

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دوره ۲۹ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۶ صفحات ۶۶-۶۳

## بررسی تاثیر داروی تامسولوسین در دفع سنگ حالب تحتانی

دکتر فهیمه کاظمی راشد: دانشیار ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

Email: fah\_kaz@yahoo.com

دکتر محسن امجدی: دانشیار ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دکتر مریم میرزاحمدی صادق: پزشک عمومی

دریافت: ۸۵/۸/۱۶، پذیرش: ۸۵/۱۲/۲۳

### چکیده

**زمینه و اهداف:** سنگ حالب تحتانی عارضه‌ای است که می‌تواند به صورت اولیه یا ثانویه از منشا کلیه و یا پس از سنگ شکنی دیده شود. انسداد و استاز از یک سو و مداخله برای خارج کردن سنگ از سوی دیگر دارای عوارضی می‌باشد. هدف این مطالعه بررسی اثراضافه کردن داروی تامسولوسین ( $\alpha_1$  آنتاگونیست) به درمان متداول داروئی بیماران با سنگ حالب می‌باشد.

**روش بررسی:** در یک کارآزمایی بالینی از فروردین ۸۴ تا فروردین ۸۵ ۳۶ بیمار با سنگ حالب تحتانی علامتدار به صورت تصادفی در ۲ گروه دارو و کنترل بررسی شدند. گروه (۱) شاهد) تحت درمان با ایندومتاسین و هیدروکلروتیازید و گروه (۲) (دارو) تحت درمان مشابه بعلاوه تامسولوسین ۰/۴ میلی‌گرم روزانه قرار گرفتند. سپس دو گروه از نظر دفع سنگ و زمان دفع سنگ و نیاز به ضد درد و بستری شدن ارزیابی شدند. بیماران از نظر سن و جنس و اندازه سنگ یکسان بودند.

**یافته‌ها:** گروه (۱) (شاهد) شامل ۱۳ مرد و ۵ زن و گروه (۲) (دارو) شامل ۱۴ مرد و ۴ زن بودند. میزان دفع سنگ به طور معنی داری در گروه ۲ بیشتر از گروه ۱ بود (۸۷/۵٪ در گروه ۲ در مقابل ۵۰٪ در گروه ۱،  $P=0/02$ ). همچنین در گروه ۲ میزان مراجعه به علت کولیک رنال و دریافت ضد درد مخدر نیز به طور معنی داری کمتر از گروه ۱ بود (۱۱/۲٪ در گروه ۲ در مقابل ۸۲/۴٪ در گروه ۱،  $P=0$ ).

**نتیجه‌گیری:** تجویز تامسولوسین در درمان داروئی دفع سنگ حالب می‌تواند در کاهش درد بیماران و نیاز به مسکن تزریقی و بستری های اورژانس و نیاز به اقدامات اندوسکوپی موثر باشد.

**کلید واژه‌ها:** تامسولوسین، قولنج کلیوی، سنگ حالب

### مقدمه

تامسولوسین به درمان متداول داروئی سنگ‌های حالب تحتانی بود. تامسولوسین یک  $\alpha$  بلوکر قوی و اختصاصی است که اثرات بالقوه آن با توجه به گیرنده های فراوان آن در ناحیه گردن و تریگون و پروستات در درمان هیپر تروفی پروستات اثبات شده است. این دارو عارضه جانبی خاص ندارد. با توجه به عصب گیری مشترک نواحی گردن مثانه و تریگون و انتهای حالب (۳ و ۲)، در این مطالعه اثر ضد انقباضی این دارو بر روی حالب در جهت تسریع دفع سنگ مطالعه شده است.

