

ایجاد یک سیستم ساده برای غربالگری استئوپوروز

دکتر مجتبی صداقت*: استادیار، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر اکبر سلطانی: استادیار، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر زهره حمیدی: پژوهش عمومی، محقق، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر ایمان رحیمی: پژوهش عمومی، محقق، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر باقر لاریجانی: استاد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

فصلنامه پایش

سال سوم شماره اول زمستان ۱۳۸۲ ص ۵-۱۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۲/۷/۵

چکیده

با این که غربالگری عمومی برای پوکی استخوان در زنان بعد از یائسگی توصیه نمی شود، توافق کلی در مورد این که کدامیک از این زنان باید مورد سنجش تراکم استخوان قرار گیرند وجود ندارد. هدف از این مطالعه ایجاد یک وسیله بالینی ساده برای کمک به پزشکان جهت شناسایی زنان در خطر کاهش تراکم استخوانی بوده است.

در این مطالعه با کمک بانک اطلاعاتی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران اطلاعات دموگرافیک و مشخصات تراکم سنجی استخوان زنان یائسه در نواحی لگن و مهره های $L_4 - L_1$ به همراه اطلاعاتی درخصوص عوامل خطر مطرح در پوکی استخوان مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. متغیر اصلی مورد سنجش، وجود تراکم استخوانی مساوی یا کمتر از ۲/۵ انحراف معیار نسبت به بالغین جوان سالم بود. رگرسیون لجستیک و آنالیز ROC برای یافتن ساده ترین الگوریتم برای شناسایی زنان در خطر مورد استفاده قرار گرفت. جمعیت مورد بررسی شامل ۲۱۵۱ زن یائسه از مراجعه کنندگان به مرکز و ۱۵۸ زن یائسه شرکت کننده در مطالعه چند مرکزی پوکی استخوان در شهر تهران به عنوان گروه منتخب برای آزمون وسیله ابداعی بود. یک الگوریتم ساده بر اساس ۴ عامل سن مساوی یا بالای ۶۵ سال، وزن مساوی یا کمتر از ۵۷ کیلوگرم، وزن مساوی یا بالاتر از ۷۰ کیلوگرم و زمان گذشته از یائسگی مساوی یا بالای ۱۰ سال با عنوان Iranian Osteoporosis Scoring System (IOSS) ساخته شد. حساسیت و ویژگی این وسیله در جمعیت ۱۵۸ نفری زنان یائسه در مطالعه شهر تهران به ترتیب ۶۱/۷ درصد و ۷۲/۴ درصد در نمره مساوی یا بیش از ۱ از IOSS بود.

بنابراین با استفاده از IOSS می توان به انتخاب منطقی تر و کم هزینه تر زنان یائسه برای انجام تست تراکم استخوان اقدام نمود.

کلیدواژه‌ها: استئوپوروز، غربالگری، عوامل خطرزا

* نویسنده پاسخگو؛ تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

تلفن: ۸۰۲۶۹۰۲-۳ نمایر: ۸۰۲۹۹۹۳

E-mail: emrc@sina.tums.ac.ir

مقدمه

مراجعةه کرده بودند وارد کامپیوترا گردید. تمامی مردان و همچنین زنان غیر یائسه از مطالعه خارج شدند و تنها اطلاعات مربوط به زنان یائسه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یائسگی، گذشتن یک سال از قطع قاعده‌گی چه به شکل طبیعی و چه به شکل حراجی تعریف گردید.

BMD در تمام موارد توسط دستگاه DEXA LUNAR انجام پذیرفته بود. افراد با BMD مساوی یا کمتر از ۲/۵ انحراف معیار پایین‌تر از فرد نرمال بالغ جوان (T-score) در نواحی L۱-L۴، کل منطقه فمور (Total femor) و یا یکی از این دو به عنوان مبتلا به پوکی استخوان تعریف گردیدند.

