

Erkek Melazma Etiyopatogenezinde Seks ve Tiroid Hormonlarının Rolü

THE ROLE OF SEX AND THYROID HORMONES IN THE ETIOPATHOGENESIS OF MELASMA IN MEN

Dr. Ayça CORDAN YAZICI,^a Dr. Kıymet BAZ,^a Dr. Güliz İKİZOĞLU,^a Dr. Hale ÜZÜMLÜ,^a
Dr. Deniz DEMİR SEREN,^b Dr. Lülüfer TAMER,^c Dr. Bahar TAŞDELEN^d

^aDermatoloji AD, ^bBiyokimya AD, ^cBiyostatistik AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, MERSİN

^bDermatoloji Bölümü, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Melazma alın, üst dudak, yanaklar, çene ve nadiren de ön kollarda simetrik, düzensiz sınırlı, açık veya koyu kahverengi edinsel bir hiper melanozdur ve erkeklerde kadınlardan çok daha az sıklıkta görülmektedir. Kadınlarda östrojen, progesteron ve tiroid hormonlarının melazma etiopatogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Melazmalı erkek hastalarda da serum lüteinize edici hormon (LH) düzeylerinde yükseklik ve testosteron düzeylerinde düşüklük olduğu bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda melazmalı erkek hastalarda serum LH, follikül stimüle edici hormon (FSH), testosteron, östradiol, progesteron ve tiroid hormonlarının etiopatogenezdeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız melazması olan 13 erkek hasta ve yaşları hasta grubu ile uyumlu 14 erkek kontrol ile gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinde serumda LH, FSH, testosteron, östradiol, progesteron ve serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri elektrokemiluminesan metot ile ölçüldü. Hasta grubunda melazmanın klinik tipi (sentrofasial, malar ve mandibular) belirlendi. Wood ışığı ile incelemede gözlenen morfolojik değişiklikler göz önüne alınarak, epidermal, dermal, mikst ve indetermine tip olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Yedi hastanın (%53.8) epidermal, 3 hastanın dermal (%23.1), geri kalanının mikst tip (%23.1) melazmaya sahip olduğu belirlendi. Dokuz hastada melazma sentrofasial (%69.2), 4 (%30.8) hastada ise malar bölgelerde yerleşmişti.

Sonuç: Çalışmamızda melazması olan erkeklerde seks ve tiroid hormon düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Melazma, erkek, seks ve tiroid hormonları

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:240-244

Abstract

Objective: Melasma is an acquired, irregularly patterned, light to dark brown hypermelanosis in symmetric distribution over the forehead, upper lips, cheeks, chin and rarely forearms. In men, it is much less common than in women. In women, estrogens and progesterone have been implicated in the pathogenesis of melasma. In addition, it is reported that the circulating luteinizing hormone (LH) was significantly higher and testosterone was markedly low among melasmic men. In this study, we aimed to determine whether circulating levels of LH, follicular stimulating hormone (FSH), testosterone, estradiol, progesterone, and thyroid hormones play a role in the etiopathogenesis of melasma in men.

Material and Methods: We evaluated circulating levels of LH, FSH, testosterone, estradiol, progesterone, free T3 (fT3), free T4 (fT4), and thyroid stimulating hormone (TSH) in 13 men with idiopathic melasma and compared the results with 14 age matched control subjects. Wood's lamp was used to determine whether melasma was epidermal, dermal, mixed or indetermined. In addition, three clinical patterns of melasma (centrofacial, malar, mandibular) were determined in the patient group.

Results: There was no statistically significant difference between the patient and control groups in circulating levels of LH, FSH, testosterone, estradiol, progesterone, fT3, fT4, and TSH ($p > 0.05$). Seven patients (53.8%) had epidermal melasma. Three patients (23.1%) manifested as mixed type and the remaining 3 (23.1%) had dermal melasma. The clinical patterns of melasma were determined as centrofacial type in 9 (69.2%) and malar type in 4 (30.8%) patients.

Conclusion: The present study indicates no hormonal imbalance of sex and thyroid hormones in men with melasma in comparison with age-matched controls.

