

Ilizarov eksternal fiksator ile atrofik tibial kaynamama tedavisinde ek hiperbarik oksijen uygulaması: Tavşanlarda radyolojik ve sintigrafik bir çalışma*

Mustafa KÜRKLÜ¹, Yüksel YURTTAŞ¹, Özkan KÖSE², Bahtiyar DEMİRALP¹,
Halil Yalçın YÜKSEL³, Mahmut KÖMÜRCÜ⁴

¹GATA Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara;

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Antalya;

³Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara;

⁴Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Bu deneysel çalışmanın amacı Ilizarov eksternal fiksator ile atrofik tibial kaynamama tedavisinde adjuvan hiperbarik oksijen (HBO) uygulamasının etkilerini belirlemektir.

Çalışma planı: Yirmi Yeni Zelanda beyaz tavşanı rastgele iki eşit gruba ayrıldı. Tüm tavşanların sağ tibiasına sirküler eksternal fiksator uygulandı. Tibiadan 5 mm'lik kemik blok rezeke edildi ve 6 aylık bir bekleme süresinden sonra tibiada psödoartroz elde edildi. Deney grubu tavşanlarına (n=10) 20 gün boyunca günde 2 saat 2.5 ATA HBO tedavisi uygulandı; kontrol grubu tavşanlarına (n=10) ise herhangi bir tedavi verilmedi. Osteoblastik aktivite 30. ve 90. günlerde kemik sintigrafisi ile değerlendirildi. Kırık iyileşmesi, 30. ve 90. günlerde radyografi ile değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grubun 30. gündeki radyolojik skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.167). Bununla birlikte, 90. günde, deney grubunda anlamlı olarak daha yüksek radyolojik skorlar saptandı (p<0.001). Osteoblastik aktivite, sintigrafik değerlendirmede deney grubunda her iki ölçüm gününde de yüksek bulundu (p=0.005 ve p=0.001).

Çıkarımlar: Bu çalışmanın sonuçları, HBO tedavisinin atrofik tibial kaynamama tedavisinde tamamlayıcı bir tedavi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Hiperbarik oksijen; Ilizarov yöntemi; kaynamama; kırık.

Kırık stabilizasyonundaki son gelişmelere ve kırık iyileşmesinin biyolojik gereksinimlerinin daha iyi anlaşılmasına rağmen, kaynamama, ortopedik cerrahinin en zorlu sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Tüm kırıkların yaklaşık %5 ila 10'unda kaynamama gecikmesi veya kaynamama olduğu tahmin edilmektedir.^[1] Atrofik kaynamama tedavisinin temel ilkeleri; cansız

kemik rezeksiyonu, otojen greftleme ve iskelet stabilizasyonudur. Bununla birlikte, daha geniş cerrahi yaklaşımlar, kaynamama sahasında zaten bozulmuş olan kan akışını tehlikeye sokabilir.^[2] Sirküler eksternal fiksasyon, kompresyon-distraksiyon ve internal kemik transport tekniklerinin getirdiği biyomekanik avantajlar, ortopedik cerrahların, bu zor problemin üstesinden gel-

*Bu çalışma GATA 'Hayvan Araştırma Merkezi' tarafından desteklenmiştir.

Yazışma adresi: Dr. Özkan Köse. Kültür Mah. 3805. Sk. Durukent Sitesi, F Blok, Daire 22, Kepez, Antalya.

