

پیش بینی خطر سقط خودبخودی با استفاده از شاخص های سونوگرافی

زینت السادات بوذری (MD)^۱، شهلا یزدانی چراتی (MD)^۲، مهتاب زینال زاده (MD)^{۳*}، ایمانه احمدی (MD)^۴،

مائده محمدنجات (BSc)^۴، راحله مهرآئین (MD)^۵، سارا کریمی^۳

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری فاطمه زهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳- دانشگاه علوم پزشکی بابل

۴- دانشگاه مازندران

۵- گروه رادیولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۰/۱۲/۲۷، اصلاح: ۹۱/۴/۱۴، پذیرش: ۹۱/۶/۸

خلاصه

سابقه و هدف: سقط خودبخودی ۸۰ درصد موارد، در ۱۲ هفته اول رخ میدهد. اطلاعات اندکی درباره ارزش پیشگویی کننده شاخص های سونوگرافی در پیش بینی خطر سقط خودبخودی در دسترس است. هدف از این مطالعه پیش بینی خطر سقط خودبخودی با استفاده از شاخص های سونوگرافی می باشد.

مواد و روشها: این مطالعه آینده نگر بر روی ۲۳۹ زن باردار با سیکل قاعدگی منظم انجام شد. برای تمام بیماران در ۸-۶ هفته حاملگی با سونوگرافی واژینال، قطر ساک حاملگی، قطر کیسه زرده طول فرق سری اندازه گیری و ضربان قلب رویان از طریق سونوگرافی داپلر رنگی ثبت گردید. سپس بیماران در فواصل ۳-۴ هفته تا انتهای ۲۰ هفته حاملگی پیگیری و ارزیابی شدند.

یافته ها: از ۲۳۹ زن باردار مورد بررسی، در (۹۲/۵٪) ۲۲۱ نفر بعد از ۲۰ هفته حاملگی، بارداری ادامه یافت و (۷/۵٪) ۱۸ حاملگی منجر به سقط، قبل از هفته ۲۰ بارداری شد. بین سن حاملگی و ضربان قلب رویان در افرادی که حاملگی آنان منجر به سقط نشده بود رابطه معنی داری وجود داشت ($p < 0.001$ و $r = 0.31$). از بین متغیرهای سونوگرافی برای پیش بینی خطر سقط در بارداری، ضربان قلب رویان قدرت پیش گویی کننده بیشتری را نسبت به سایر متغیرها دارا می باشد ($p = 0.003$ ، $r = 0.77$ ، $CI: 0.85$ ، OR).

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که ضربان قلب رویان نسبت به سایر شاخص های سونوگرافی ارزش پیش گویی بیشتری را در سقط دارد.

واژه های کلیدی: سقط خودبخودی، ساک حاملگی، کیسه زرده، سونوگرافی واژینال.

مقدمه

سقط خودبخودی که به عنوان miscarriage هم شناخته می شود به ختم خودبخودی حاملگی قبل از اینکه جنین به سن حاملگی قابل حیات برسد، اطلاق می شود (۱). فراوانی آن با افزایش سن حاملگی کاهش می یابد. ۲۰-۸ درصد حاملگی های زیر ۲۰ هفته که از لحاظ بالینی تشخیص داده می شود به سقط خودبخودی منجر خواهند شد و ۸۰ درصد این موارد در ۱۲ هفته اول رخ خواهند داد (۲). در طول ۲۰ سال گذشته اطلاعات زیادی در مورد سه ماهه اول بارداری جمع آوری شده که این

اطلاعات از طریق سونوگرافی و لقاح داخل رحمی بدست آمده است (۳،۴). با استفاده وسیع از سونوگرافی واژینال در طی سه ماهه اول قادر به مطالعه مراحل تکامل در اوایل حاملگی خواهیم بود (۵). کیسه زرده از اولین شواهد سونوگرافی در اوایل بارداری با ساک حاملگی است که معمولاً بین هفته های ۱۲-۵ حاملگی دیده می شود. اخیراً مطالعات درباره اندازه ساختمان و نقش کیسه زرده انجام شده است ولی اطلاعات اندکی درباره ارزش پیشگویی کننده آن در دسترس است (۶-۹). در