Key Words: Melanosis, men, sex and thyroid hormones

Geliş Tarihi/Received: 17.10.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 23.01.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ayça CORDAN YAZICI
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD,
33079, Zeytinlibahçe, MERSİN
aycacordan@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Melazma, özellikle yüz, boyun gibi güneş gören bölgelerde, nadiren de ön kollarda görülen, simetrik, düzensiz sınırlı, açık kahverengi veya gri kahverengi maküller ile karakterize edinsel bir hiper melanozdur.^{1,2} Doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sık gözlenmesi,

oral kontraseptif kullanımı ve gebelik ile başlayabilmesi nedeniyle "gebelik maskesi" olarak da adlandırılmaktadır.³ En sık 30-55 yaşlarında ve kadınlarda görülür.^{2,4} Erkeklerde de %10 oranında görülebilir.² Hastalık tüm ırklarda görülürse de ultraviyole (UV)'nin yoğun olduğu bölgelerde yaşayan ve deri tipi 4-5 olan koyu tenli kişilerde daha fazla görülür.^{1,5} Yüzdeki lezyonların klinik yerleşimi açısından melazma 3 kategoride sınıflandırılmaktadır: Sentrofasial tip (%63), malar tip (%21), mandibular tip (%16).² Sentrofasial tip yanaklar, alın, burun, dudak üst kısmını ve çeneyi tutar. Malar tip yanakları ve burunu, mandibular tip ise mandibulanın ramusunu tutar.⁵ Wood ışığı ile incelemede gözlenen morfolojik değişiklikler ve histopatolojik olarak pigment depolanma bölgesi göz önüne alınarak, epidermal, dermal, mikst ve indetermine tip olarak sınıflandırılmaktadır.² Epidermal tip en sık görülenidir ve lezyonlar klinik olarak genelde açık kahverengidir. Wood ışığı ile renkte belirginleşme saptanır. Dermal tip mavi veya kül grisi renklidir, Wood ışığı ile sınırları belirsizdir ve renginde belirginleşme yoktur. Mikst tipte lezyonlar klinik olarak genelde açık kahverengi-gridir. Wood ışığı ile bazı bölgelerde belirginleşme gözlenir. Fitzpatrick deri tipi 5-6 olan bireylerde gözlenen indetermine melazma koyu kahverengidir, klinik olarak tanımak zordur ve Wood ile inceleme faydasızdır.^{2,5}

Melazmanın etiyojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Genetik, UV, gebelik, oral kontraseptifler, tiroid fonksiyon bozuklukları, kozmetikler, fototoksik ve anti epileptik ilaçlar, psikosomatik faktörler, hepatik disfonksiyon, sistemik hastalıklar ve parazitler gibi pek çok faktör sorumlu tutulmaktadır.^{1,2,5} Hastalık en sık gebelerde, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi kullanan kadınlarda gözleendiğinden, östrojen ve progesteron melazmanın nedeni olarak gösterilmektedir.^{6,7} Ayrıca östrojen ve progesteronun melaninde artışa neden olduğu da saptanmıştır.⁸ Tiroid hormonları ve otoantikörlerin etiyojogeneizde rol oynadığını öneren araştırmacılar da vardır.⁹ Erkeklerde ise melazmanın idiyopatik olarak ortaya çıktığı ve hormonal faktörlerin önemli rolü olmadığı ileri sürülmektedir.^{4,10} Fakat son yıllarda yapılan bir

çalışmada, melazmalı erkeklerde serum LH düzeyleri yüksek, testesteron düzeyleri ise kontrol grubundan düşük bulunmuş ve erkeklerde melazmanın testiküler direnç nedeniyle olabileceği ileri sürülmüştür.⁶

Biz de çalışmamızda melazması olan erkek hastalar ile yaşları hasta grubu ile uyumlu bireylerden oluşan kontrol grubunda seks ve tiroid hormonlarının düzeyini araştırdık. Erkeklerde melazma ortaya çıkmasında hormonal faktörlerin, etiyojogeneizdeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza, melazma tanısı konulan yaşları 19 ile 43 arasında değişen 13 erkek hasta alındı. Kontrol grubu olarak da yaşları çalışma grubuna benzer sağlıklı 14 erkek birey seçildi.