Tel: 0505 - 524 79 76 e-posta: drozkanose@hotmail.com

Başvuru tarihi: 18.12.2010 **Kabul tarihi:** 01.07.2011

©2012 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi:10.3944/AOTT.2012.2586
Karekod (Quick Response Code):



mesinde yardımcı olacak önemli yenilikler getirmiştir.^[3,4]

Öte yandan, eksternal fiksasyon süresinin uzun olması, çivi yolu enfeksiyonu, gevşeme, kas güçsüzlüğü ve kontraktürler gibi komplikasyonlara yol açabilecek bir dezavantajdır.^[5] Uzun süreli eksternal fiksasyon, aynı zamanda, hasta uyumunu azaltarak psikolojik ve davranışsal sorunlara da neden olabilir.^[6] Bu nedenle, elektrik stimülasyonu, ekstrakorporeal şok dalga tedavisi, kemik iliği enjeksiyonu, otolog trombosit jel takviyesi, düşük yoğunluklu darbeli ultrason ve kemik büyüme faktörleri gibi çeşitli ek prosedürler kaynamama tedavisinde kırık iyileşmesini teşvik etmek için kullanılmaktadır.^[7-12]

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi, 1 atmosfer mutlak (ATA) basınçtan yüksek basınçlarda %100 oksijenin aralıklı inhalasyonundan oluşur. Adjuvan HBO tedavisi, kronik osteomyelit, kaynamama, akut travmatik iskemi, greft kaynaması gibi çeşitli ortopedik sorunların tedavisinde on yıllardır yardımcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Kırık kaynamasında HBO tedavisinin amacı, kırık bölgesinin oksijen kaynağını artırmak ve böylece kırık iyileşmesini hızlandırmaktır.^[13]

Bu deneysel çalışmanın amacı, sirküler eksternal fiksasyon ile tedavi edilen atrofik tibial kaynamamada adjuvan hiperbarik oksijenasyonun etkilerini belirlemektir.

Gereç ve yöntem

Çalışmada 20 yetişkin Yeni Zelanda beyaz tavşanı (ortalama ağırlık: 1800 g; dağılım: 1500-2000 g) kullanıldı. Hayvanlar, 12 saatlik gece/gündüz döngüsünde, sıcaklık kontrollü bir odada (20-22 °C) ve standart laboratuvar diyeti ve su ile beslendikleri standart kafeslere yerleştirildiler. Çalışmaya başlamadan önce, Yerel Etik Kurul onayı alındı. Bu çalışma aynı kurumda Deneysel Hayvanlar Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Tavşanlar, deney ve kontrol grubu olmak üzere her grupta 10 tavşan olacak şekilde randomize edildiler.

Tavşanlara 0.2 mg/kg ksilazin (Rompun®; Bayer, Almanya) ve 20 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®; Eczacıbaşı, İstanbul) ile anestezi uygulandı. Enfeksiyon profilaksisi için 20 mg/kg/gün sefazolin sodyum (Cefozin®; Bilim, İstanbul) ameliyat öncesinde ve sonrası iki gün verildi. Uygun anestezi derinliği elde edildiğinde, önceden hazırlanmış dört halkalı sirküler eksternal fiksator tüm tavşanların sağ tibiasına uygulandı. 5/8 halkalar tibianın distal ve proksimal metafiz bölgelerinde kullanılırken, defektli bölgenin proksimal ve distal ucunda ise iki tam halka kullanıldı. Her halka üç rod ile bağlandı. Her düzeyde, birbirlerini 45° ile 60° çapraz-

layan Kirchner telleri (1 mm çapında) uygulandı. Sirküler eksternal fiksator uygulamasını takiben, cilt subdermis ve periost anteromedial uzunlamasına bir kesi ile ortaya konuldu ve 5 mm'lik bir kemik blok Gigli testeresi kullanarak tibianın orta 1/3 kısmından, periost ile birlikte rezeke edildi. Kalan kemik fragmanlarının uçlarını örten periost da sıyrılarak rezeke edildi. Daha sonra cilt düzgün bir şekilde kapatıldı (Şekil 1). Altı aylık bir bekleme döneminden sonra, radyografiler, Lane ve Sandhu'nun beş sınıflı derecelendirme ölçeği kullanılarak değerlendirildi (Tablo 1).^[14] Radyolojik olarak kemik oluşumu ve kaynamasının olmayışı (Evre 0), atrofik psödoartroz olarak kabul edildi.