این مقاله حاصل پایان نامه ایمانه احمدی دانشجوی دستیاری زنان و زایمان و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۰۳۲۳۲۷ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

* مسئول مقاله:

آدرس: بابل، بیمارستان آیت اله روحانی، گروه زنان و زایمان، تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۳۸۳۰۱-۳

e-mail: zeinalmahtab@yahoo.com

آماري اختلاف معنی داری نداشتند (جدول ۱). اختلاف معنی داری بین شاخص های سونوگرافی در زنان بارداری که حاملگی آنان منجر به سقط شد و افرادی که حاملگی آنان بطور طبیعی ادامه یافت، وجود داشت. تعداد ضربان قلب جنین در سه مورد از افراد مورد بررسی در سونوگرافی دیده نشد که هر سه مورد در زنان بارداری گزارش شد که حاملگی آنان منجر به سقط شد (جدول ۲).

جدول ۱. مقایسه گراویدیتی، پاریتی و سابقه سقط قبلی با نتایج بارداری ادامه یافته

پیامد بارداری متغیر	طبیعی	منجر به سقط	Pvalue
سابقه سقط			
۰	(۷۹/۷)۱۷۳	(۸۲/۴)۱۴	۰/۸۱
۱	(۱۷/۶)۳	(۱۸/۳)۹	
۲	(۰)۰	(۲/۳)۵	

گراویدیتی

۱	(۵۳)۱۱۵	(۵۲/۹)۹	۰/۵۱
۲	(۳۶/۴)۷۹	(۴۷/۱)۸	
۳	(۷/۴)۱۶	(۰)۰	
۴	(۳/۲)۷	(۰)۰	

پاریتی

۱	(۶۳/۱)۱۳۷	(۷۰/۶)۱۲	۰/۶۸
۱	(۳۳/۶)۷۳	(۲۹/۴)۵	
۲	(۳/۲)۷	(۰)۰	

جدول ۲. مقایسه شاخص های سونوگرافی با نتایج بارداری

پیامد بارداری شاخص سونوگرافی	طبیعی Mean±SD	منجر به سقط Mean±SD	Pvalue
قطر متوسط ساک حاملگی (میلی متر)	۲۲/۶۹±۶/۰۷	۱۵/۹۵±۴/۴۳	<۰/۰۰۱
قطر کیسه زرده (میلی متر)	۴/۰۸±۰/۵۹	۳/۵۲±۰/۳۹	<۰/۰۰۱
تعداد ضربان قلب جنین (ضربان در دقیقه)	۱۴۷/۰۶±۱۳/۸۲	۱۰۳/۴۲±۱۱/۸۶	<۰/۰۰۱
اندازه طول فرق سری (میلی متر)	۱۱/۵۸±۴/۴۸	۹/۸۱±۱/۳۹	۰/۰۰۱
نسبت قطر متوسط ساک حاملگی به اندازه طول فرق سری	۲/۱۲±۰/۶۵	۱/۷۲±۰/۴۴	۰/۰۳۲

بین سن حاملگی و تعداد ضربان قلب جنین در افرادی که حاملگی آنان منجر به سقط نشد رابطه معنی داری وجود داشت ($p < 0.001$, $r = 0.31$). همچنین بین سن حاملگی و قطر کیسه زرده و قطر متوسط ساک حاملگی در

