

گزارش یک مورد آنوریسم کاذب عفونی پاره شده در یک معتاد تزریقی

دکتر خلیل رستمی^۱

چکیده

عارض و خیم سوء مصرف داروهای تزریقی به خصوص عوارض عروقی در افراد معتاد در حال افزایش است. اغلب این بیماران با سلوولیت، آبسه و اندکاریت مراجعه می کنند و خطر بالقوه ای برای کارکنان بهداشتی - درمانی بدليل ناقل بودن عفونتهای ویروسی دارند. مداخلات پزشکی بعد از بوجود آمدن عوارض خطرناک آن بصورت اورژانس انجام می گیرد. مورد گزارش شده یک مرد زندانی چهل ساله معتاد تزریقی است که با سابقه ۲۴ ساعته تب، لرز و خونریزی متناوب از یک توده زخمی و دردناک در کشاله ران سمت راست همراه با کاهش فشار خون و ادم شدید اندام تحتانی راست به بخش اورژانس بیمارستان فاطمی ارجاع شده بود. اقدامات احیاء و پک فشاری انجام گرفت. تشخیص بالینی پسودوآنوریسم عفونی پاره شده داده شد و تحت عمل جراحی اکسپلوراسیون اورژانس قرار گرفت. اکسیزیون شریان رانی مشترک همراه با گذاشتن گرافت ورید صافن بین شریان ایلیاک خارجی و رانی سطحی همراه با بستن شریان رانی عمقی و دبریدمان وسیع نسوج نکروزه و تخلیه آبسه انجام گرفت. بیمار بدون هیچ گونه عارضه ای جز سرومای محل دهنده گرفت وریدی و با حفظ اندام بهبودی یافت.

واژه های کلیدی: آنوریسم کاذب، شریان رانی، معتاد تزریقی، اعتیاد

آنوریسم کاذب است، اغلب با عفونت نکروزان چند میکروبی همراه بوده و مسئله را خیلی مشکل می کند. کنترل عفونت و حفظ اندام ممکن است بدليل ماهیت عفونت به راحتی امکان پذیر نباشد و مرگ و میر بالای داشته باشد. مورد گزارش شده با علیم خونریزی متناوب، افت فشار خون و تب و لرز با یک توده بزرگ رانی زخمی مراجعه و تشخیص بالینی آنوریسم کاذب عفونی پاره شده ناشی از تزریق هروئین مورد تایید قرار گرفت.

شرح حال بیمار

زندانی چهل ساله مرد معتاد تزریقی اهل گرمی در تاریخ ۱۳۸۲/۸/۲۱ ساعت ۸ شب با خونریزی متناوب، افت فشار خون همراه با یک توده بزرگ زخمی در کشاله ران سمت راست پذیرش شد. بیمار ۲۵ روز قبل از مراجعة ۲۰۰ هروئین به عروق ناحیه کشاله ران سمت راست تزریق نموده بود. بعد از یک هفته در محل تزریق دچار تورم، قرمزی و درد موضعی گردید. توده کشاله ران بتدريج در عرض ۲ الى ۳ روز بزرگتر شده و تورم کامل هر دو اندام تحتانی ايجاد گردیده بود، بنحوی که امکان راه رفتن بیمار نیز از بين رفته بود. با گذشت یک هفته توده ای بزرگ همراه با تغيير رنگ و کبودی پوست آن ايجاد شده و بیمار دچار تب متناوب همراه با لرز شده بود. در هفته سوم توده بزرگ تر با سطح زخمی و حاوی ترشحات چركی شده بود و بیمار دیگر توانایی راه رفتن نداشت، در روز مراجعة بیمار خونریزی فعال متناوب از محل ضایعه همراه با تب و لرز داشته است. درسابقه پزشکی بیمار از حدود سه سال قبل اعتیاد به مواد مخدر داشته و از دو سال قبل هروئین (روزانه ۱۰۰) به جاهای مختلف اندام ها تزریق می کرده است که بتدريج به ۲۰۰ در روز افزایش یافته است.

مقدمه

سوء مصرف داروهای تزریقی بعنوان یک مسئله مهم بهداشتی در دنیا در حال افزایش است و نوع داروهای تزریقی بدليل دسترس بودن تعداد زیادی از داروهای قابل تزریق مثل تریاک، هروئین، مرفین به سمت کوکائین و غیره تغییر یافته است به تبع آن نیز عوارض حاصل از تزریق افزایش یافته است [۱].