Kontrol grubunda iki tavşan bekleme süresinin ilk ayı içinde öldü. Kaynamama, Lane ve Sandhu ölçeğine göre kalan 18 tavşanda radyografi ile teyit edildi.

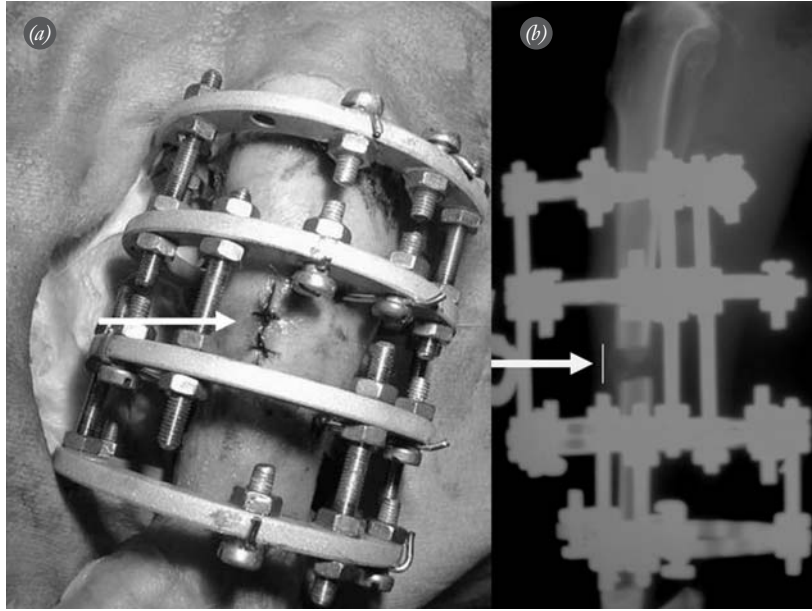
Her tibiada akut kompresyon uygulandı, ancak fibrotik ve reaktif kemik dokularının varlığı ve teknik zorluk nedeniyle atrofik uçlar arasında tam bir kompresyon elde edilemedi. Bu nedenle, orta halkalar çıkarılarak halka sayısı azaltıldı ve daha iyi kompresyon sağlandı. Deney grubu, akut kompresyon yapılan günden itibaren başlanarak 2.5 ATA basınçla günde 2 saat, toplam 20 ardışık gün hiperbarik oksijen tedavisi aldı. Tavşanlar 210x70 cm boyutlarında bir monoplace basınç kabini (KRL, Türkiye 2001) içine konuldu ve oksijenin basınç kabininin içine serbest akışı sağlandı.

30. ve 90. günlerde çekilen radyografiler, gruplara korelenmiş tek bir araştırmacı tarafından Lane ve Sandhu ölçeği kullanılarak değerlendirildi.

Sintigrafik değerlendirme öncesinde tavşanlara 10 mg/kg Ketalar® verilerek sedasyon sağlandı. Sintigrafik çalışmada, 3±0.5mCi/0.5cc Teknesyum-99m metilen difosfonat (Tc-99m MDP; Medi-Radiopharma, Budapeşte, Macaristan), her tavşanın kulak veni içine enjekte edildi. Radyofarmasötik enjeksiyondan üç saat sonra, tavşanlar düşük enerji ve yüksek çözünürlüklü kolimatörü olan bir gama kamerası (Millenium VG; General Electric, Milwaukee, WI, ABD) altına yanal yatırıldılar ve %15 pencerede 140 keV photopeak üzerinden 10 dakika süreyle düzlemsel görüntü alındı. Her iki tibiada (psödoartroz bölgesi ve kontralateral sağlıklı bacak) kaynamama bölgesi ile benzer yerleşimli dikdörtgen şekilli ilgi alanları (region of interest, ROI) çizildi. Osteoblastik aktivite oranını (lezyon sayımı / sağlam taraf sayımı) hesaplamak için her iki ROI'den elde edilen sayımlar kullanıldı.

