-a, te nakon 3 mjeseca nošenja proteze. Na rendgenski film pričvršćen je bakreni kalibracijski klin s 5 stupnjeva debljine (0.1 – 0.5 mm) prije ekspozicije u svrhu kalibracije snimaka. Na svakom rendgenogramu odabrano je 7 područja interesa (eng. *region of interest*, ROI) oko korijena zuba veličine 4 piksela. Za procjenu promjene gustoće alveolarne kosti izmjerene su razine sivila u ROI-jima pretvorene u ekvivalent debljine bakrenog klina, te je izračunata razlika u gustoći kosti između dviju snimaka. **Rezultati:** Rezultati ispitivanja obrađeni su statističkim metodama (studentov T-test za zavisne uzorke, te ANOVA – jednosmjerna analiza varijance), te su pokazali da analizirani podaci, uz razinu značajnosti od 5 %, pokazuju da nema razlike u gustoći alveolarne kosti ovisno o spolu. **Rasprava:** Pravilna konstrukcija DP-a i intermitentnost djelovanja žvačnih sila vjerojatno je razlog što u razdoblju od 3 mjeseca ne dolazi do statistički značajnog smanjenja gustoće kosti.

Ključne riječi: alveolarna kost, intraoralna mikrodenzitometrija, spol

Abstract. Aim: The purpose of this study was to determine the effect of sex on alveolar bone density around the teeth with clasps. The study included 50 subjects of both sexes wearing removable partial denture (RPD) with clasps and occlusal rests. **Methods:** We used the method of intraoral microdensitometry by Knezović-Zlatarić to assess the changes in bone density around the retention teeth. All examined teeth were shot twice using retroalveolar standard radiographs within 3 months: the first time after RPD delivery and then after a period of 3 months of denture wearing. The copper calibration step wedge consisting of 5 steps of thickness (0.1-0.5mm) was attached to the radiograph prior to exposure in order to calibrate images. On each radiograph 7 areas of interest (region of interest; ROI) around the tooth root were selected, all 4 pixels in size. For the evaluation of alveolar bone change grey levels of each ROI were measured and were converted into equivalents of the copper step wedge thickness and its differences in bone density between the two radiographs were calculated. **Results:** The results of the study were analysed using Student T-test for dependent patterns and one-way variance analysis (ANOVA) with the level of reliability of 5%. The results indicated that there is not any statistically relevant change in the alveolar bone density depending on the gender. **Discussion:** Proper construction of RPD and intermittency of masticatory forces were probably the reason why in a 3 months period there was no statistically significant decrease in bone density.

Key words: alveolar bone, gender, intraoral microdensitometry

¹Katedra za stomatološku protetiku, Studij dentalne medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

²Katedra za endodonciju i restorativnu stomatologiju, Studij dentalne medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Primljeno: 4. 10. 2011.

Prihvaćeno: 20. 1. 2012.

Adresa za dopisivanje:
*** Daniela Kovačević Pavičić, dr. stom.**
Katedra za stomatološku protetiku
Krešimirova 40, 51 000 Rijeka
e-mail: daniela.kovacevic@medri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Smanjenje gustoće alveolarne kosti individualni je proces koji ovisi o brojnim sistemskim (dob, spol, hormonski poremećaji, osteoporozna i dr.)¹⁻⁸ i lokalnim čimbenicima (oralna higijena, žvačni

Cilj istraživanja bio je utvrditi postoji li razlika među spolovima u resorpciji alveolarne kosti oko retencijskog zuba kod nositelja djelomičnih proteza. Primijenjena je metoda intraoralne mikrodenzitometrije.

stres, pravilna konstrukcija DP-a i dr.)⁹⁻¹⁵. Kod nositelja DP-a vjerojatnost resorpcije alveolarne kosti povećava se zbog veće razine žvačnog stresa na retencijski zub. Zna se da se žvačne sile velikim svojim dijelom prenose preko okluzalnih upirača i kvačica na retencijski zub te preko njegovih potpornih struktura i na alveolarnu kost¹⁶. Te sile koje djeluju na retencijski zub znatno su veće nego u eugnatom zubalu jer na sebe primaju i dio žvačnih sila koje bi inače preuzeli izvađeni zubi. Ako je riječ o aksijalnom djelovanju žvačnih sila, očekuje se povećana apozicija kosti. Kod aksijalnog prenošenja žvačnih sila dolazi do kompenzatornog zadebljanja parodontnih vlakana potpornog aparata zuba, koja svojom vučom dovode do apozicije cementa i alveolarne kosti, odnosno do povećane gustoće kosti i pojedinih koštanih gređica. Kose sile, nasuprot tome, djeluju na zub tlačno i vlačno i uglavnom su koncentrirane na malu površinu, te vrlo brzo prelaze granicu individualne tolerancije i dovode do smanjenja gustoće alveolarne kosti.