رگرسیون لجستیک برای سنجش رابطه هر عامل خطر و پایین بودن BMD در نواحی هیپ، کمر و یا یکی از این دو انجام شد. برای محاسبه نسبت شانس‌های استاندارد شده و حدود اطمینان آنها با ثابت نگاهداشت نقش بقیه متغیرها نیز از رگرسیون لجستیک استفاده گردید و حداکثر تلاش برای افزایش کارآیی بالینی مدل در پیش‌گویی پوکی استخوان با استفاده از متغیرهایی که سنجش آنها در بالین آسان باشد به عمل آمد [۱۶-۱۷]. متغیرهایی که بیشترین قدرت پیش‌بینی BMD پایین در هر یک از مناطق را داشتند وارد مدل گردیدند. به دلیل عدم تفاوت آماری حدود اطمینان‌های عوامل با رابطه معنی‌دار با کمبود BMD، به جای گرد کردن عدد نسبت شанс (Odds Ratio)، چنان که توصیه می‌شود [۱۸-۲۰] و به جهت آسان کردن کار محاسبه، به عوامل با نقش خطرساز نمره +۱ و به عوامل با نقش حفاظتی نمره -۱ داده شد.

پس از محاسبه نمره کل هر فرد، از نمودار Receiver Operating Curve (ROC) برای دست‌یابی به بهترین نقطه تشخیصی استفاده شد و حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری مثبت در این نقطه محاسبه گردید [۲۱-۲۳].

نزدیک‌ترین نقطه به گوشه سمت چپ بالای نمودار که در عین حال سهولت محاسبه و به یادآوری در بالین را به همراه داشته باشد انتخاب گردید. مدل ایجاد شده که به عنوان Iranian Osteoporosis Scoring System (IOSS) شد، در مورد اطلاعات BMD زنان یائسه در طرح Iranian Multicentric Osteoporosis Study (IMOS)

پوکی استخوان به طور شایعی باعث شکستگی و در نتیجه درد، تغییر شکل اندام و ناتوانی می‌گردد. شکستگی مچ، مهره‌ها و لگن مخارج زیادی را بر فرد و جامعه تحمل می‌کند [۱-۳]. بروز شکستگی‌های استئوپروتیک به شکل فزاینده‌ای با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد [۴، ۱]. تخمین زده می‌شود شکستگی لگن تا سال ۲۰۱۵، دو برابر [۵، ۶] و تا سال ۲۰۴۱، چهار برابر شود [۷].

افرادی که بیشترین خطر ابتلا به شکستگی‌های استئوپروتیک را دارند به وسیله سنجش تراکم توده استخوانی (BMD) Bone Mass Density می‌شوند [۸-۱۱] که ترجیحاً به وسیله روش dual energy x-ray absorptiometry (DXA) می‌پذیرد [۱۱]. با این که غربالگری عمومی برای پوکی استخوان توصیه نمی‌شود [۱۲-۱۴]، انجام DXA در افراد پر خطر برای تشخیص پوکی استخوان ضروری است. این امر ممکن است مجوز درمان‌های پیشگیرانه برای جلوگیری از تخریب بیشتر استخوان و شکستگی را در اختیار ما قرار دهد. DXA سریع‌ترین رشد در استفاده را در میان آزمون‌های انفرادی در پزشکی داشته است. در حال حاضر روش قطعی برای تصمیم‌گیری در این مورد که چه کسی باید مورد این آزمون قرار گیرد وجود ندارد [۸، ۹ و ۱۵].

در نتیجه پزشکان ممکن است راهی بجز این که همه زنان حول و حوش یائسگی را مورد DXA قرار دهند، نداشته باشند. هدف این مطالعه ایجاد و سنجش اعتبار یک وسیله غربالگری ساده برای کمک به پزشکان در انتخاب بیماران برای انجام سنجش تراکم استخوان بوده است.