Deneysel plan şeması Şekil 2'de gösterilmiştir.

Aynı grubun tekrarlayan ölçümlerinin analizinde Wilcoxon işaretli sıra testi, farklı grupların karşılaştırıl-



Şekil 1. (a) Resimde sirküler eksternal fiksator uygulaması, cilt insizyonu ve ameliyat sonrası dikişler görülmektedir. (b) 3. ay radyolojik değerlendirmede defekt alanında periosteal kemikleşme görülmektedir (beyaz ok).

ması için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık, %95 güven aralığında $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Tablo 1. Radyografik değerlendirme ölçeği.

Evre 0	Kemik oluşumu bulgusu yok
Evre 1	Defekt alanının %25'ini dolduran kemik oluşumu
Evre 2	Defekt alanının %50'sini dolduran kemik oluşumu
Evre 3	Defekt alanının %75'ini dolduran kemik oluşumu
Evre 4	Tam kaynama

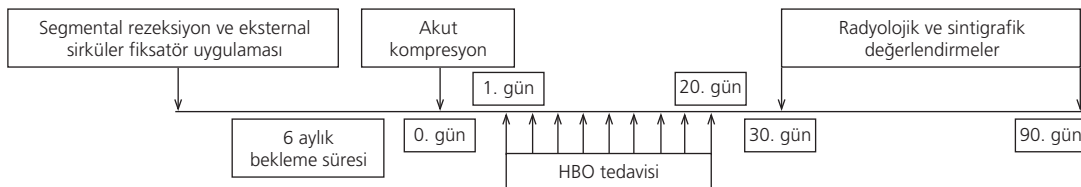
Bulgular

Deney grubunda bir tavşan HBO tedavisinin 5. gününde öldü. Kalan 17 tavşandan (deney grubunda 9, kontrol grubunda 8) herhangi bir komplikasyon olmadan veriler toplandı. Radyolojik skorlar 30. günde her iki grupta da istatistiksel olarak benzer bulundu

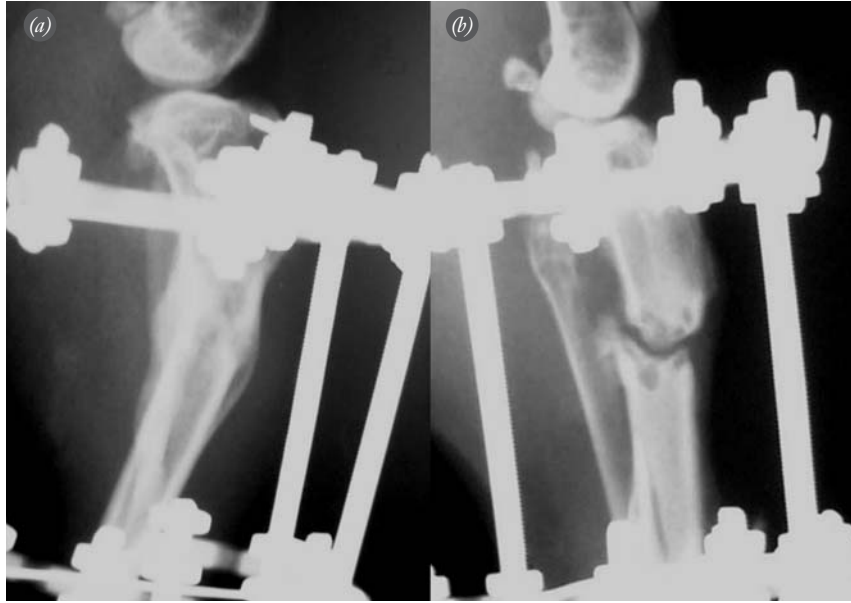
($p=0.167$). Ancak, 90. günde, deney grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek radyolojik skorlar saptandı ($p < 0.001$) (Şekil 3). Son radyolojik değerlendirmenin yapıldığı 90. günde, deney grubunda dokuz tavşandan altısında tam kaynama görüldü ancak kontrol grubunda hiçbir tavşanda tam kaynama yoktu. Sintigrafik değerlendirmede, osteoblastik aktivite her iki değerlendirme gününde de (30. ve 90. günler) deney grubunda anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.005$ ve $p=0.001$). Sonuçlar Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir.