سنگ حالب تحتانی عارضه‌ای است که می‌تواند به صورت اولیه یا ثانویه از منشا کلیه و یا پس از اقداماتی نظیر سنگ شکنی از خارج کلیه و یا از وراء جلد دیده شده و ممکن است منجر به درمان دارویی برای دفع و یا درمان جراحی و غیرجراحی برای شکستن و خارج کردن شود. ۱۲٪ مردم جهان مبتلا به سنگ حالب می‌باشند (۱). افزایش میزان موربیدیتی همراه ممکن است در پیش آگهی نهایی و نیز نحوه زندگی در آینده تأثیر گذار باشد. با توجه به این موضوع لزوم پرداختن به مقوله درمان دارویی این بیماران ضروری به نظر می‌رسد. هدف این مطالعه مقایسه اثراضافه کردن

## مواد و روش ها

۳۶ بیمار در یک مطالعه تحت کارآزمایی بالینی قرار گرفتند. حجم نمونه ۳۶ نفر بیمار که شامل ۱۸ نفر در گروه دارو (۴ زن و ۱۴ مرد) و ۱۸ نفر در گروه شاهد (۵ زن و ۱۳ مرد) بود. نمونه گیری از بین بیماران با سنگ حالب تحتانی زیر ۱/۲ سانتی متر حائز شرایط ورود به مطالعه به صورت داوطلب بود. مکان انجام پژوهش درمانگاه اورولوژی بیمارستان امام و مدت انجام مطالعه یک سال که از اول سال ۸۴ تا اول سال ۸۵ بود. بعد از نمونه گیری برای کلیه بیماران فرم اطلاعات پر شد و به صورت تصادفی (یک در میان) در یکی از دو گروه قرار گرفتند. گروه بیمار تحت درمان با داروی تامسولوسین و ضد التهاب (ایندومتاسین) و دیورتیک (هیدروکلروتیازید) قرار گرفتند و گروه شاهد تحت درمان با دیورتیک (هیدروکلروتیازید) و ضد التهاب (ایندومتاسین) قرار گرفتند و در طی این مدت به دو گروه توصیه شد که مایعات فراوان بیش از ۳ لیتر در ۲۴ ساعت مصرف کنند تا حداقل ۶ بار حجم ادرار کردن طبیعی در ۲۴ ساعت و حداقل یک ساعت پیاده روی داشته باشند. موارد زیر در تمام افراد تعیین گردیدند:

**الف)** مواردیکه قبل از درمان در اولین ویزیت تعیین شدند: سن، جنس، فشار خون، نیتروژن اوره خون، کراتینین، مدت زمان شروع علائم، سابقه بیماریهای قبلی و انجام سونوگرافی از نظر تعیین اندازه سنگ و وجود هیدرونفروز بود. سپس یک نسخه دارویی برای دو هفته تجویز شد، ویزیت دوم ۱۴ روز بعد از ویزیت اول انجام گرفت.

**ب)** مواردی که بعد از یک دوره درمان (۱۴ روز) در ویزیت دوم تعیین گردیدند: دفع سنگ، زمان دفع سنگ، دریافت ضد درد تزریقی مخدر و بعد بر اساس این اطلاعات برنامه بعدی از نظر ادامه یا قطع درمان مشخص شد. در صورت ادامه (عدم دفع سنگ) مجدداً درمان برای دو هفته دوم ادامه یافت.

**ج)** مواردیکه در ویزیت سوم بعد از ۲ هفته دوره دوم درمان (۲۸ روز) تعیین گردید: وجود دفع سنگ، زمان دفع سنگ، دریافت مسکن تزریقی مخدر و تعیین آخرین برنامه درمانی (در صورت عدم دفع سنگ) که غیر دارویی بود.

اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و نیز فراوانی درصد با استفاده از برنامه آماری spss نسخه ۱۱/۵ بیان شد. مقایسه در مورد متغیرهای کمی توسط student t test و در مورد

متغیرهای کیفی با استفاده از مجذور کای انجام شد. نتایج این تحلیل در صورت دارا بودن  $P < 0/05$  معنی دار شناخته شد.