عارض عروقی ناشی از سوء مصرف تزریق داخل رگی شامل طیفی از عوارض و مشکلات بالینی ساده تا شدید می باشد. این عوارض عروقی شامل ترومبوز موضعی با یا بدون ایسکمی اندام، آنوریسم کاذب، فیستول شریانی وریدی تروماتیک با یا بدون عفونت بافت نرم می باشد. بعلاوه بیمارانی که با این عوارض مراجعة می کنند بطور شایع عفونت های ویروسی مثل HIV یا هپاتیت را دارند که خطر عمده ای برای کارکنان بهداشتی-درمانی می باشد. آنوریسم های کاذب شریانی عفونی شده یک مسئله بالینی پیچیده برای جراحان است و این مسئله در معتادین تزریقی در حال افزایش است. بیماران اغلب با آبسه، سلولیت و اندوکاردیت مراجعة می کنند و آنوریسم کاذب عفونی کمتر گزارش می شود و شیوع سالانه آن در معتادین تزریقی ۰/۰/۰٪ گزارش شده است [۲]. هدف از ارایه مورد گزارش، شک بالینی به آنوریسم کاذب عفونی در سوء مصرف کنندگان تزریقی است که با یک توده التهابی با یا بدون علیم سلولیت، آبسه یا حالت نبض داری روی یکی از عروق اندام مراجعة می کنند که خطر بالقوه پارگی، خونریزی سریع، آمبولیزاسیون دیستال، سپسیس و تهدید حیات بیمار و اندام را در پی دارد. مسئله مهم از بين بردن عفونت داخل رگی و حفظ حیات اندام است و این مسئله در سوء مصرف کننده های تزریقی داخل رگی شایع تر است و بدترین فرم

مقدار زیادی لخته همراه با حدود ۵۰۰ سی سی چرک بسیار بدبو تخلیه و شستشو گردید و نسوج نکروزه دبریدمان شد. در بررسی دیواره قدامی، شریان رانی مشترک بطول ۵ سانتی متر نکروز و از بین رفته بود و ورید نافی ترومبوز شده بود. شریان فوق به طول ۱۰ سانتی متر برداشته شد و شریان رانی عمقی نیز با نخ بسته شد. سپس گرافت ورید صافن بطول ۱۵ سانتی متر از طرف مقابل برداشته و بصورت اینترپوزیشن بین شریان رانی سطحی و شریان ایلیاک آناستوموز گردید. زخم با نرمال سالین فراوان شستشو داده شد و بدلیل عدم وجود بافت عضلانی امکان پوشش گرفت وجود نداشت و فقط پوست روی آن دوخته شد. بعد از ترمیم نبض های اندام قابل لمس شد. روزانه زخم کشاله ران شستشو و دبریدمان شد و بیمار بمدت ۱۰ روز تحت درمان آنتی بیوتیکی قرار گرفت. کشت از ترشحات چرکی حاوی استاف و ایشرشیاکولی بود. آزمایشات بیمار از نظر HBS-Ag و HIV منفی بود. در هفته دوم بعد از عمل بیمار دچار سرومای محل دهنده گرفت وریدی ران سمت چپ شده بود که تخلیه گردید و بعد از ۱۴ روز بیمار مرخص شد و جهت ترک اعتیاد به درمانگاه روانپزشکی ارجاع شد.

بحث

در بررسی مقالات چاپ شده از سال ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۰۳ مواردی از آنوریسم کاذب شریان های محیطی مثل شریان بازویی، رادیال و رانی گزارش شده است که بیشترین شیوع آن در شریان رانی بدلیل سوء مصرف داروی تزریقی بوده است [۲-۵]. یک مورد از پارگی آنوریسم کاذب تروماتیک شریان رانی ناشی از سوء مصرف تزریقی دارو از پاکستان توسط سلمان^۱ و همکاران در سال ۲۰۰۰ در مجله پزشکی پاکستان گزارش گردیده است [۶].