Tartışma

HBO tedavisinin kırık iyileşmesindeki potansiyel uygulamaları ve hücresel kanıtları daha önceki çalışmalarda incelenmiştir. Wu ve ark., in vitro HBO'nun, osteoblastların osteojenik fenotipe doğru farklılaşmasını artırdığını öne sürmüşlerdir.^[15] Milovanova ve ark., in vivo HBO'nun vaskülojenik kök hücre büyümesi ve farklılaşmasını teşvik ettiğini göstermiştir.^[16] Son za-



Şekil 2. Deney planının şematik gösterimi.



Şekil 3. Akut kompresyon sonrası 3. ayda son radyolojik değerlendirme. **(a)** Dene grubundaki psödoartroz bölgesinde tam kaynama, **(b)** kontrol grubunda atrofik psödoartrozun devam ettiği görülüyor.

manlarda yapılan araştırmalar, daha çok taze kırık iyileşmesinde adjuvan HBO tedavisinin kullanımı üzerine odaklanmıştır. Bununla birlikte, aslında taze kırık tedavisinden çok daha zor olan kaynamama tedavisinde HBO kullanımı ile ilgili yayınların sayısı oldukça azdır. Literatürde, distraksiyon osteogenezisi, agresif debridman ve kemik transportu ile tedavi edilen hastalarda adjuvan HBO tedavi uygulamasının klinik iyileşmeyi

artırdığına dair olgu sunumları mevcuttur.^[17] Son zamanlarda gerçekleştirilen bir Cochrane derlemesi kaynamama gecikmesi ve kaynamama oluşan kırıkların tedavisinde HBO tedavisinin yararlı etkileri ile ilgili kanıtları değerlendirmiştir. Yazarlar herhangi bir randomize klinik çalışma bulamadıkları için, kaynamama tedavisinde hiperbarik oksijenasyonu desteklemek ya da çürütmek için yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmışlar-

Tablo 2. Grupların kemik sintigrafisi sonuçları.

	Dene grubu (n=9) Lezyon sayısı / Sağlam taraf sayısı (±SS)	Kontrol grubu (n=8) Lezyon sayısı / Sağlam taraf sayısı (±SS)	P değeri
30. gün	1.62±0.21	2.70±0.89	0.005
90. gün	1.00±0.08	4.22±0.89	0.001
P değeri	0.012	0.011	

Son sütundaki P değerleri Mann-Whitney U testi ile hesaplanan gruplar arasında istatistiksel farkı göstermektedir. Son satırdaki P değerleri ise Wilcoxon işaretli sıra testi ile hesaplanan aynı grubun tekrarlanan ölçümleri arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

Tablo 3. Grupların radyografik skorları.

	Dene grubu (n=9) (±SS)	Kontrol grubu (n=8) (±SS)	P değeri
30. gün	0.77±0.44	0.37±0.51	0.167
90. gün	3.66±0.50	1.62±0.74	0.000
P değeri	0.004	0.008	

Son sütundaki P değerleri Mann-Whitney U testi ile hesaplanan gruplar arasında istatistiksel farkı göstermektedir. Son satırdaki P değerleri ise Wilcoxon işaretli sıra testi ile hesaplanan aynı grubun tekrarlanan ölçümleri arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

dir.^[18] Bizim araştırmalarımıza göre de, sirküler ekster-nal fiksasyon ve HBO tedavisi ile tedavi edilen tibia kaynamama olgularında, iyileşme sürecini araştıran hiçbir deneysel çalışma yoktur.