مطالعه Varelas و همکاران نشان داده شد که در موارد سقط به طور مشخص تعداد ضربان قلب جنین پایین تر و قطر ساک حاملگی کمتر بوده است (۷). در بررسی دیگری با اندازه قطر ساک حاملگی و اندازه طول فرق سری و پروژسترون و تعداد ضربان قلب جنین در هفته ۱۰ حاملگی و مقایسه آن بین موارد سقط و مواردی که حاملگی ادامه یافت مشخص شد که میزان تفاوت قطر متوسط ساک حاملگی با اندازه طول فرق سری و پروژسترون می تواند پیش بینی کننده سقط باشد (۱۰). مطالعاتی در جهت پیشگویی خطر سقط بر اساس تعیین نقطه برش شاخص های سونوگرافی نیز مفید نبوده است (۱۱). بررسی مروری که در سال ۲۰۱۱ انجام گرفته است به دلیل محدودیت از نظر تعداد مطالعات انجام شده، تعداد بیماران، سن حاملگی و معیارهای مختلف ورود و خروج برای انجام بررسی، توصیه به مطالعات آینده نگر بر روی پیش بینی خطر سقط در سه ماهه اول بارداری نموده است (۱۲).

هدف از این مطالعه پیش بینی خطر سقط خودبخودی با استفاده از مارکرهای سونوگرافی در ۸-۶ هفته حاملگی می باشد.

مواد و روشها

این مطالعه آینده نگر (کوهورت) بر روی ۲۳۹ زن باردار مراجعه کننده به بیمارستان ایت اله روحانی و مطب خصوصی در سال های ۱۳۹۰-۱۳۸۹ انجام شد. زنان باردار با سیکل قاعدگی منظم (۲۸-۳۰ روزه) و مطمئن با رضایت نامه وارد مطالعه گردیدند و زنان باردار با خونریزی واژینال، با درد شکمی و کرامپ، بیماری مزمن و سقط راجعه و زنان تحت درمان ناباروری از مطالعه خارج شدند. برای تمام افراد مطالعه در هفته ۸- حاملگی سونوگرافی واژینال (دستگاه MEDISON-V20، ساخت کره جنوبی، پروپ ۱۰-۴ مگا هرتز) انجام شده و قطر کیسه زرده، قطر متوسط ساک حاملگی، نسبت قطر متوسط ساک حاملگی به اندازه طول فرق سری تعداد ضربان قلب جنین و اندازه طول فرق سری اندازه گیری شد که فقط زنان با ساک حاملگی منظم وارد مطالعه شدند. تعداد ضربان قلب جنین از طریق سونوگرافی داپلر رنگی ثبت گردید. سپس بیماران در فواصل ۳-۴ هفته تا انتهای ۲۰ هفته حاملگی پیگیری شدند. در طول مطالعه، سونوگرافی توسط یک سونوگرافست انجام گردید. داده ها جمع آوری و پس از ثبت در جداول طراحی شده، مورد تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون های Student T- Test, chi-square-test، ضریب همبستگی پیرسون و لجستیک رگرسیون قرار گرفتند و $p < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه از ۲۳۹ زن باردار، در (۲۲۱/۹۲/۵) نفر بعد از ۲۰ هفته حاملگی، بارداری ادامه یافت و (۷/۵)٪ ۱۸ حاملگی منجر به سقط، قبل از هفته ۲۰ بارداری شد. میانگین سن در گروه مورد (۲۷/۲۲±۳/۸۸ سال) و شاهد (۲۵/۹±۵/۴۲ سال) بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشت ($p = 0.31$). افراد مورد مطالعه از نظر گراویدیتی، پاریتی و سابقه سقط قبلی با یکدیگر از نظر

سونوگرافی که در اولین سونوگرافی جهت تایید حاملگی در ۶ هفته حاملگی انجام شده است، می باشد در حالیکه در مطالعه ما، بررسی بر روی کلیه زنانی که خودبخود باردار شده اند، صورت گرفته است و یافته های سونوگرافی در مطالعه ما در هفته های ۸-۶ حاملگی می باشد.