Podaci iz literature govore nam da žene u razdoblju postmenopauze imaju značajno veći gubitak koštane mase od muškaraca. Vjerojatni uzrok toga je nedostatak ženskih spolnih hormona koji dovodi do poremećaja homeostaze kalcija, stoga se može očekivati i povećana resorpcija alveolarne kosti i kod nositeljica DP-a, koje su uglavnom starije životne dobi^{5,6,17-22}. Upravo zato, ovim smo istraživanjem nastojali procijeniti koliko DP, odnosno kvačice, svojim nefiziološkim komponentama koje se ne mogu u potpunosti izbjeći pridonose povećanoj resorpciji alveolarne kosti oko retencijskog zuba, ovisno o spolu.

Promjene gustoće alveolarne kosti najlakše se mogu procijeniti serijskim rendgenskim snimkama. Pri tome je potrebno postići standardizirane uvijete snimanja, tj. anulirati razlike u intenzitetu zračenja, naponu i jakosti struje prilikom snimanja, razlici u razvijaču i osjetljivosti filma²³, stoga se koriste kalibracijski klinovi različitog materijala i debljine²⁴⁻²⁷. Pomoću njih se razine sivila skeniranih slika pretvaraju u ekvivalente kalibracijskih klinova i različitim matematičkim metodama izračunava razlika u gustoći kosti između više slika istog bolesnika^{1,28-29}. Pogreške koje se pri tome javljaju su zanemarive i slučajne³⁰.

ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno na 45 ispitanika nositelja DP-a (27 žena i 18 muškaraca). Prosječna dob ispitanika bila je 62,7 godina (medijan 64,0 godine). Odabrani su metodom slučajnog izbora među bolesnicima koji su došli u protetsku ordinaciju Studija dentalne medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta odobrilo je ovo istraživanje, a svi su bolesnici bili upoznati s njim i dali su svoju pismenu suglasnost.

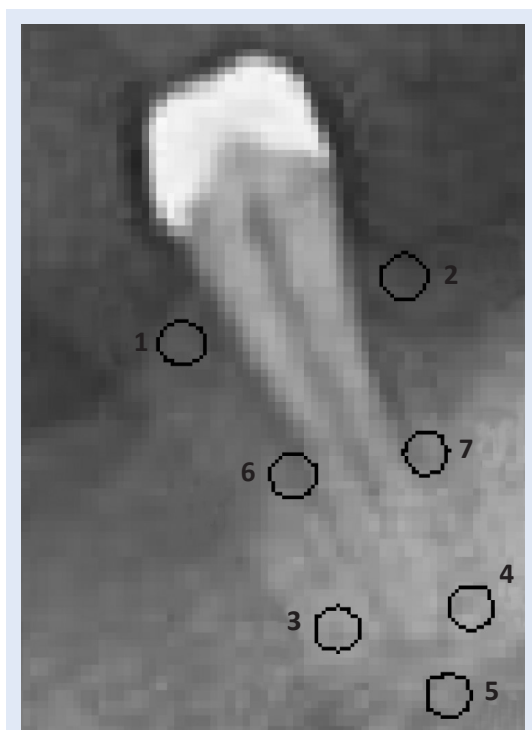
Zubi nosači kvačica rendgenski su snimani retroalveolarnom metodom 2 puta u razmaku od 3 mjeseca, prvi put nakon predaje DP-a, pa nakon tri mjeseca njegove uporabe.

Snimanje je obavljeno pod istim uvjetima na aparatu "Ei Niš" (Niš, Jugoslavija) s naponom rendgenskog uređaja od 70 kV i uz konstantnu jakost struje od 15 mA/s pri ekspoziciji od 1 s. Za snimanje su upotrijebljeni "Kodak ultraspeed" filmovi (Eastman Rochester, N. Y.). Filmovi su se razvijali u automatskoj tamnoj komori Dur Dental XR24 nova (Njemačka). Na svaki rendgenski film pričvršćen je bakreni kalibracijski klin s stupnjeva debljine (0,1 – 0,5 mm) prije ekspozicije. Kalibracijski klinovi pričvršćeni su na rub filma da ne pokriju tvrda zubna i koštana tkiva. Razvijene snimke skenirane su na "Umax Astra 3450" skeneru (Umax Technologies, Inc, USA) s 8-bitnom rezolucijom i 300 dpi-ja. Na svakoj slici odabrano je 7 ROI-ja oko korijena zuba veličine 4 piksela.