مواد و روش کار

بیماران مراجعه کننده به قسمت سنجش تراکم استخوان مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه تهران به عنوان جمعیت مورد مطالعه انتخاب گردیدند. اطلاعات مربوط به مشخصات دموگرافیک و عوامل خطر در پوکی استخوان، همچنین مشخصات کامل Bone Mass Density (BMD) همچنین این افراد که بین سال‌های ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۲ به این مرکز

كمتر از ۵۷ کيلوگرم (مساوي با ميانگين وزن موادر با BMD پايبين) به عنوان عامل خطر و داشتن وزن بالاي ۷۰ کيلوگرم به عنوان عامل محافظتی (بر اساس بررسی متون) [۸] بروسي و تعیین شد. سن مساوي يا بالاي ۶۵ سال و مدت زمان گذشته از يائسگی مساوي يا بيش از ۱۰ سال به عنوان عوامل خطر شناخته شدند که پس از تطابق در رگرسیون لجستیک، نسبت شانسها و حدود اطمینان هر کدام مشخص گردید (جدول شماره ۱).

نمره IOSS موادر محاسبه شده و عدد مساوي يا بالاتر از (۱) به عنوان نقطه تشخيصی محاسبه گردید. مدل به دست آمده در زنان گروه اعتبارسنجی به کار گرفته شد (n=۱۵۶). مقایسه خصوصیات دو گروه در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مشبت در این نقطه برای تشخیص پوکی استخوان در يکی از دو ناحیه به ترتیب در گروه مورد مطالعه ۷۴/۴، ۶۴/۴ و ۵۵/۵ درصد و در گروه اعتبارسنجی ۷/۶۱، ۸/۶۱ و ۹/۵۰ درصد تعیین گردید (جدول شماره ۳).

[۲۴] که نمونه‌ای معرف از زنان شهر تهران می‌باشد جهت ارزش‌گذاری واقعی به کار گرفته شد. سپس نمودار ROC برای ارزیابی عملکرد تفکیکی (Discriminatory) در این جامعه مجدداً رسم گردید. سطح معنی‌داری آزمون‌ها ۰/۰۵ و نرم‌افزار SPSS-10 مورد استفاده بود.

يافته‌ها

افراد مراجعه کننده شامل ۴۲۲۹ نفر بودند که از این تعداد ۴۲۹ مرد و ۱۵۸۵ زن غیر يائسه از مطالعه خارج شدند و اطلاعات ۲۱۴۸ زن يائسه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در آنالیز دو متغیره، متغیرهای سن، قد، وزن، تعداد حاملگی‌های قبلی، مدت شیردهی، سال‌های گذشته از يائسگی، نوع مسکن، مصرف چای، فعالیت فیزیکی، برداشت رحم یا تخدمان دارای رابطه معنی‌دار با BMD پایین بودند. بعد از تطابق و ثابت نگاه داشتن نقش سایر متغیرها، سن، وزن، سال‌های گذشته از يائسگی متغیرهای شایع و قابل اندازه‌گیری مستقلی بودند که با BMD پایین در گردن ران، کمر یا يکی از این دو ناحیه رابطه داشتند. سایر متغیرهای مرتبط با BMD پایین در دو ناحیه متفاوت بودند. متغیر وزن به دو شکل مورد بررسی قرار گرفت. داشتن وزن مساوی و

جدول شماره ۱- پیش‌بینی BMD پایین در لگن، L₁-L₄ یا يکی از این دو پس از تطابق در رگرسیون لجستیک (n=۲۱۵۱)