در معاینات فیزیکی عالیم حیاتی شامل فشار خون ۷۰/pulse، تعداد نبض ۱۲۰ در دقیقه، تعداد تنفس ۳۵ در دقیقه و درجه حرارت ۳۹/۱ درجه سانتی گراد بود. وضعیت عمومی کاملاً بدهال، شدیداً رنگ پریده و لاغر بود. در معاینه سر و گردن رنگ پریدگی ملتحمه داشت، معاینه قلب، ریه و شکم یافته مثبتی نداشت. در معاینه اندام های فوقانی، محل تزریقات مکرر در سرتاسر هر دو اندام همراه با فیبروز و اسکار در محل تزریقات همراه با فلیت های سطحی داشت و نبض های آنها بطور ضعیف لمس می شد. در معاینه اندام های تحتانی، هر دو اندام تحتانی از کشاله ران تا انگشتان کاملاً متورم و ادم غیر گوده گذار وجود داشت. در ناحیه کشاله ران سمت راست توده ای بزرگ و نبض دار به ابعاد ۳۰×۲۰ سانتی متر شدیداً ملتهب و همراه با نکروز و کبودی پوست روی آن بصورت نمای شبیه کوه آتششان با خونریزی متناوب و جهنه وجود داشت. در سمع روی توده بروئی (سوفل) سمع می شد. پای سمت راست سرد و نبض های پوپلیته آل و تیبیالیس قدامی و پشتی قابل لمس نبود، ولی در اندام تحتانی چپ بصورت ضعیف لمس می شدند. تشخیص بالینی آنوریسم عفونی پاره شده داده شد و بلافضله محل خونریزی پک فشاری گردید و اقدامات احیای اولیه اورژانس از قبیل رگ گیری، سرم تراپی، پوشش وسیع آنتی بیوتیکی (سفتریاکسون، جنتامایسین و کلیندامایسین)، سوندائز مثانه و نمونه خون جهت شمارش سلول های خون، اوره، کراتینین، الکتروولیت ها، قندخون و گروه خون و کراس مج ارسال شد. بیمار بعد از احیای اولیه سریعاً به اتاق عمل منتقل و تحت عمل جراحی و اکسپلوراسیون زخم قرار گرفت. قبل از اکسپلوراسیون توده زخمی، از بالای کشاله ران کنترل پر گزیمال عروق ایلیاک صورت گرفت و سپس از پایین توده کانال هاتر باز و کنترل عروقی دیستال انجام گرفت. بعد از احیای کافی بیمار توده باز شد

^۱ Salman

در مطالعه چنگ^۲ و همکاران نتایج جراحی در ۲۱ بیمار دچار آنوریسم کاذب عفونی شریان رانی در معتادین تزریقی مورد بررسی قرار گرفت. ۸ مورد فقط در شریان رانی مشترک یا سطحی و ۱۳ مورد در محل دو شاخه شدن شریان رانی بودند. اکسیزیون و بستن بعنوان تنها روش درمانی در ۱۹ مورد انجام گرفت و بازسازی عروق از طریق بای پس از مسیر سوراخ اپتراتور در ۲ مورد انجام شد. ایبیمار آمپوتاسیون بالای زانو داشت که ۳ عروق مربوطه بسته شده بود. خونریزی بعد از عمل در یک مورد و ۱۴ مورد لنگش متناوب بعد از عمل اکسیزیون و بستن داشتند. در این مطالعه توصیه گردید که اکسیزیون و بستن نسبتاً راحت و آسان بوده و درمان انتخابی برای آنوریسم های کاذب شریانی عفونی در بیماران معتاد تزریقی می باشد [۱۱].

در بررسی مقالات چاپ شده در ایران چند مورد آنوریسم کاذب شریان رانی بدنبال کاتریزاسیون شریانی، تزریق مورفين داخل شریان و در مجروحین جنگی که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند توسط فاضل و همکاران در کنگره جراحی جامعه جراحان ایران در اردیبهشت ماه سال ۱۳۸۰ گزارش گردید [۱۲].