Položaj ROI-ja (slika 1) odabran je kako slijedi:

- ROI 1 – 1 mm mezijalno od parodontnog ligamenta po vrhu alveolarnog grebena

- ROI 2 – 1 mm distalno od parodontnog ligamenta po vrhu alveolarnog grebena
- ROI 3 – 1 mm mezijalno od parodontnog ligamenta u razini apeksa korijena zuba
- ROI 4 – 1 mm distalno od parodontnog ligamenta u razini apeksa korijena zuba
- ROI 5 – 1 mm okomito od parodontnog ligamenta u razini apeksa korijena zuba
- ROI 6 – 1 mm mezijalno od polovice udaljenosti ROI-ja 1 i ROI-ja 3
- ROI 7 – 1 mm distalno od polovice udaljenosti ROI-ja 2 i ROI-ja 4



Slika 1. Položaj ROI-ja
 Figure 1. Position of ROIs

Kod višekorijenskih zuba odabran je jedan korijen (mezijalni) i na njemu su provedena mjerenja. Na oba rendgenograma odabrani su isti ROI-ji. Softverom "Scion image" (Beta 4.0.2.) pomoću polinoma 3. stupnja i metodom po Knezović-Zlatarić¹, razine sivila preračunate su u ekvivalente debljine bakrenih kalibracijskih klinova. Iz ekvivalenata je izračunata razlika gustoće alveolarne kosti između 2 rendgenske snimke, ovisno o spolu ispitanika.

Statističke metode

Podaci su analizirani pomoću statističkog programa SPSS 10.0 (engl. *Statistical Package for Social Sciences*; Ver 10.0.1; Chicago IL). Stupanj pouzdanosti istraživanja provjeravao se koeficijentom varijabilnosti. Jednosmjerna analiza varijance odabrana je za raščlambu razlika promjena gustoće alveolarne kosti u ispitivanim ROI-jima na 2 rendgenograma ovisno o spolu.

REZULTATI

Stupanj pouzdanosti mjerenja provjeren je koeficijentom varijabilnosti koji je uzorke ispitivanja kategorizirao kao niskovarijabilne (manji od 0,3). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da se nije pojavila statistički značajna razlika u gustoći alveolarne kosti između dviju snimki u ispitivanim ROI-jima u razdoblju od 3 mjeseca (tablica 1). Također nije bilo niti statistički značajnih razlika u gustoći alveolarne kosti ovisno o spolu u ispitivanim ROI-jima u navedenom vremenu (tablica 2; slika 2).

RASPRAVA

Resorpcija alveolarne kosti oko retencijskog zuba, tj. zuba nosača kvačica, kompleksan je proces koji ovisi o mnogobrojnim čimbenicima. Njezino određivanje rendgenogramom jedna je od najjednostavnijih i najjeftinijih metoda, no kako se gubitak alveolarne kosti može vizualno opaziti tek kada prijeđe 30 %, odlučili smo se za računalnu procjenu i kalibracijske klinove pomoću kojih se može dobiti realna vrijednost gustoće kosti pretvorena u ekvivalent debljine kalibracijskih klinova već kod gubitka kosti od 10 %³¹⁻³².

U ovom istraživanju korišteni su bakreni kalibracijski klinovi zbog velikog atomskog broja bakra ($Z = 29$), što znači da i u tankim slojevima dobro apsorbira rendgenske zrake. To nam je bilo važno zato što smo koristili male retroalveolarne snimke te bi apliciranje debelih kalibracijskih klinova na njih bilo nemoguće.

Odlučili smo se za metodu po Knezović-Zlatarić¹, zato što je ona u svojim istraživanjima dokazala da je koeficijent korelacije s polinomnom funkcijom trećeg stupnja blizu vrijednosti jedan, što upućuje na veliku preciznost metode.