## یافته ها

در هر گروه ۱۸ نفر تحت مطالعه قرار گرفت. در گروه دارو میانگین سنی در گروه دارو  $11/03 \pm 39/38$  (۶۰ - ۱۹) سال بود. از نظر فراوانی جنسی  $77/8\%$  مرد و  $22/2\%$  زن (۴ زن، ۱۴ مرد) و میانگین کراتینی  $0/13 \pm 0/78$  (۱ - ۰/۷) بود. مدت زمان شروع علائم مربوط به سنگ  $1/97 \pm 3/33$  (روز) (۳۰ - ۱ روز) بود. اندازه سنگ  $1/84 \pm 6$  میلی متر (۱۰ - ۳/۵ میلی متر) که از میانگین کوچکترین و بزرگترین قطر به دست آمد بود. در گروه شاهد میانگین سنی  $13/38 \pm 40/61$  (۶۵ - ۱۸ سال) بود. فراوانی جنسی  $27/7\%$  زن و  $72/2\%$  مرد (۵ زن و ۱۳ مرد) بود. میانگین کراتینین بیماران  $0/16 \pm 0/93$  (۱/۳ - ۰/۷) بود. مدت زمان شروع علائم مربوط به سنگ  $2/52 \pm 5$  روز (۲۵ - ۰/۲۵ - ۳۰ روز) بود. اندازه سنگ  $0/94 \pm 5$  میلی متر (۶/۵ - ۳ میلی متر) (میانگین کوچکترین و بزرگترین قطر) بود (جدول ۱).

در گروه دارو میزان دفع سنگ در دوره اول درمان  $87/5\%$  (۱۴ بیمار) بود. متوسط زمان دفع سنگ  $2/06 \pm 3/61$  (۲۰ - ۲ روز) بود. دریافت ضد درد تزریقی  $11/1\%$  (در ۲ بیمار) به میزان ۲۵ میلی گرم پتیدین صورت گرفته بود. یک نفر دوره دوم درمان را ادامه داد که بعد از ۷ روز سنگ دفع شد. در گروه شاهد میزان دفع سنگ  $50\%$  (۹ بیمار) در دوره اول درمان بود. متوسط زمان دفع سنگ  $2/12 \pm 3/67$  (روز) (۱۱ - ۱ روز) بود. دریافت ضد درد تزریقی  $82/4\%$  (۱۴ بیمار) به میزان ۲۵ میلی گرم پتیدین صورت گرفته بود. یک نفر به علت بروز هیدرونفروز متوسط وارد مرحله دوم درمان نشد. ۸ نفر دوره دوم درمان دارویی دو هفته ای را ادامه دادند. که در یک نفر  $12/5\%$  (بعد از ۱۲ روز سنگ دفع شد. ۵ نفر نیز مجدداً ضد درد تزریقی دریافت کردند)  $62/5\%$  و در نهایت ۶ نفر از ۷ نفر باقیمانده گروه کنترل که بعد از ۲۸ روز درمان دارویی سنگ دفع نشد اقدام به سنگ شکنی از طریق حالب  $85/7\%$  کردند و یک نفر سنگ شکنی برون اندامی  $14/3\%$  شد. دفعات ادرار کردن در هر دو گروه بیش از ۵-۶ بار در ۲۴ ساعت و مشابه بود. هیچیک از بیماران عارضه خاصی در ارتباط با درمان داده شده تجربه نکردند (جدول ۲).

جدول ۱: مشخصات بیماران قبل از درمان

P	گروه شاهد	گروه دارو	سن (سال)
0/59	۱۸ - ۶۵ (۴۰/۶۱ ر ۱۳/۳۸)	۱۹ - ۶۰ (۳۸/۳۹ ر ۱۱/۰۳)	
	۱۳ (۷۲/۲)	۱۴ (۷۷/۸)	مرد
	۵ (۲۷/۷)	۴ (۲۲/۲)	زن
0/۶۴۵	۸۲/۵ - ۱۰۵ (۹۷/۱۱ $\pm$ ۷/۱۹)	۷۵ - ۱۰۷/۵ (۹۶/۱۴ $\pm$ ۸/۹)	BP (mmHg) (میانگین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک)
0/۰۸۶	۰/۷ - ۱/۳ (۰/۹۳ $\pm$ ۰/۶)	۰/۷ - ۱/۰/۷۸ (۰/۱۳ $\pm$ ۰/۷۸)	Cr (mg/dl)
0/۰۶۴	۰/۲۵ - ۳۰ (۵/۰ $\pm$ ۲/۵۲)	۱ - ۳۰ (۳/۳۳ $\pm$ ۱/۹۷)	مدت زمان شروع علائم (روز)
	۱۲ (۶۷/۱)	۱۰ (۵۶)	هیدرونفروز خفیف
	۱ (۵/۶)	۱ (۵/۶)	هیدرونفروز متوسط
0/۰۵	۳ - ۶/۵ (۵ $\pm$ ۰/۹۴)	۳/۵ - ۱۰ (۶ $\pm$ ۱/۸۴)	اندازه سنگ (میلی متر)