محل BMD، نسبت شانس و حدود اطمینان %۹۵			
L ₁ -L ₄	L ₁ -L ₄	لگن	
(۲/۱۳-۴/۵۶) ۳/۱۲	(۲/۱۲-۳/۳۵) ۲/۶۶	(۱/۹-۳/۷۰) ۲/۵۶	سال گذشته از يائسگی ≤ ۱۰ سال
(۱/۷۸-۳/۴۸) ۲/۴۹	(۱/۲۱-۲/۰۲) ۱/۵۶	(۳/۲۴-۴/۱۸) ۳/۰۶	سن ≤ ۶۵ سال
(۲/۹۴-۵/۴۳) ۳/۹۹	(۱/۷۶-۲/۸۷) ۲/۲۵	(۳/۹۹-۵/۳۲) ۳/۹۹	وزن ≥ ۵۷ کيلوگرم
(۰/۱۶-۰/۴۱) ۰/۲۶	(۰/۳۷-۰/۵۹) ۰/۴۷	(۰/۲۳-۰/۴۹) ۰/۳۴	وزن ≤ ۷۰ کيلوگرم

جدول شماره ۲- مقایسه سن، BMD و فراوانی پوکی استخوان در لگن و L₁-L₄ در گروه مورد مطالعه و زنان در مطالعه IMOS

زنان در مطالعه (n=۲۱۵۱)	زنان مورد مطالعه (n=۱۵۸)	زنان در مطالعه IMOS (n=۱۵۸)	
سن میانگین (انحراف معیار) بر حسب سال سال L ₁ -L ₄ -BMD / میانگین (انحراف معیار) gr/cm ²	۵۶/۵۴ (۵۶/۴۵)	۵۹/۱۶ (۸/۳۸)	
L ₁ -L ₄ -BMD / میانگین (انحراف معیار) gr/cm ²	۰/۹۶ (۰/۱۵)	۰/۹۶ (۰/۱۷)	
فرآوانی پوکی استخوان در يکی از دو ناحیه/ تعداد (درصد)	۰/۸۸ (۰/۱۳)	۰/۸۵ (۰/۱۴)	
	۴۷ (۳۱/۱)	۷۹۸ (۳۷/۱)	

جدول شماره ۳- حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری مثبت در نمره ۱ IOSS* در جمعیت زنان مورد مطالعه (n=۲۱۴۸) و گروه اعتبارسنجی (n=۱۵۶)

IOSS ≥ 1				IOSS ≤ 0				Mحل BMD
ارزش اخباری مثبت	حساسیت							
%۱۶/۷	%۶۴/۵	%۷۶/۹	%۲۹/۵	%۵۷/۷	%۹/۳			لگن
%۴۹/۱	%۷۲/۶	%۶۳/۶	%۴۹/۳	%۶۱/۷	%۷۳/۲			L ₁ -L ₄
%۵۰/۹	%۷۲/۸	%۶۱/۷	%۵۵/۵	%۶۴/۴	%۷۴/۴			لگن یا L ₁ -L ₄

* IOSS =Iranian Osteoporosis Scoring System

رویکردهای دیگری برای انتخاب زنان جهت انجام تراکم‌سنجد وجود دارد [۲۵-۲۷]. Nichaelsson و همکاران وزن را به عنوان تنها معیار غربالگری پیشنهاد کردند. در مطالعه ما نیز وزن به عنوان عاملی مهم شناخته شده است. تفکیک محدوده‌های وزن به طیف‌های محافظتی و خطرساز در این مطالعه، خصوصیتی است که سبب اجتناب از دیدگاه یکنواخت به عاملی می‌شود که اثرات متنوعی بر BMD دارد. با استفاده از سن، وزن، سابقه آرتریت روماتوئید، سابقه شکستگی بدون ضربه بالای سن ۴۵ سال، وزن و استفاده از استروژن حساسیت ۹۰ درصد بهدست آمده است، اما درصد از افراد طبیعی نیز مورد آزمون بی‌جا قرار گرفته‌اند [۲۸].