Geleneksel olarak, tibial kaynamama hipertrofik ve-ya atrofik olarak sınıflandırılır. Atrofik kaynamama, ye-tersiz veya kötü kanlanma sonucu düşük kemik oluştur-ma potansiyelini yansıtır ve genellikle kemik parçaları arasında boşluk vardır.^[2] Bu nedenle, atrofik tibial kay-namama tedavisi hem biyolojik olarak osteojenik orta-mın hem de mekanik olarak stabilizasyonun sağlanma-sını karşılamalıdır. Bu bağlamda, Ilizarov yöntemi, at-rofik tibial kaynamama sorunu için uygun çözümler sunmaktadır. Cansız kemiğin çıkarılarak subperiosteal kortikotomi yapılmasına müteakip aralıklı kompres-yon-distraksiyon, çoğu durumda kırık kaynamasını sağ-lamaktadır.^[3] Ancak, bu tekniğin etkinliği ve kullanımı, uzun eksternal fiksatör süresi, hasta toleransı, uygula-manın teknik olarak zor bir işlem olması ve yakın takip ve sıklıkla ayarlamaya ihtiyaç duyması gibi dezavantaj-ları nedeniyle halen tartışmalıdır.^[19] Bu nedenle, bu gi-bi durumlarda ekstra müdahaleler iyileşmenin sağlan-ması için yararlıdır. Bu çalışmada da, cerrahi yöntemle-re ek olarak HBO tedavisinin etkileri araştırılmıştır.

Bizim alışmamızda, tarif edilenlerin tersine, atrofik kemik uçları açılmamış veya temizlenmemiş, sadece akut kompresyon uygulanmıştır. Bu yöntem, cansız ke-miğin rezeksiyonu sonrası aralıklı kompresyon-distrak-siyon yöntemine göre daha kolay ve daha fizyolojik bir cerrahi protokoldür. Kaynamama bölgesinin açılması o bölgedeki zayıflamış damarlanma ve kanlanma için da-ha zararlıdır. HBO tedavisi ise kırık ucunda cansız ke-mik dokusundaki osteoblastik aktiviteyi uyararak ve da-marlanmayı artırarak kaynamayı elde etmiştir. Radyo-lojik değerlendirme sırasında 30. günde her iki grup arasında fark yokken, sintigrafik değerlendirmede de-ney grubunda osteoblastik aktivitede önemli bir artış ve fark görülmüştü. Bunun nedeninin, yeni oluşan kallus dokusunun 30. günde radyografide açıkça görülebilir olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Altmı-şıncı günde ise kallus dokusu yerine olgun bir kemik dokusunun oluşması radyolojik saptamayı mümkün kıl-mıştı.

Sonuçlarımız, HBO tedavisinin yeni kemik oluşu-munda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha hızlı konsolidasyon ve yeniden yapılanma sağladığını gs-termiştir. Deney grubunda altı tavşan tibiasında (%66.7) tam kaynama saptanırken, kontrol grubunun hiçbirinde (%0) tam kaynama elde edilememiştir. Ayır-ca, adjuvan HBO tedavisi Ilizarov yönteminin yukarıda

bahsedilen dezavantajlarını ortadan kaldırmıştır. Akut kompresyon, kırık uçlarının tazelenmesi yapılmadan ek bir cerrahi girişim veya halka ayarı ihtiyaını da orta-dan kaldırmıştır.

Bununla birlikte, bu çalışmada bazı sınırlamalar vardır. Hayvan modelinde atrofik tibial kaynamama oluşturmak oldukça zordur.^[20] Bu çalışmada, atrofik ti-bial kaynamama segmental kemik blok rezeksiyonu ile elde edilmiş ve atrofik tibial kaynamama modeli yalnız radyolojik kriterlere göre belirlenmişti. Ancak, bu mo-delin atrofik kaynamamada gerçek fizyolojik koşulları yansıtıp yansıtmadığı tartışılabilir. Dahası, çalışmamız-da herhangi bir histolojik veya biyomekanik değerlen-dirme de yapılmadı.