Tablica 1. Karakteristike ispitivanih skupova (prije, te 3 mjeseca nakon početka nošenja DP-a) s pripadajućim vrijednostima T-testa**Table 1.** Particulars of examined ROI's (between the first and the second radiograph in the three-month period after the beginning of RPD wearing) with appertaining Student T-test results.

ROI	N	ROI A			ROI B			DEG. OF FREE DOM	$t_{(44,0.05)}$ ↘ 2,01537	PROB. (p>0,05)	
		MEAN x	ST.DEV. s	COEF. OF VARIAT. cv	MEAN x	ST.DEV. s	COEF. OF VARIAT. cv				
1	45	0,19670	0,05211	0,2649	0,17531	0,04877	0,2782	44	1,95645	✓	0,0568
2	45	0,17123	0,03947	0,2305	0,16989	0,04159	0,2448	44	0,12785	✓	0,8989
3	45	0,19194	0,05623	0,2930	0,17576	0,04181	0,2379	44	1,26025	✓	0,2142
4	45	0,14693	0,03128	0,2129	0,14345	0,03975	0,2771	44	0,36250	✓	0,7187
5	45	0,17845	0,04383	0,2456	0,16988	0,04142	0,2438	44	0,73671	✓	0,4652
6	45	0,18820	0,05348	0,2842	0,17061	0,03937	0,2308	44	1,29762	✓	0,2012
7	45	0,16007	0,04187	0,2616	0,14772	0,04039	0,2734	44	1,13380	✓	0,2630

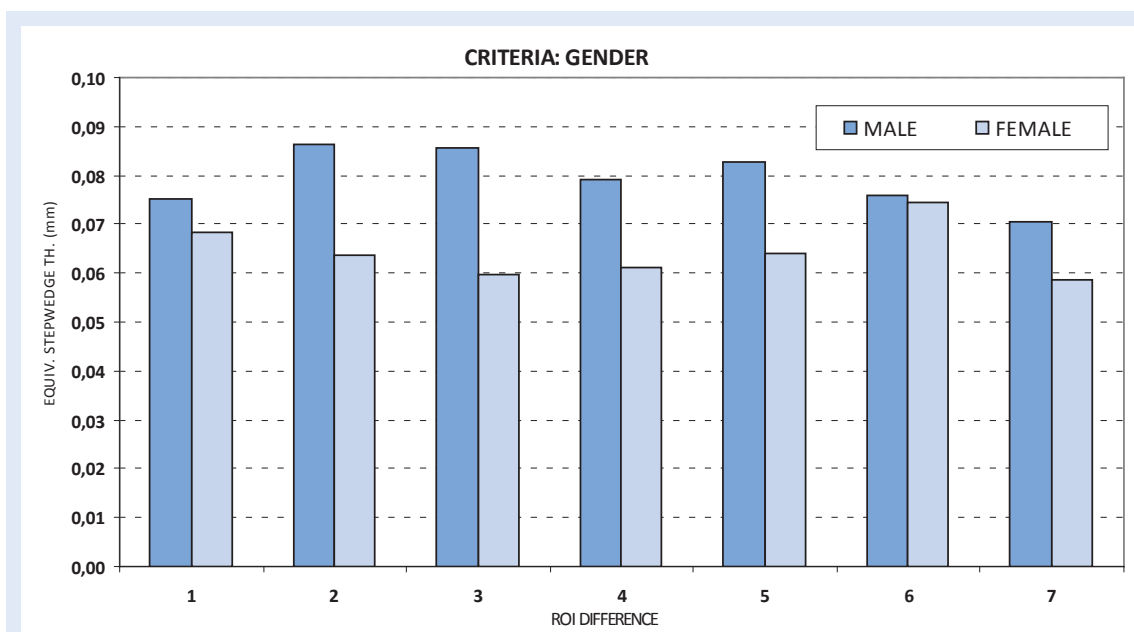
Iako većina istraživača upućuje na utjecaj ženskog spola kao predisponirajućeg čimbenika za povećanu resorpciju alveolarne kosti zbog kvantitativnog većeg gubitka koštane mase u cijelom organizmu, naše istraživanje to nije potvrdilo. To se može objasniti intermitentnošću djelovanja žvačnih sila i pravilnom konstrukcijom DP-a te aksijalnim prenošenjem žvačnih sila¹³⁻¹⁶. Žvačne sile se putem kvačica i okluzalnih upirača prenose na retencijski zub samo prilikom žvakanja, a veći dio dana bilježi period mirovanja, kad se kost regenerira i kompenzira povećano opterećenje. U prilog tome idu i nalazi Imaia i Ohare³³⁻³⁴, koji navode

utjecaj konstantnog pritiska na promjenu gustoće alveolarne kosti u životinja. U skladu s našim istraživanjem su i rezultati Banda³⁵, koji je utvrdio da žene s nesaniranim zubalom imaju slabiju funkciju žvakanja, a samim time i neodgovarajuću prehranu, pa je gubitak kosti kod takvih žena povećan u odnosu na one s pravilno konstruiranim DP-om.