Hasta ve kontrol grubunun seçiminde herhangi bir sistemik veya endokrin hastalığının olmaması, hormon veya başka bir ilaç tedavisi kullanmaması şartı arandı. Hastaların yaşı, hastalık süresi, melazmaya ilişkin aile öyküsü varlığı sorularak kaydedildi. Ayrıca hastalar melazmaya neden olduğu düşünülen kozmetik ve fototoksik ilaçların kullanımı ve UV'nin klinik görünüm üzerine etkisi yönünden sorgulandı. Hastaların Fitzpatrick deri tipi belirlendi. Parazit enfeksiyonları ve karaciğer hastalığı araştırıldı. Dermatolojik inceleme yapılarak hasta grubundaki olgular sentrofasial, malar veya mandibular tip olarak gruplandırıldı. Ayrıca Wood lambası ile inceleme yapılarak, olgular epidermal, dermal, mikst ya da indetermine tip melazma olarak sınıflandırıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin serum LH, FSH, östradiol, progesteron, TSH, sT3, sT4 düzeyleri Hitachi Modüler Sistem (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) ile elektrokemilüminasan yöntem kullanarak analiz edildi. Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onay formu alındı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda serum östradiol, progesteron, FSH hormon düzeyleri medyan değerleri arasındaki fark, non-parametrik Mann Whitney-U; sT3, sT4, TSH, LH, testosteron hormon düzeyleri aritmetik ortalama değerleri arasındaki

fark Student-t test ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması açısından karşılaştırmasında Student-t test kullanıldı.

Bulgular

Hasta grubunun yaş ortalaması 28.46 ± 6.64 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 27.64 ± 7.60 olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$). Hasta grubunda hastalık süresi 1 ay ile 10 yıl arasında değişmekte olup ortalama 53.53 ± 44.99 ay idi. Hastalardan yalnızca 1 (%7.6)'i aile öyküsüne sahipti.

Hastaların 12 (%92.3)'sinde UV'nin melazma lezyonlarını arttırdığı öğrenildi. Bir olguda (%7.7) kozmetikler (traş losyonu) melazma nedeni olarak gösterildi. Hastalarda eşlik eden herhangi bir hastalık varlığına rastlanmadı. Fizik muayenede de hiçbir hastada hormonal hastalık belirtisi olabilen jinekomasti, spider anjiom, obezite, stria, palmar eritem gözlenmedi.

Dermatolojik inceleme sonucunda hasta grubunda, melazmanın 9 olguda (%69.2) sentrofasial, 4 olguda (%30.8) malar yerleşim gösterdiği belirlendi. Wood lambası ile yapılan incelemede melazmanın 7 olguda (%53.8) epidermal, 3 olguda (%23.1) dermal, 3 olguda da (%23.1) mikst tipte olduğu görüldü. Hastaların 1 (%7.7)'i tip II, 7 (%53.8)'si tip III, 5 (%38.5)'i tip IV Fitzpatrick deri tipine sahipti. Hasta grubunun klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Hasta ve kontrol grubunun FSH, LH, östradiol, progesteron, testosteron, sT3, sT4, TSH hormon düzeyleri karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2, 3).

Tartışma

Gebelerde, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi kullanan kadınlarda melazmanın daha sık gözlenmesi, yüksek östrojen düzeylerinin melazma nedeni olarak suçlanmasına neden olmuştur.¹¹ Melazması olan kadınlarda, kontrol grubuna göre, menstruel siklusun folliküler fazında östrojen düzeylerinin daha yüksek olması; prostat kanseri nedeniyle östrojen tedavisi kullanan erkeklerde

Tablo 1. Hasta grubunun klinik özellikleri.

	n	%
Hasta Sayısı	13	
Yaş Aralığı	19-43	
- Ortalama	28.46 ± 6.64	
Hastalık Süresi (ay)	1-120	
- Ortalama	53.53 ± 44.99	
Tetikleyici Faktörler		
- UV	12	92.3
- Kozmetikler	1	7.7
Klinik Tip		
- Sentrofasial	9	69.2
- Malar	4	30.8
- Mandibular		
Wood İncelemesi		
- Epidermal	7	53.8
- Dermal	3	23.1
- Mikst	3	23.1
Fitzpatrick Deri Tipi		
- Tip II	1	7.7
- Tip III	7	53.8
- Tip IV	5	38.5