آنوریسم کاذب بدلیل نقص قسمتی از دیواره رگ طبیعی یا در خط بخیه عروقی قبلی دیده می شود. آنوریسم های کاذب شریان رانی شامل آنوریسم های آناستوموتیک در محل ترمیم های قبلی عروقی یا آنوریسم های کاذب ثانویه به ترومای نافذ یا کاتریزاسیون شریان رانی می باشد. آنوریسم کاذب ایانوروژنیک شایع ترین فرم آن می باشد و بدلیل روش های کاتریزاسیون شریان رانی در حال افزایش می باشد [۱۲]. همچنین این نوع آنوریسم ها در معتادین تزریقی در دنیا بدلیل افزایش تعداد سوء مصرف کنندگان تزریقی داروها در حال افزایش است و در

در مجله جراحی عروق از سال ۱۹۸۶ تا سال ۲۰۰۲ در آمریکا چند مورد دیگر گزارش گردیده است که شیوع آنوریسم های کاذب مایکوتیک یا عفونی به ترتیب در شرایین بازویی، زیر چنبری، رادیال، رانی و پوپلیتئال بوده است [۷،۴،۳ و ۸]. در گزارش دیگری از هندوستان ۴۶ مرد معتاد تزریقی با ۵۲ عارضه عروقی به دنبال سوء مصرف تزریقی گزارش شده است که ۴۵ عارضه شریانی و ۷ عارضه وریدی بوده است. در این گزارش آنوریسم کاذب شریان رانی شایع ترین عارضه عروقی بوده است و ۷ مورد از آنوریسم های کاذب در شریان بازویی گزارش شده اند [۹].

در مطالعه ایسائو و همکاران اغلب بیماران با آبسه، سلولیت و اندوکاردیت مراجعه کرده بودند و آنوریسم کاذب عفونی کمتر گزارش شده بود. بررسی بر اساس شرح حال، معاینه فیزیکی، سی تی اسکن، سونوگرافی، آنژیوگرافی بوده است که حدود ۱۱ بیمار (۱۴٪) آنوریسم کاذب عفونی داشتند که شریان بازویی (۵ مورد)، زیر چنبری (۲ مورد)، رادیال (۲ مورد)، رانی (۱ مورد) و شرایین پوپلیتئال (۱ مورد) بود. تب در اکثریت بیماران وجود نداشت. توده یا نبض دار بودن در سه مورد و هر دو در شش مورد (از ۱۱ مورد) وجود داشت. آنوریسم کاذب عفونی در سه مورد در ابتداء بعنوان آبسه شکافته شد و باعث پارگی و خونریزی گردید. شیوع آنوریسم کاذب در کل جمعیت مراجعه کننده حدوداً ۰/۰٪ تخمین زده شد [۲].

در مطالعه جانسون^۱ و همکاران در سال ۱۹۸۴ پنج بیمار معتاد تزریقی دچار آنوریسم کاذب عفونی ورید رانی گزارش گردید. بیماران اغلب دچار عفونت و تخلیه چرکی از محل تزریق بودند و هماتوم عفونی ناشی از پارگی ورید داشتند [۱۰].

^۱ Cheng

^۲ Johnson

است اضافه شدن عفونت نیز نادر است. همانطوری که اشاره شد علی رغم تعداد آنوریسم های کاذب ایاتروژنیک در بیمارستان ها، عفونت ثانویه این ضایعات نادر است. بدترین فرم آنوریسم کاذب در سوء مصرف کنندگان تزریق داخل وریدی دیده می شود. در حال حاضر در ایران موادی که برای تزریق استفاده می شود شامل تریاک، هروئین و مورفین می باشد، ولی در دنیا در ۲۵ سال اخیر داروی تزریقی شایع کوکائین و بعد هروئین می باشد. مت آمتفامین در گذشته بیشتر استفاده می شده است. بدليل تزریقات مکرر داخل وریدی و گاهی تزریق داخل شریانی به علت مجاورت آن با ورید به صورت تصادفی رخ می دهد. در این تزریقات عفونت های نکروزانست چند میکروبی دیده می شود. هدف از درمان حذف عفونت و حفظ حیات اندام است که ممکن است به سادگی بدليل ماهیت عفونت امکان پذیر نباشد.

آنوریسم شریان رانی عفونی در سوء مصرف دارویی معمولا همراه با سپسیس وسیع بوده و بطور شایع با خطر پارگی و خونریزی از بافت های نرم نکروزه پوشاننده آن همراه است. گاهی این بیماران با عفونت های بافت نرم (پوست، عضله، فاشیا)، کزار، عوارض ریوی، آندوکاردیت عفونی، باکتریمی، سپتیسمی و همچنین آلدگی با انواع ویروس های مختلف به خصوص ویروس هپاتیت و HIV مراجعه می کنند^[۶].