Ipak, moramo napomenuti pozitivan trend smanjenja gustoće alveolarne kosti u ispitivanim ROI-jima između 1. i 2. snimke, ali bez statističke značajnosti. Iz toga možemo zaključiti da DP-i, ako su pravilno konstruirani, ne dovode do zna-

Tablica 2. Karakteristike ispitivanih skupova (prije, te 3 mjeseca nakon početka nošenja DP-a) s pripadajućim vrijednostima analize varijance**Table 2.** Particulars of examined ROI's (between the first and the second radiograph in the three-month period after the beginning of RPD wearing) with appertaining ANOVA results.

ROI DIFFERENCE (3 months period)	ANOVA										
	BETWEEN GROUPS			WITHIN GROUPS			TOTAL		$F_{0.05(1,43)}$		p>0,05
	DEG. OF FREEDOM DFB	SUM OF SQUARES SSB	MEAN SQUARE MSB	DEG. OF FREEDOM DFW	SUM OF SQUARES SSW	MEAN SQUARE MSW	DEG. OF FREEDOM DFT	SUM OF SQUARES SST	F	p	
1	1	0,00050	0,00050	43	0,11866	0,00276	44	0,11916	0,1809	✓	0,6727
2	1	0,00562	0,00562	43	0,12319	0,00286	44	0,12881	1,9614	✓	0,1685
3	1	0,00718	0,00718	43	0,12939	0,00301	44	0,13658	2,3875	✓	0,1296
4	1	0,00355	0,00355	43	0,10875	0,00253	44	0,11231	1,4051	✓	0,2424
5	1	0,00383	0,00383	43	0,11892	0,00277	44	0,12274	1,3836	✓	0,2460
6	1	0,00003	0,00003	43	0,10599	0,00246	44	0,10602	0,0115	✓	0,9151
7	1	0,00151	0,00151	43	0,14859	0,00346	44	0,15010	0,4378	✓	0,5117



Slika 2. Promjene gustoće alveolarne kosti (prikazane u ekvivalentima debljine bakrenih klinova) ovisno o spolu
Figure 2. Changes of alveolar bone density (expressed in equivalents of Cu stepwedge) depending on gender

čajnog gubitka kosti niti kod žena, niti kod muškaraca, ali uzrokuju neznatno smanjenje gustoće u razdoblju od 3 mjeseca, te bi trebalo provesti longitudinalno mjerenje da se vidi hoće li doći do statistički značajnih promjena.