این بزرگترین مطالعه در ایران برای فراهم ساختن یک سیستم ارزیابی خطر استئوپروز با استفاده از یک آزمون استاندارد طلایی نظری DXA است. با این حال تعمیم‌پذیری IOSS به دلیل بهینه نبودن میزان پاسخ‌دهی در مطالعه IMOS و کم بودن تعداد زنانی که برای ارزش‌گذاری واقعی مورد استفاده قرار گرفته‌اند ممکن است محدود باشد. لذا انجام مطالعات با استفاده از IOSS در مناطق مختلف کشور از جمله سایر شهرهای شرکت کننده طرح ۲ IMOS برای ارزیابی IOSS بهتر توان تشخیصی این سیستم پیشنهاد می‌گردد. برای استفاده در زنانی که در خطر پوکی استخوان ثانویه هستند (نظری استفاده دراز مدت از کورتیکوس‌استروئیدها یا هایپرپاراتیروئیدیسم اولیه) طراحی نشده است. همچنین به نظر نمی‌رسد استفاده از آن در تعیین موارد ضرورت انجام DXA در افرادی که تحت درمان هستند مورد داشته باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

غربالگری تمام زنان برای پوکی استخوان توصیه نمی‌شود [۱۲-۱۴] و حتی استفاده انتخابی در زنان سالم مورد انتقاد قرار گرفته است [۲۲]. بعضی راهنمایی‌های عملی برای درخواست انجام تراکم‌سنجد جهت تشخیص و درمان زودتر پوکی استخوان ارایه شده‌اند [۸-۱۰ و ۱۵]. در این راهنمایها پزشکان با استفاده از عوامل بالینی تعیین می‌کنند که چه کسانی در خطر بالای پوکی استخوان هستند و باید تست‌های دقیق‌تری برای تشخیص BMD پایین در آنها انجام شود. توافق روشنی در مورد این که کدام یک از این عوامل مورد استفاده قرار گیرند وجود ندارد [۶].

ما در این مطالعه با معرفی ۴ عامل که اندازه‌گیری آنها به راحتی در یک مصاحبه کوتاه میسر است نشان دادیم که بیش از ۷۵ درصد از زنان در خطر شکستگی را می‌توان تشخیص داد. در عین حال کمتر از ۳۷ درصد از زنان با BMD طبیعی برای آزمون انتخاب می‌گردند. IOSS از انجام آزمون DXA در زنان بعد از یائسگی با وزن زیر ۷۰ کیلوگرم یا سن مساوی یا بالای ۶۵ سال، وزن مساوی یا کمتر از ۵۷ کیلوگرم و یا زنانی که سال‌های بعد از یائسگی مساوی یا بالای ۱۰ سال دارند حمایت می‌کند. وزن بالای ۷۰ کیلوگرم می‌تواند هر یک از دو عامل سن بالای ۶۵ سال یا سال‌های پس از یائسگی بالای ۱۰ سال را خنثی کند. انتخاب زنان با سن بالای ۶۵ سال در تطابق با راهنمای عملی انجمن پوکی استخوان در آمریکا [۸] است؛ گرچه مانسبت به کل راهنمایی‌های آن سیستم، اختصاصی‌تر عمل کرده‌ایم و در نتیجه از انجام آزمون‌های بی‌مورد اجتناب شده است.

نیاز به درمان‌های پیشگیرانه را دارند شناسایی می‌کند. سیستم ۴ عاملی IOSS روشی ساده برای تصمیم‌گیری در مورد انجام DEXA است که می‌تواند موجب کاهش هزینه‌های بی‌مورد گردد.

به‌هر حال باید به خاطر داشت که در صورتی که اقدامات پیشگیرانه برای پوکی استخوان صورت نگیرد میزان‌های بروز شکستگی لگن در طی ۱۵ سال، ۲ برابر خواهد شد [۵، ۶]. DXA زنانی را که دارای BMD پایین می‌باشند و بیشترین