عفونت استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس و پسودومونا شایعترین میکروب کشت شده می باشد. این بیماران بصورت اورژانس ارجاع داده می شوند. تشخیص ممکن است مشخص نباشد و نیاز به کشت های خونی، معاینه فیزیکی دقیق برای بررسی آمبولی های دیستال، بررسی آندوکاردیت عفونی همراه و بررسی آنژیوگرافیک کامل برای تشخیص آنوریسم های کاذب سایر جاها اندیکاسیون داشته باشد. مهمترین عامل در درمان آنوریسم کاذب وجود یا عدم وجود

نتیجه عوارض عروقی عمده آن نیز در حال افزایش می باشد^[۱۰]. ناحیه کشاله ران به طور نسبتاً شایع بعنوان دسترسی عروقی استفاده می شود^[۱۳]. عوارض عروقی شامل ترومبوز وریدی یا شریانی، فیستول شریانی وریدی، آنوریسم مایکوتیک، آنوریسم کاذب پاره شده، هماتوم دایسکت کننده و عوارض بافت نرم شامل سلولیت، عفونت بافت نرم عمقی و آبسه و عوارض اسکلتال شامل استئومیلیت و آرتربیت عفونی می باشد^[۲].

آنوریسم کاذب عفونی وریدی به خصوص در ورید رانی شایع است و بیماران ممکن است دچار عفونت در مسیر ورید با یک هماتوم عفونی ناشی از پارگی وریدی شوند. وریدی که حاوی چرک می باشد ممکن است از طریق محل تزریق چرک تخلیه شود. درمان شامل اکسیزیون ورید درگیر و پک کردن زخم می باشد. عوارض شایع شامل سپتی سمی، آمبولیزاسیون چرکی یا عفونت متابستاتیک هستند و ترمیم وریدی امکان پذیر نیست^[۱۰].

عفونت حاد نکروزانست ممکن است یک علت آنوریسم کاذب باشد بخصوص در سوء مصرف کنندگان تزریقی داخل وریدی که عروق رانی بعنوان محل های دسترسی عروقی استفاده می شوند. عفونت می تواند یک علت اصلی آنوریسم کاذب باشد اما یک آنوریسم رانی ایجاد شده از هر نوع می تواند بطور ثانویه از طریق خونی نیز دچار عفونت شود.

آنوریسم های رانی عفونی شده یک مسئله بالینی مشکل و پیچیده برای جراحان ایجاد می کنند. آنوریسم عفونی شده در مثلث رانی، به دلایل مختلف اتفاق می افتد که شامل عفونت آنوریسم کاذب ایاتروژنیک ثانویه به آلدگی باکتریال ناشی از کاتتریزاسیون و شیت آن یا بدنبال تزریق دارو و عفونت هماتوژن آنوریسم آترواسکلروزیک حقیقی ایجاد می شود. از آنجایی که آنوریسم های آترواسکلروزیک حقیقی ناشایع

آنوریسم کاذب عفونی لازم است بررسی های تشخیصی تکمیلی انجام گیرد، از طرف دیگر هر فرد با سوءصرف داروی تزریقی با توده التهابی و عفونی به شکل آبسه بخصوص در ناحیه کشاله ران مراجعه نماید باید آنوریسم کاذب عفونی مد نظر قرار گیرد و از هر گونه آسپیراسیون، انسزیون و درناز جدأ خودداری شود در غیر اینصورت با یک خونریزی شدید مواجه و ممکن است منجر به مرگ بیمار شود.