LITERATURA

- Knezović Zlatarić D, Čelebić A, Milat O. Bonedensitometric study of mandibular density using dental panoramic radiographs. *Acta Stomatol Croat* 2002;36:29-37.
- von Wowern N. In vivo measurement of bone mineral content of mandibles by dual photon absorptiometry. *Scan J Dent Res* 1985;93:162-8.
- Southard KA, Southard TE, Schlechte JA, Meis PA. The relationship between the density of alveolar process and that of post-cranial bone. *J Dent Res* 2000;79:964-9.
- De Baat C, Kalk W, van't Hof MA. Factors connected with alveolar bone resorption among institutionalized elderly people. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993;21:317-20.
- Kawamoto S, Nagaoka E. The effect of oestrogen deficiency on the alveolar bone resorption caused by traumatic occlusion. *J Oral Rehabilitation* 2000;27:587-94.
- Klemetti E, Kroger H, Lassila L. Fluoridated drinking water, oestrogen therapy and residual ridge resorption. *J Oral Rehabilitation* 1997;24:47-51.
- Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent* 1990;63:218-22.
- Kribbs PJ. Two-year changes in mandibular bone mass in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent* 1992;67:653-5.
- Markkanen H, Rajala M, Knuutila M, Lammi S. Alveolar bone loss in relation to periodontal treatment need, socioeconomic status and dental health. *J Periodontol* 1981;52:99-103.
- Tarbet WJ. Denture plaque: Quiet destroyer. *J Prosthet Dent* 1982;48:647-52.
- Knezović-Zlatarić D, Čelebić A, Brujić S. Alveolar bone loss on abutment and non-abutment teeth in relation to removable partial denture wearing a six month follow up study. *Acta Stomatol Croat* 2003;37:185-8.
- Klemetti E. A review of residual ridge resorption and bone density. *J Prosth Dent* 1996;75:512-4.
- Rissin L, Feldman RS, Kapur KK, Chauncey HH. Six-year report of periodontal health of fixed and removable partial denture abutment teeth. *J Prosthet Dent* 1985;54:461-7.
- Petridis H, Hempton TJ. Periodontal considerations in removable partial denture treatment: a review of the literature. *Int J Prosthodont* 2001;14:164-72.
- Lofberg PG, Ericson G, Eliasson S. A clinical and radiographic evaluation of removable partial dentures retained by attachments to alveolar bars. *J Prosthet Dent* 1982;47:126-32.
- Bergman B, Hugoson A, Olsson CO. Caries, periodontal and prosthetic findings in patients with removable partial dentures: a ten-year longitudinal study. *J Prosthet Dent* 1982;48:506.
- Heersche JNM, Bellows CG, Ishida Y. The decrease in bone mass associated with aging and menopause. *J Prosthet Dent* 1998;79:14-6.
- Milner M, Harrison RF, Gilligan E, Kelly A. Bone density changes during two years treatment with tibolone or conjugated estrogens and norgestrel, compared with untreated controls in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:327-33.

19. Kribbs PJ, Chesnut III CH, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent* 1989;62:703-7.
20. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent* 1990;63:218-22.
21. Jonasson G, Jonasson L, Kiliardis S. Changes in radiographic characteristic of the mandibular alveolar process in dentate women with varying bone mineral density: a 5 year prospective study. *Bone* 2006;38:714-21.
22. Jonasson G, Jonasson L, Kiliardis S. Skeletal bone mineral density in relation to thickness, bone mass and structure of the mandibular alveolar process in dentate men and women. *Eur J Oral Sci* 2007;115:117-23.
23. Duckwoth JE, Judy PF, Goodson JM, Socransky SS. A method for the geometric and densitometric standardization of intraoral radiographs. *J Periodontol* 1983;54:435-40.
24. Allen KM, Hausmann E. Analytical methodology in quantitative digital subtraction radiography: analyses of the aluminium reference wedge. *J Periodontol* 1996;67:1317-21.
25. Ortman LF, Dunford R, McHenry K, Hausmann E. Subtraction radiography and computer assisted densitometric analysis of standardized radiographs. *J Periodont Res* 1985;20:644-51.
26. Yoshioka T, Kobayashi C, Suda H, Sasaki T. Quantitative subtraction with direct digital dental radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 1997;26:286-94.
27. Devlin H, Horner K. Measurement of mandibular bone mineral content using the dental panoramic tomogram. *J Dent* 1991;19:116-20.
28. Yoshioka T, Kobayashi C, Suda H, Sasaki T. Correction of background noise in direct digital dental radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 1996;25:256-62.
29. Fourmoussis I, Bragger U, Burgin W, Tonetti M, Lang NP. Digital image processing: I evaluation of grey level correction methods in-vitro. *Clin Oral Impl Res* 1994;5:37-47.
30. de Josselin A, de Jong E. Error analysis of the micro-radiographic determination of mineral content in mineralised tissue slices. *Phys Med Bio* 1985;30:1067-75.
31. Tyndall DA, Kapa SF, Bagnell CP. Digital subtraction radiography for detecting cortical and cancellous bone changes in the periapical region. *J Endodont* 1990;16:173-8.
32. Hildebolt CF, Vannier MW, Pilgram TK, Shrout MK. Quantitative evaluation of digital dental radiographic imaging systems. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:661-8.
33. Ohara K, Sato T, Imai Y, Hara T. Histomorphometric analysis on bone dynamics in denture supporting tissue under masticatory pressure in rat. *J Oral Rehabilitation* 2001;28:695-701.
34. Imai Y, Sato T, Mori S, Okamoto M. A histomorphometric analysis on bone dynamics in denture supporting tissue under continuous pressure. *J Oral Rehabilitation* 2002;29:72-9.
35. Bando K, Nitta H, Matsubara M, Ishikawa I. Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women. *Ann Periodontol* 1998;3:322-6.