Sonuç olarak, adjuvan HBO tedavisi atrofik tibial kaynamama modelinde kırık iyileşmesine katkıda bulu-nabileceğinden ek tedavi olarak kullanılabilir. İnsanlar zerindeki etkilerini onaylamak için ise farklı HBO protokolleri ile daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç var-dır.

ıkar örtüşmesi: ıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Einhorn TA. Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:940-56.
2. LaVelle DG. Delayed union and nonunion of fractures. In: Canale ST (ed). *Campbell's operative orthopaedics*. 10th ed. St Louis: Mosby; 2003. p. 3125-58.
3. Ilizarov GA. Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(250):8-26.
4. Paley D, Catagni MA, Argnani F, Villa A, Benedetti GB, Cattaneo R. Ilizarov treatment of tibial nonunions with bone loss. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(241):146-65.
5. Green SA. Complications of pin and wire external fixation. *Instr Course Lect* 1990;39:219-28.
6. Yildiz C, Uzun O, Sinici E, Ateşalp AS, Ozşahin A, Başbozkurt M. Psychiatric symptoms in patients treated with an Ilizarov external fixator. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2005;39:59-63.
7. Griffin XL, Warner F, Costa M. The role of electromagnetic stimulation in the management of established non-union of long bone fractures: what is the evidence? *Injury* 2008;39:419-29.
8. Xu ZH, Jiang Q, Chen DY, Xiong J, Shi DQ, Yuan T, et al. Extracorporeal shock wave treatment in nonunions of long bone fractures. *Int Orthop* 2009;33:789-93.
9. Goel A, Sangwan SS, Siwach RC, Ali AM. Percutaneous bone marrow grafting for the treatment of tibial non-union. *Injury* 2005;36:203-6.
10. Mariconda M, Cozzolino F, Cozzolino A, D'Agostino E, Bove A, Milano C. Platelet gel supplementation in long bone nonunions treated by external fixation. *J Orthop Trauma* 2008;22:342-5.

11. Jingushi S, Mizuno K, Matsushita T, Itoman M. Low-intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayed union or nonunion of long bone fractures. *J Orthop Sci* 2007;12:35-41.
12. Sanchez M, Anitua E, Cugat R, Azofra J, Guadilla J, Seijas R, et al. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. *J Orthop Trauma* 2009;23:52-9.
13. Wang J, Li F, Calhoun JH, Mader JT. The role and effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the management of musculoskeletal disorders. *J Postgrad Med* 2002; 48:226-31.
14. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am* 1987;18:213-25.
15. Wu D, Malda J, Crawford R, Xiao Y. Effects of hyperbaric oxygen on proliferation and differentiation of osteoblasts from human alveolar bone. *Connect Tissue Res* 2007;48: 206-13.
16. Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, Moore JS, Hunt TK, Hauer-Jensen M, et al. Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. *J Appl Physiol* 2009;106:711-28.
17. Atesalp AS, Komurcu M, Basbozkurt M, Kurklu M. The treatment of infected tibial nonunion with aggressive debridement and internal bone transport. *Mil Med* 2002; 167:978-81.
18. Bennett MH, Stanford R, Turner R. Hyperbaric oxygen therapy for promoting fracture healing and treating fracture nonunion. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1): CD004712.
19. García-Cimbrelo E, Martí-González JC. Circular external fixation in tibial nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 2004; (419):65-70.
20. Lattermann C, Baltzer AW, Zelle BA, Whalen JD, Niyibizi C, Robbins PD, et al. Feasibility of percutaneous gene transfer to an atrophic nonunion in a rabbit. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(425):237-43.