جدول ۲: مشخصات بیماران پس از شروع درمان

P	گروه شاهد	گروه دارو	
۰/۹۵	۱ - ۱۱ (۳/۶۷ ± ۲/۱۲)	۲ - ۱۴ (۳/۶ ± ۲/۰۶)	زمان دفع سنگ در دوره اول
۰/۰۲	۹ (۵۰٪)	۱۴ (۸۷/۵٪)	میزان دفع سنگ در دوره اول
	۱ (۵/۶٪)	۱ (۵/۶٪)	میزان دفع سنگ در دوره دوم
	۱۲ (روز)	۷ (روز)	زمان دفع سنگ در دوره دوم
۰/۰	۵	۰	میزان نیاز به مسکن در دوره درمان
	۸	۳	افراد نیازمند مداخله دردو گروه

دارویی قرار می‌گیرد. مقایسه روشهای مختلف و نتایج آنها نیز از فاکتورهای حائز اهمیت در درمان سنگ حالب تحتانی می‌باشد.

نتایج یک متا آنالیز انجمن اورولوژی امریکا در مورد نتایج سنگ شکنی خارج اندامی و سنگ شکنی بایورتروسکوپ نشانگر میزان موفقیت برای عاری از سنگ کردن در سنگ شکنی خارج اندامی به میزان ۸۵٪ برای بایورتروسکوپ به میزان ۸۹٪ بوده است. در نظر گرفتن این میزان موفقیت به همراه هزینه تحمیل شده بر بیمار و نیاز به درمان مجدد برای سنگ باقیمانده حائز اهمیت است (۴).

از جمله مطالعات هزینه درمانی سنگ حالب یک مطالعه در مرکز درمانی دالاس در تگزاس امریکا است (۵). این مطالعه به این صورت طراحی شده بود که مقالاتی که در مورد سه روش درمانی دارویی با کنترل و سنگ شکنی خارج اندامی و سنگ شکنی بایورتروسکوپ از نظر نتایج و هزینه درمان انجام شده بود جمع‌آوری، مقایسه و به روشهای مختلف تحت آنالیز قرار گرفتند. نتایج بدست آمده به این صورت بود که درمانی دارویی با کنترل در صورتیکه منجر به مراجعه به اورژانس نشود دارای حداقل هزینه و سنگ شکنی با بایورتروسکوپ نیز دارای قیمت پائین‌تری از سنگ شکنی برون اندامی بود که مجدداً تأکید می‌نماید که هزینه یکی از فاکتورهای دخیل در انتخاب روش درمانی است. در مطالعه ای در نیویورک در طی یک دوره ۲/۵ ساله از ژوئن ۱۹۹۹ تا ژوئیه ۲۰۰۲ بر روی ۱۰۴ بیمار با سنگ تاندازه ۱۰ میلیمتر در حالب تحتانی در گروه تحت درمان با داروی تامسولوسین درصد دفع سنگ ۸۰/۴ در مقابل ۶۲/۸٪ در گروه کنترل شد (۶). در ایتالیا بر روی ۲۱۰ بیمار با سنگ قسمت تحتانی حالب که در ۳ گروه تقسیم شده بودند در گروه تحت درمان با داروی تامسولوسین با متوسط اندازه سنگ ۷/۲ میلیمتر در مقابل ۶/۲ میلیمتر در ۲ گروه بعدی دفع سنگ ۹۷/۱٪ در مقابل ۶۴/۳٪ و ۷۷/۱٪ در ۲ گروه بعدی بود (۷). در مطالعه ای در ایتالیا بر روی ۸۶ بیمار در ۳ گروه که متوسط اندازه سنگ در گروه تحت درمان با تامسولوسین ۵/۳ میلیمتر در مقابل ۲ گروه کنترل بعدی که ۴/۷ میلیمتر و ۵/۳۵ میلیمتر بود دفع سنگ ۸۵٪ در مقابل ۸۰٪ و ۴۳٪ در ۲ گروه بعدی بود (۸). در جمع بندی فوق میزان متوسط دفع سنگ در گروه های تحت درمان با داروی تامسولوسین با متوسط اندازه سنگ ۶/۹ میلیمتر (۱۰ - ۴/۷ میلیمتر) ۸۶/۳٪ (۱۰۰ - ۵۳/۳٪) بود. که در