منابع

- 1- Jaglal S. Osteoporosis fractures: incidence and impact. In: Williams, Badley EM, editors. Patterns of health care in Ontario: arthritis a related conditions, Toronto, Institute for Clinical Evaluative Sciences; 1998: 143-56
- 2- Johnell O. The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. American Journal of Medicine 1997; 103: 20-26
- 3- Lindsay R. The burden of osteoporosis: cost. American Journal of Medicine 1995; 98: 9-11
- 4- Singer BR, McLaughlin GJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fracture in 15000 adults: the influence of age and gender. Journal of Bone and Joint Surgery 1998; 80: 243-8
- 5- Jaglal SB, Sherry PG, Schatker J. The impact and consequences of hip fracture in Ontario. Canadian Journal of Surgery 1996; 2: 105-11
- 6- Millar WJ, Hill GB. Hip fractures: mortality, morbidity and surgical treatment. Hip Rep 1994; 3: 323-37
- 7- Papadimitropoulos EA, Coyte PC, Josse RG, Greenwood CE. Current and projected rates of hip fracture in Canada. Canadian Medical Association Journal 1997; 10: 1357-63
- 8- National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and management of osteoporosis. Belle Mead (NJ): Exerpta Medica; 1998
- 9- Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease Osteoporosis 1997; 4: 390-406
- 10- The prevention and management of osteoporosis. Consensus statement. Australian National Consensus Conference 1996. Medical Journal of Australia 1997; 167: 1-15
- 11- Scientific Advisory Board, Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of osteoporosis.
- Canadian Medical Association Journal 1996; 15: 1113-33
- 12- Canadaian task force on the periodic Health Examina-t-ion. The candaian guide to preventive health care. Ottawa: Minister of supply and services: Canada, 1994
- 13- US Preventive Servie Task Force. Guide to clinical preventive services 2nd Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996
- 14- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurence of osteoporotic fractures. Journal of Bone and Mineral Research 1997; 312: 1254-9
- 15- Joseph P, Hughes D. Osteoporosis: guidelines for general parishioners. Australian familial physician 1997; 10: 1181-96
- 16- Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Application and methodological standards. New England Journal of Medicine 1985; 13: 793-9
- 17- Laupacis A, Sckar N, Stiell IG. Clinical prediction tules: a review and suggested modi fication of methodological standards. Journal of the American Medical Association 1997; 6: 488-94
- 18- TU JV, Mazer D, Levinton C, Armstrong PW, Naylor CD. A predictive index for length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery. Canadian Medical Association Journal 1994; 2: 177-86
- 19- Harrell F. Regrenion coefficients and scoring rules [letters]. Journal of clinical Epidemiology 1996; 7: 819-25
- 20- TU JV, Naylor CD. Clinical prediction rules [letter]. Journal of clinical Epidemiology 1997; 6: 743-4
- 21- Metz CE. Basic principles of ROC analysis. Semiuuclear Medicine 1978; 4: 283-98
- 22- Hanley JA, Mc Neil BJ. The meaninge and use of are a under curve ROC. Radiology 1982; 143: 29-36

- 23-** Delong ER, De Long DM, Clarke pearson DL. Comparing the area under two or more correlated ROC: non-parametric approach. *Biometrics* 1998; 44: 837-45
- ۲۴ لاریجانی باقر، سلطانی اکبر، پژوهی محمد، میرفیضی سیده زهرا، دشتی رویا و همکاران. تغییرات تراکم معدنی استخوان در افراد ۶۹-۲۰ ساله ساکن تهران، مجله طب جنوب، ۱۳۸۱، ۱، ۵۰-۴۱
- 25-** Michaelssen K, Bergstrom R, Mallimin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis. Selection by body composition. *Osteoporosis International* 1996; 6: 120-6
- 26-** Lydick E, cook K, Turpin J, Melten M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *American Journal of Managed Care* 1998; 1: 37-48
- 27-** Weinsteni L, Ullery B, Bourguignon C, A simple system to determine who needs osteoporosis screening. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 93: 757-60
- 28-** Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM. Validation of the simple calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry. *Osteoporosis International* 1999; 1: 85-90