melazma gözlenmesi de bu görüşü desteklemiştir.^{6,12,13} Fakat, postmenopozal dönemde östrojen tedavisi alan kadınlarda melazmanın gözlenmemesi, buna karşın kombine östrojen-progesteron replasman tedavisi alanlarda melazma insidansının yüksek olması östrojenin tek etken olamayacağını düşündürmüştür.¹ Ayrıca, in vitro olarak östrojen ve progesteronun birlikte kullanımının östrojenin tek başına oluşturduğu serbest melaninden daha fazla serbest melanin oluşumuna yol açtığı ve insan melanosit kültürleri ile yapılan bir çalışmada da, östrojen ve progesteronun her ikisinin de melanositlerin büyüklüğünde ve dendrit sayılarında artışa neden olduğu saptanmıştır.^{8,14} Melazmalı hastalarda progesteron düzeylerinde yükseklik olduğu da gösterilmiştir.¹⁵ Buna karşın, Griffiths ve ark. melazmalı kadın hastalarda östrojen ve progesteron hormon düzeylerinde yükseklik saptamadıklarını bildirmişlerdir. Yüzdeki melanositlerin östrojen ve progesterondaki minimal değişikliklere karşı çok duyarlı olabileceğini, güneş ışığı gibi tetikleyici faktörlerin etkisi ile birlikte hastalık tablosunun oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹⁶ Bu görüş O'Brien ve ark. tarafından da desteklenmiştir.¹⁷

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda serum LH, testosteron, TSH, sT3, sT4 düzeylerinin aritmetik Ort. \pm SS değerleri.

	LH (mIU/mL)	Testosteron (ng/mL)	TSH (μ IU/mL)	sT3 pmol/L	sT4 pmol/L
Hasta	4.68 \pm 2.34	4.87 \pm 2.14	1.49 \pm 0.96	5.05 \pm 0.61	17.36 \pm 2.00
Kontrol	4.58 \pm 2.17	4.81 \pm 1.52	1.59 \pm 0.84	5.75 \pm 1.16	16.46 \pm 1.52
p	0.943	0.284	0.460	0.144	0.241

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda progesteron, östradiol ve FSH için medyan (median), 1. çeyreklik (Q1) ve 3. çeyreklik (Q2) değerleri.

		Progesteron	Östradiol	FSH
Hasta	Median (Q ₁ :Q ₂)	0.630 (0.514: 0.812)	29.5200 (17.835: 40.530)	3.500 (3.100: 4.095)
Kontrol	Median (Q ₁ :Q ₂)	0.536 (0.428: 0.881)	29.030 (25.308: 32.598)	3.885 (2.420: 5.305)
p		0.458	0.981	0.830

Melazma ve tiroid hastalıkları arasında anlamlı bir birliktelik olduğu, gebelik ya da oral kontraseptif kullanımı sırasında melazma gelişen bireylerde, idiyopatik melazması olanlara göre otoimmün tiroid hastalıklarının daha sık gözlemlendiği de bildirilmiştir. Bu nedenle melazmanın otoimmün bir hastalık olarak düşünülebileceğini ve östrojen ve progesteronun, melazma ve otoimmün tiroid hastalığına predispoze kişilerde her iki hastalığı tetikleyici rolü olabileceği öne sürülmüştür.⁹

Perez ve ark. gonadotropik, over ve tiroid hormonlarının melazma etiopatogenezindeki rollerini araştırdıkları çalışmalarında, sadece LH seviyelerinde yükseklik olduğunu bulmuşlar, bu nedenle de idiyopatik melazmalı bazı olguların etiopatogenezinde hafif bir ovaryan disfonksiyonun rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca melazmalı hastalarda kontrol grubuna göre östradiol seviyelerinin düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu nedenle hiperpigmentasyona östradiolün değil, periferik dokularda androstenediondan dönüşümle oluşan estronun neden olabileceğini ya da hem etkilenen alandaki melanositler hem de hipotalamopitüiter düzeydeki östrojen reseptörlerini etkileyen bir yolla değiştirilebilen bir son organ cevabının olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Hasta ve kontrol grubu arasında tiroid

hormon düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark saptamamışlardır.⁷

Melazmalı kadın hastalarda LH ve FSH düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu, fakat LH/FSH oranı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildiren yayınlar da vardır.¹² Maeda ve ark. menopozdan sonra serum FSH ve LH düzeylerinde artma olmasına rağmen, over hormonlarındaki azalmayla uygun olarak melazmanın gerilemesi nedeniyle FSH ve LH'nin melazma etiopatogenezinde rol oynayamayacağını ileri sürmüşlerdir.¹⁴ Bu durum, melazma etiopatogenezinde; LH ve FSH'nin direkt olarak rol oynamayıp, östrojen ve progesteronun bağlandıkları spesifik reseptör sayılarını arttırarak, böylelikle androjenik ve östrojenik etkilerini değiştirerek hücreleri daha duyarlı hale getirebileceği görüşünü desteklemektedir.¹⁸