بررسی های تحلیلی: در مقایسه سنی و فشار خون بیماران و مقایسه کراتینین و از نظر اندازه سنگ تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۱) از نظر شروع علائم مربوط به سنگ نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. ( $P = ۰/۰۶۴$ ) (جدول ۱) در میزان دفع سنگ از نظر آماری در افراد گیرنده دارو به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل است. ( $P = ۰/۰۲$ ) از نظر آماری تفاوت معنی داری در زمان دفع سنگ بین دو گروه وجود نداشت. ( $P = ۰/۹۵$ ) (جدول ۲). از نظر آماری در افراد گیرنده دارو مصرف ضد دردها به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل است. ( $P = ۰/۰۰۱$ )

## بحث

هدف از درمان سنگهای حالبی خارج کردن سنگ با حداقل موریبیدی برای بیمار می‌باشد. این هدف ممکن است با درمان مدیکال، سنگ شکنی خارج اندامی، استفاده از بایورتروسکوپهای سفت و یا اعطاف پذیر و وسایل جدید و پیشرفته خارج کردن سنگ بدست آید. اگر چه روشهای پیشرفته برای درمان سنگ روزبه روز بیشتر می‌شود ولی بسیاری از سنگهای حالبی می‌توانند بوسیله تدابیر درمانی مناسب دفع شده و نیاز به مداخله جراحی نداشته باشند. بسیاری از سنگهای حالبی ۴ میلی متر یا کوچکتر بوده و خودبخود دفع می‌شوند. البته لازم به یادآوری است که حتی سنگهای کوچکتر از ۴ میلی متر نیز ممکن است انسدادی شده و منجر به آسیب کلیوی شوند. فاکتورهای مهمی در انتخاب روش درمانی سنگ دخیل هستند. این فاکتورهای مهم در ارتباط با سنگ (محل، اندازه، ترکیب و درجه انسداد) و علائم بالینی (شدت علائم بالینی، انتظارات بیمار در مورد درمان، وجود عفونت توام یا تک کلیه بودن و وجود آنومالیهای حالب همراه با سنگ) و فاکتورهای تکنیکی (تجهیزات موجود در مرکز درمانی و هزینه اقدامات درمانی) هستند. این فاکتورهای سه گانه و وجود یا عدم وجود یک یا چند تا از آنها در یک بیمار انتخاب روش درمانی را توسط پزشک تحت تاثیر قرار می‌دهد. با توجه به عدم تحمل طولانی مدت درد علی‌رغم داروهای مسکن و آنتی اسپاسمودیک و نیز بروز تغییرات غیر قابل برگشت پس از ۴ هفته معمولاً مداخله جراحی یا اندوسکوپیک پس از ۴ هفته پیشنهاد می‌شود. در طول دوره قبل از آن بیمار با کنترل مناسب و هوشیارانه تحت درمان

مطالعه با اضافه کردن به درمان متداول (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۹۴٪ تا ۵۸٪) می شود.

### نتیجه گیری

علی رغم اینکه در این مطالعه نمونه های تحت درمان با دارو و گروه شاهد شامل تعداد کمی از بیماران بود و این مطالعه در منطقه ما جزء مطالعات اولیه به شمار می رفت ولی به خوبی نشانگر اثرات مناسب داروی تامسولوسین برای دفع سنگ حالب تحتانی و کاهش نیاز به مسکن تزریقی و بستری در بیمارستان و کاهش نیاز به اقدامات اندوسکوپی برای خارج کردن سنگ حالب می باشد. ضمن آنکه داروی فوق دارای عارضه خاصی نبوده و قیمت آن با توجه به طول مدت کوتاه درمان از طرف بیماران قابل پذیرش است.