در این مطالعه میانگین اندازه قطر کیسه زرده، قطر متوسط ساک حاملگی، نسبت قطر متوسط ساک حاملگی به اندازه طول فرق سری و اندازه طول فرق سری زنان باردار بین ۸-۶ هفته حاملگی، در زنان بارداری که حاملگی آنان منجر به سقط شد با افرادی که حاملگی آنان بطور طبیعی ادامه یافت، از نظر آماری اختلاف معنی داری داشت. در مطالعه ای که توسط Altay و همکاران انجام گرفت میانگین نسبت قطر متوسط ساک حاملگی به اندازه طول فرق سری، قطر متوسط ساک حاملگی همانند مطالعه ما در زنان بارداری که حاملگی آنان قبل از ۲۰ هفته بارداری منجر به سقط شده بود و زنان بارداری که حاملگی آنان ادامه یافته بود از نظر آماری معنی دار بوده است (۴). در مطالعه Varelas و همکاران نیز اندازه قطر کیسه زرده در زنان بارداری که حاملگی آنان منجر به سقط شد، نسبت به زنان بارداری که حاملگی آنان ادامه یافت، کمتر بود (۷). در مطالعات دیگر مشابه مطالعه ما و Varelas و همکاران مشخص گردید اندازه قطر کیسه زرده در زنان بارداری که حاملگی آنان منجر به سقط شده است نسبت به زنان بارداری که حاملگی آنان ادامه یافته است، کمتر بوده است (۱۴ و ۱۱ و ۱۲). هر چند مطالعه Blaas و همکاران بر خلاف مطالعات بالا می باشد (۱۵)، زیرا مطالعه Blaas و همکاران در ۱۲-۷ هفته حاملگی انجام گردید در حالیکه مطالعات دیگر تا ۸ هفته حاملگی انجام شده است.

همچنین در مطالعه Bottomley و همکاران از ۵۲۱ حاملگی که در تریمستر اول سونوگرافی شدند، در بین مارکهای سونوگرافی اندازه طول فرق سری بطور معنی داری در زنان بارداری که حاملگی آنان منجر به سقط شده بود در مقایسه با حاملگی هایی که بارداری در آنان ادامه یافته بود، کمتر بوده است (۱۶)، که مشابه مطالعه ما می باشد. برخلاف مطالعه ما اندازه طول فرق سری در مطالعه Altay و همکاران در زنان بارداری که حاملگی آنان منجر به سقط شد و افرادی که حاملگی آنان بطور طبیعی ادامه داشت از نظر آماری معنی دار نبوده است (۴). علت این تفاوت میتواند به دلیل حجم نمونه کمتر در مطالعه Altay و همکاران زمان انجام سونوگرافی باشد. در مطالعه Altay و همکاران سونوگرافی در هفته ۱۰ بارداری انجام شده است. نتایج مطالعه نشان داد که بین متغیر های مختلف سونوگرافی برای پیش بینی خطر سقط در بارداری، تعداد ضربان قلب جنین قدرت پیش گویی کننده بیشتری را نسبت به سایر متغیرها دارا می باشد. مطالعات آینده نگر بیشتری در این زمینه توصیه می گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه و زحمات پرسنل درمانگاه آیت الله روحانی و کلیه افرادی که در انجام این مطالعه همکاری نموده اند، تقدیر و تشکر می گردد.

افرادی که حاملگی آنان منجر به سقط نشد رابطه معنی داری وجود داشته است (به ترتیب: $t=0.41$, $t=0.74$, $p<0.001$). یعنی با افزایش سن حاملگی قطر کیسه زرده، قطر متوسط ساک حاملگی، تعداد ضربان قلب جنین نیز افزایش می یابد. برعکس، چنین ارتباطی در زنان بارداری که حاملگی آنان منجر به سقط شده بودند، دیده نشد. در پیش بینی خطر سقط مشخص گردید که به ازای هر واحد تعداد ضربان قلب، شانس خطر بطور معنی داری کاهش می یابد ($p=0.003$, $OR=0.85$) (جدول ۳).