Erkeklerde gözlenen melazmada hormonların rolünü araştıran az sayıda çalışma vardır. Vazquez ve ark., 27 erkek melazma hastasının hiçbirinde feminizasyon göstergesi olan fiziksel belirtiler gözlemediklerinden dolayı, etiopatogenezde hormonların rol oynamadığını düşünmüşler. Erkeklerde gözlenen melazma etiopatogenezinde UV (%81.4) ve genetik yatkınlığın (%70.4) daha önemli olduğunu bildirmişlerdir.⁴ Biz de çalışma-

mızda Vazquez ve ark. gibi en önemli faktörün UV olduğunu saptadık. Fakat ailesel eğilimin yüksek olduğunu tespit edemedik.

Sialy ve ark. melazmalı erkeklerde serum LH düzeylerini kontrol grubundan yüksek, testesteron düzeylerini ise düşük bulmuşlar ve erkeklerde melazmanın testiküler direnç nedeniyle olabileceğini ileri sürmüşlerdir.⁶ Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında FSH, LH, östradiol, progesteron, testosteron, sT3, sT4, TSH hormonlarının serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum, daha önceki çalışmalarda da bildirildiği gibi östrojen ve progesteron düzeylerindeki minimal yükselmelere duyarlı olan melanositler ve östrojen reseptörleri nedeniyle olabilir.

Sonuç olarak her iki cinste de melazmanın etiopatogenezinde hormonların rolünü belirlemek için, etkilenen bölgelerdeki hormon reseptörlerinin yapı ve fonksiyonları ile melanositlerle etkileşimlerinin diğer bölgelerle karşılaştırılmasının daha faydalı olacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

- Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB, Mosher DB, Hori Y. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Book Company; 2003. p.836-81.
- Erkek E, Birol A. Melazma 2003: Klinik özellikleri, patofizyolojisi ve tedavisi. *Dermatose* 2003;2:214-22.
- Anadolu R, Çalikoğlu E, Türsen Ü, Gürgey E. Melazma tedavisinde topik %20 Azelaik asit-%0.25 Tretinoin Kombinasyonu, %20 Azelaik asit-%0.25 Tretinoin, %4 hidrokinon ve SPF15 güneşten koruyucu uygulamaların etkinliğinin karşılaştırılması. *Türkderm* 1999;33:25-8.
- Vazquez M, Maldonado H, Benmaman C, Sanchez JL. Melasma in men. A clinical and histologic study. *Int J Dermatol* 1988;27:25-7.
- Kauh YC, Zachian TF. Melasma. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:491-9.
- Sialy R, Hassan I, Kaur I, Dash RJ. Melasma in men: A hormonal profile. *J Dermatol* 2000;27:64-5.
- Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol* 1983; 81:543-5.
- Snell RS, Bischitz PG. The effect of large doses of estrogen and estrogen and progesterone on melanin pigmentation. *J Invest Dermatol* 1960;35:73-82.
- Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:28-31.
- Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995;131:1453-7.
- Snell RS. The pigmentary changes occurring in the breast skin during pregnancy and following estrogen treatment. *J Invest Dermatol* 1964;43:181-6.
- Hassan I, Kaur I, Sialy R, Dash RJ. Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women. *J Dermatol* 1998;25:510-2.
- O'Brien TJ, Dyall-Smith D, Hall AP. Melasma of the arms associated with hormone replacement therapy. *Br J Dermatol* 1999;141:592-3.
- Maeda K, Naganuma M, Fukuda M, Matsunaga J, Tomita Y. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro. *Pigment Cell Res* 1996;9:204-12.
- Sato N. Endocrine environment in adult females with chloasma. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1987;97:937-43.
- Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 1993;129:415-21.
- O'Brien TJ, Dyall-Smith D, Hall AP. Melasma of the forearms. *Australas J Dermatol* 1997;38:35-7.
- Grodsky GM. Hipofiz ve hipotalamus. In: Martin DW, Mayes PA, Rodwell VW, eds. *Harper's Review of Biochemistry*. 19th ed. (çeviri). Menteş NK. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1986. p.739.