### پیشنهادات

داروی تامسولوسین با توجه به اثرات مناسب روی دفع سنگ حالب و کاهش مراجعه اورژانسی و کاهش درد بیماران در خط اول درمانی برای سنگ حالب تحتانی قرار گیرد.

مطالعه ما با اندازه سنگ ۶ میلیمتر میزان دفع سنگ تحت درمان با دارو ۸۷/۵٪ بود. در بررسی در ایتالیا در بیماران با سنگ حالب تحتانی تحت درمان با تامسولوسین زمان دفع سنگ ۷۲ ساعت در مقابل ۱۲۰ ساعت در گروه مقابل بود (۷). در بررسی دیگری که در ایتالیا انجام شده است در گروه تحت درمان با داروی تامسولوسین زمان دفع سنگ به طور متوسط ۶۵/۷ ساعت در مقابل ۱۱۱/۱ ساعت در گروه مقابل بود (۹). در مطالعه ای در دانشگاه تورین ایتالیا بر روی ۳ گروه بیمار که متوسط زمان دفع سنگ در گروه تحت درمان با داروی تامسولوسین ۷/۹ روز در مقابل ۹/۳ و ۱۲ روز در گروه های مقابل بود (۱۰). در جمع بندی فوق میزان متوسط زمان دفع سنگ در گروه تحت درمان با داروی: تامسولوسین ۴/۴۸ روز بود که در مطالعه ما متوسط زمان دفع سنگ ۳/۶۱ روز بود. در مطالعه انجام گرفته در ایتالیا از نظر دریافت ضد درد میزان دریافت ضد درد در گروه بیماران تحت درمان با تامسولوسین صفر در مقابل ۱-۲ ویال در گروه های بعدی بود (۷). در بررسی که در ایتالیا انجام شده است دریافت ضد درد در درمان با تامسولوسین ۰/۱۳ در مقابل ۲/۸۳ در گروه مقابل بود (۹). فاصله اطمینان (CI): داروی تامسولوسین باعث افزایش میزان دفع سنگ در

## References

1. Philipraj SJ, Bhat S, Thomas J. Alpha blockers for ureteral calculi. *The Cochrane library*, vol 1. (2006). <http://gateway.ut.ovid.com/gw2/ovidweb.cgi> (Accessed Jan 2007)
2. Kupeli B, Irkilata L, Gurocak S, Tunc L, Kirac M, Karaoglan U, et al. Dose tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or with out shock wave lithotripsy. *Urology*. 2004; **64**(6): 1111-5.
3. Cooper JT, Stack GM, Cooper TP. Intensive medical management of ureteral calculi. *Urology*, 2000; **56** (4): 575-84)
4. Lingeman James E, Lifshitz David A, Evan Andrew P. Surgical management of urinary lithiasis. In: Walsh, Retik, Vaughen, Wein: *Campbell's Urology*, eighth edition 4, 2002. Saunders, Philadelphia, 3381-82.
5. Lotan Y, Gettman MT, Roehrborn CG, Cadeddu JA, Pearle MS. Management of ureteral calculi: accost comparison and decision making analysis. *Urology*. 2002; **167**(4): 1621-9.
6. Cervenakov I. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha1- blocker – Tamsulosin. *International urology & Nephrology*. 2002; **34**(1), 25-9.
7. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of Tamsulosin, nifedipine and phloroglucinal in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *J Urology*, 2005; **174**(1): 167-72.
8. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, Fontana D, Scarpa RM. Nifedipine Versus Tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *Urology*. 2004; **172**(2): 568-71.
9. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of Tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *Urology*. 2003; **170** (1): 2202-5.
10. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, Fontana D, Scarpa RM. Nifedipine versus Tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *Urology*. 2004; **172** (2): 568-71