جدول ۳. ارتباط شاخص های سونوگرافی با سقط خودبخودی در زنان باردار

معیار سونوگرافی واژینال	OR(CI 95%)	Pvalue
قطر متوسط ساک حاملگی (میلی متر)	۰/۹(۰/۷۱-۱/۱۴)	۰/۳۹
قطر کیسه زرده (میلی متر)	۲/۸۹(۰/۴۴-۱۹)	۰/۲۶
تعداد ضربان قلب جنین (ضربان در دقیقه)	۰/۸۵(۰/۷۷-۰/۹۴)	<۰/۰۰۳
اندازه طول فرق سری (میلی متر)	۱/۲۷(۰/۸۲-۱/۹۶)	۰/۲۶

بحث و نتیجه گیری

در این بررسی مشخص گردید که بین متغیر های مختلف سونوگرافی برای پیش بینی خطر سقط در بارداری، تعداد ضربان قلب جنین قدرت پیش گویی کننده بیشتری را نسبت به سایر متغیر ها دارا می باشد. در مطالعه ای که توسط Altay و همکاران بر روی یافته های سونوگرافی جهت پیشگویی خطر سقط در سه ماهه اول بارداری انجام گردید. نتایج تحقیق نشان داد که تعداد ضربان قلب جنین قدرت پیش گویی کننده بیشتری را نسبت به سایر متغیر ها دارا می باشد (OR, 0/89; 95% CI, 0.81-0.97; P- value, 0.008) که مشابه نتایج این مطالعه می باشد. همانند مطالعه ما در مطالعه Papaioannou و همکاران بر روی ۵۴۲۷ زن باردار که جهت بررسی پیش بینی سقط زودرس مقیاس های تعداد ضربان قلب جنین، قطر کیسه زرده، قطر ساک حاملگی و اندازه طول فرق سری مورد ارزیابی قرار گرفت، مشخص گردید تعداد ضربان قلب جنین قدرت پیش گویی کننده بیشتری را نسبت به سایر متغیرها داشته است (OR ۰/۹۶) (۱۳).

برخلاف مطالعه ما، بررسی که توسط Choong و همکاران جهت پیش بینی خطر سقط بر روی ۳۲۲ زن باردار که تحت درمان ART قرار داشتند انجام گرفت، نتایج حاصل از این بررسی نشان داد MGSD پارامتر بهتری برای پیشگویی خطر سقط در سه ماهه اول بارداری می باشد (CI , $0.57-0.83$, $OR=0.79$) (۱۰). علت تفاوت این بررسی با مطالعه ما، نحوه انتخاب نمونه و زمان انجام سونوگرافی می باشد که برخلاف مطالعه ما زنان باردار با سابقه سقط قبلی و خونریزی و درد کرامپی در حاملگی فعلی از مطالعه حذف نشده بودند و افراد در مطالعه فوق شامل زنان بارداری که تحت درمان ART بودند و یافته های

Prediction of Miscarriage Risk with the Use of Ultrasound Indicators

Z. Bouzari (MD)¹, Sh. Yazdani Cherati (MD)², M. Zeinalzadeh (MD)^{2*}, I. Ahmadi (MD)³,
M. Mohammadnetaj (BSc)⁴, R. Mehraein (MD)⁵, S. Karimi (MD)³

1. Cellular & Molecular Biology Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2. Infertility and Reproductive Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

3. Babol University of Medical Science, Babol, Iran

4. Mazandaran University, Babolsar, Iran

5. Department of Radiology, Babol University of Medical Science, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci; 15(2); Mar 2013; pp: 7-11

Received: Mar 17th 2012, Revised: Jul 4th 2012, Accepted: Aug 29th 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Eighty percent of spontaneous abortion occurs in the first 12 weeks of pregnancy. Little information about the predictive value of ultrasound in predicting risks of spontaneous abortion is available. The aim of this study was to predict the risk of spontaneous abortion with the use of ultrasound markers.