منابع

- 1- Femoral. False aneurysm (Medical online library) 2004 (02)15 Page 204 Available from: <http://med-lib.ru/english/oxford/few-artery>.
- 2- Isao JW, Marder SR, Gold stone J, Bloom Al. Presentation, diagnosis and management of arterial mycotic pseudoaneurysms in injection drug users. Ann Vasc Surg. 2002 Sep; 16(5): 652-62.
- 3- Charles E, Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user. Ann Intern Med. 1993 Nov; 119(10): 1017-28.
- 4- Reddy DJ, Smith RF, Elliott JP, Haddad GK, Wanek EA. Infected femoral artery false aneurysm in drug addicts. J Vasc Surg. 1986; 3(718): 14.
- 5- Skillman J, Kim D, Baum DS. Vascular complications of percutaneous femoral cardiac interventions. Incidence and operative repair. Arch Surg. 1988 Oct; 123(10): 1207-12.
- 6- Salman YG, Kamran KH, Javed RG, Ahsan N, Ghulam AS. Ruptured traumatic pseudoaneurysm of right femoral artery in a mainline drug abuser. J Coll Physicians Surg. 2000 Aug; 10(8): 312-3.
- 7- William C, Meyers MD. Sabiston textbook of surgery, 6th ed. Philadelphia: W.B Saunders Co, 2001: 1574-5.
- 8- Schwartz SI. Principle of surgery. 7th ed. New York : McGraw-Hill Co, 1999: 950-89.
- 9- Behera A, Menakuru SR, Jindal R. Vascular complications of drug abuse. ANZ J Surg. 2003 Dec; 73(12): 1004-7.
- 10- Johnson JE, Lucase CE, Ledgerwood AM, Jacops LA. Infected venous pseudoaneurysm. A complication of drug addiction. Arch Surg. 1984 Sep; 119(9): 1097-8.
- 11- Cheng SWK, Wong S. Infected femoral pseudo aneurysm in intravenous drug abusers. Br J Surg. 1992 Jun; 79: 510-2.

عفونت همراه است. اصول درمان آنوریسم های کاذب عفونی شامل اکسیزیون کامل شربانی همراه با دبریدمان کامل تمام بافت نرم عفونی و نکروتیک اطراف آن است و تصمیم گیری جهت ترمیم و بازسازی شربانی با استفاده از ورید اتوژن (ری و اسکولاریزاسیون) جهت حفظ حیات اندام است و گاهی موارد آمپوتاسیون بالای زانو همراه با اکسزیون شربانی جهت حفظ حیات بیمار اندیکاسیون خواهد داشت. استفاده از گرافت عروقی مصنوعی (بروتز عروقی) بدلیل خطر عفونت ممنوع است و می توان جهت بازسازی از عروق خارج آناتومیک استفاده کرد. در مواردی که بدلیل دبریدمان نسوج عفونی و نکروزه، جهت پوشاندن ترمیم های شربانی از انتقال قسمت پروگزیمال عضله خیاطه می توان پوشش بافت نرم کافی و موثر ایجاد کرد. گاهی در موارد خاص می توان از وصله وریدی جهت پوشاندن نقص دیواره رگ استفاده نمود [۱، ۲، ۳، ۴].

نمونه ترشحات چرکی و بافت های نکروزه جهت رنگ آمیزی گرم، کشت و آنتی بیوگرام فرستاده می شود و باید پوشش آنتی بیوتیکی وسیع الطیف بر علیه تمام میکروب های هوایی و بی هوایی قبل از عمل و بعد از عمل به مدت ۷ تا ۱۴ روز استفاده شود. لازم است نمونه خون بیماران معتقد تزریقی جهت بررسی ایدز و هپاتیت اخذ گردد.

از عوارض عمل جراحی ایسکمی اندام و از دست دادن آن، ترومبوز گرافت عروقی، آنوریسم محل خط بخیه، باز شدن خط بخیه و خونریزی مجدد آن، عفونت محل گرافت عروقی، ایجاد آبسه در محل عمل، همانوم و سرومای محل عمل می باشد [۵، ۶].

بنابراین در تمام بیمارانی که دچار ترومای نافذ به هر دلیلی (ایاتروژنیک، تروماتیک) بخصوص در معتقدین تزریقی در مسیر عروقی اندام ها همراه با توده نیض دار با یا بدون علایم التهابی و عفونت مشکوک به

۱۲- فاضل ایرج، کلانتر معتمد. آنوریسم های کاذب عروق محیطی ترموماتیک، کنگره جراحی جامعه جراحان ایران، اردیبهشت ماه ۱۳۸۰، صفحه ۲۵.

13- Roszler MH, Mccarroll KA, Donovan KA, Rashid T. Complications of intravenous drug abuse. Radiographics. copyright @ 1989 by Radiological society of North America. 487-508.