METHODS: This prospective study was performed on 239 pregnant women with regular menstrual cycles. For all patients at 6-8 weeks of gestation with vaginal sonography, gestational sac diameter, yolk sac diameter, and crown Rump length was measured and embryonic heart rate (HER) was recorded with Color Doppler sonography. Then the patients were followed between 3-4 weeks to the end of 20 weeks of pregnancy.

FINDINGS: Of 239 pregnant women, who were studied, the pregnancy is continued in 221 (92.5%) patients after 20 weeks of pregnancy and 18 (7.5%) pregnancies have been resulted in abortion before 20 weeks of pregnancy. Using Pearson correlation between gestational age and EHR in the ones who their pregnancies were without abortion showed that there was a significant relationship ($r=0.31$, $p<0.001$). Among ultrasound variables to predict the risk of abortion during pregnancy EHR is more capable to predict than other variables (OR=0.85; 95%CI, 0.77- 0.94; p. value, 0.003).

CONCLUSION: The results of this study show EHR compared to other indicators of ultrasound in pregnancy has greater predictive value.

KEY WORDS: *Spontaneous abortion, Gestational sac, Yolk sac, Vaginal sonography.*

*Corresponding Author;

Address: Department of Obstetrics & Gynecology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Tel: +98 111 2238301-3

E-mail: zeinalmahtab@yahoo.com

References

- 1.Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(5):839-54.
- 2.Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 2003;79(3):577-84.
- 3.Robinson HP. The diagnosis of early pregnancy failure by sonar. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82(11):849-57.
- 4.Altay MM, Yaz H, Haberal A. The assessment of the gestational sac diameter, crown-rump length, progesterone and fetal heart rate measurements at the 10th gestational week to predict the spontaneous abortion risk. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(2):287-92.
- 5.Merce LT, Barco MJ, Bau S. Color Doppler sonographic assessment of placental circulation in the first trimester of normal pregnancy. *J Ultrasound Med* 1996;15(2):135-42.
- 6.Garmel SH. Early pregnancy risks. In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current obstetrics and gynecologic diagnosis and treatment*, 9th ed. USA: McGraw-Hill Co 2003; pp: 272-85.
- 7.Varelas FK, Prapas NM, Liang RI, Prapas IM, Makedos GA. Yolk sac size and embryonic heart rate as prognostic factors of first trimester pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138(1):10-3.
- 8.Speroff M, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 8th ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2009; pp: 467-93.
- 9.Merce LT, Barco MJ, Alcazar JL, Sabatel R, Troyano J. Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and early pregnancy loss assessed by 3-dimensional power Doppler angiography. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):315-8.
- 10.Choong S, Rombauuuuts L, Ugoni A, Meagher S. Ultrasound prediction of risk of spontaneous miscarriage in live embryos from assisted conceptions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(6):571-7.
- 11.Abdallah Y, Daemen A, Kirk E, et al. Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown-rump length measurements: a multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 ;38(5):497-502.
- 12.Jeve Y, Rana R, Bhide A, Thangaratinam S. Accuracy of first-trimester ultrasound in the diagnosis of early embryonic demise: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(5):489-96.
- 13.Papaioannou GI, Syngelaki A, Poon LC, Ross JA, Nicolaides KH. Normal range of embryonic length, embryonic heart rate, gestational sac diameter and yolk sac diameter at 6-10 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2010;28(4):207-19.
- 14.Papaioannou GI, Syngelaki A, Maiz N, Ross JA, Nicolaides KH. Ultrasonographic prediction of early miscarriage. *Hum Reprod* 2011;26(7):1685-92.
- 15.Blaas HG, Eik-Nes SH, Bremnes JB. The growth of the human embryo. A longitudinal biometric assessment from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:346-54.
- 16.Bottomley C, Daemen A, Mukri F, et al. Functional linear discriminant analysis : a new longitudinal approach to the assessment of embryonic growth. *Hum Reprod* 2009;24(2):278-83.