

Bone mineral density evaluation in patients with urolithiasis

A. Mehraei, MD¹ H. Jaladat, MD² E. Hashemian Naiini, MD³ K. Nourijeliani, MD⁴ G. Pourmand, MD⁵

Associate Professor¹, Full Professor⁵ Department of Urology, General Practitioner³ Assistant Professor Department of Health⁴, Tehran University of Medical Sciences, Assistant Professor Department of Surgery², Hormozgan University of Medical Sciences

ABSTRACT

Introduction: Osteopenia of trabecular-rich bone tissues in patients with urolithiasis has been suggested. We performed a study to evaluate the prevalence of osteopenia and osteoporosis in Iranian patients with recurrent urinary tract stones.

Methods: In this case control study 24 male patients, aged 30-50 years old, who had recurrent urolithiasis (more than once per year) and were referred to extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) unit, entered our study. We also valued 24 healthy male controls of a comparable age group. Both groups had similar diets.

Ages, body mass index (weight/height²), stone disease duration and BMD of two ports, Lumbar spine (L2-L4) and femur region were evaluated and compared in both groups. Linear, regression and t-test were used to analyze the data.

Results: Excluding confounding factors, BMD difference in both lumbar and femur region between patients and controls were statistically significant ($P < 0.01$). BMD results were quite independent of age and body mass index.

According to regression analysis, there was a significant correlation between BMD of lumbar and duration of urolithiasis ($P < 0.001$, $r = -0.73$). The same significant correlation existed between BMD of femur and duration of disease, although not as the previous one ($P < 0.01$, $r = -0.52$).

Conclusion: BMD decrease in patients with urolithiasis may herald a primary defect of bone metabolism. As 30% of patients were osteopenic, calcium intake and its restriction should be monitored in these patients.

Key words: Osteoporosis – Urine – Calculi – Bone Density

Correspondence:

H. Jaladat, MD

Shahid Mohammadi

Hospital, Urology Ward,

Hormozgan University of

Medical Sciences.

Bandar Abbas, Iran

Tel: +98 761 3347001-7

Email:

hoomanj@hums.ac.ir

بررسی تراکم معدنی استخوان در بیماران مبتلا به سنگهای ادراری

دکتر عبدالرسول مهرسای^۱ دکتر هومن جلادت^۲ دکتر الهام هاشمیان نائینی^۳ دکتر کرامت نوری جلیانی^۴ دکتر غلامرضا پورمند^۵
۱ دانشیار گروه ارولوژی^۲ پزشک عمومی^۳ استادیار گروه بهداشت^۴ استاد گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران^۵ استادیار گروه جراحی
دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

مجله پزشکی هرمزگان سال نهم شماره سوم پاییز ۸۴ صفحات ۱۶۶-۱۷۲

چکیده

مقدمه: به نظر می رسد بیماران مبتلا به سنگهای ادراری دچار اشکالاتی در متابولیسم کلسیم هستند که منجر به برداشت بیش از اندازه کلسیم از استخوان های آنها می شود و این افراد را در معرض ابتلا به استئوپروز قرار می دهد. این مطالعه جهت بررسی تراکم معدنی استخوان (BMD) در بیماران مبتلا به سنگهای ادراری در ایران انجام شده است.

روش کار: این تحقیق یک مطالعه تحلیلی از نوع موردشاهدی می باشد که از فروردین ۱۳۷۹ لغایت بهمن ماه ۱۳۸۰ در بیمارستان سینا انجام شده است. ۲۴ بیمار مرد بین ۵۰-۲۰ سال که مبتلا به سنگهای عود کننده دستگاه ادراری بودند، در مطالعه وارد شدند. گروه کنترل از افراد هم سن و هم جنس که هیچگونه سابقه ای از تشکیل سنگهای ادراری نداشتند، انتخاب شدند. رژیم غذایی در دو گروه مشابه بود. روش نمونه گیری از نوع غیر تصادفی بود. سن و BMI به عنوان متغیرهای مخدوش کننده مطرح شدند. پس از تکمیل پرسشنامه BMD در نواحی مهره های کمری (L4 - L2) و گردن استخوان ران اندازه گیری شد. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از رگرسیون خطی و t-test استفاده شد.

نتایج: BMD در هر دو ناحیه کاهش معنی داری در بیماران نسبت به گروه شاهد نشان داد ($P < 0.01$). بعلاوه همبستگی قابل توجهی بین مدت زمان ابتلا به سنگ ادراری و BMD در هر یک از نواحی ذکر شده بدست آمد ($r = -0.73$, $P < 0.001$ در مهره های کمری، $r = -0.52$ و $P < 0.01$ در گردن استخوان ران). BMD در هیچیک از نواحی ارتباط با سن و BMI نشان نداد.

نتیجه گیری: کاهش تراکم استخوان در بیماران مبتلا به سنگهای ادراری راجعه می تواند دل بر یک اختلال اولیه در متابولیسم استخوان این افراد باشد. با توجه به اینکه ۳۰ درصد بیماران مبتلا به استئوپنی بودند و به طور اعم بیماران مبتلا به سنگهای ادراری از مصرف کلسیم بر حذر می باشند، لازم است محدودیت مصرف کلسیم در این افراد پس از بررسیهای کامل انجام شود.

کلیدواژه ها: استئوپروز - ادرار - سنگ - تراکم استخوان

نویسنده مسئول:
دکتر هومن جلادت
بخش ارولوژی بیمارستان
شهید محمدی دانشگاه علوم
پزشکی هرمزگان
بندرعباس - ایران
تلفن: +۹۸ ۷۶۱۳۳۳۷۰۰۶
پست الکترونیکی:
hoomanj@hums.ac.ir

دریافت مقاله: ۸۳/۹/۲۴ اصلاح نهایی: ۸۴/۴/۲۰ پذیرش مقاله: ۸۴/۷/۹

مقدمه:

هیپوسیتراتوری می باشد که در بروز سنگهای ادراری دخالت دارند (۳).

در مطالعه آقای فاس و همکاران (۴)، محتوای معدنی استخوان (BMC) در بیماران سنگ ساز دستگاه ادراری نسبت به افراد نرمال بطور قابل ملاحظه ای کمتر بود ($P < 0.001$). اگر چه علت دقیق این پدیده مشخص نیست، ولی بدون شک بیماران مبتلا به سنگ ادراری در دستگاه اسکلتی نیز مشکلات جدی دارند. اختلال اولیه در متابولیسم استخوانی بعنوان یکی از مکانیسم های

شیوع سنگهای ادراری بین ۲-۳ درصد در جوامع مختلف گزارش شده است (۱). سنگهای کلسیمی ۸۵-۸۰ درصد از سنگهای ادراری را تشکیل می دهند (۲). علت دقیق تشکیل این سنگها نامعلوم است. تحقیقات نشان می دهند در حدود ۹۰ درصد بیماران مبتلا به سنگهای ادراری دچار نوعی اختلال متابولیک هستند. این اختلالات شامل هیپرکلسیورمی، هیپرواریکوزوری، هیپراگزوری،

ران (BMD FEM) اندازه‌گیری شد و برحسب میلی گرم بر سانتیمتر مربع بیان گردید. طول مدت ابتلا به سنگ ادراری به صورت فاصله زمانی بین نخستین تظاهر بالینی یا انجام روش تشخیص دال بر وجود سنگ تا زمان اندازه‌گیری BMD محاسبه شد و بر حسب (ماه) بیان گردید. استئوپنی و استئوپروز در افراد مورد مطالعه با معیاری به نام T score معین شد که BMD را با مقادیر متوسط BMD در جمعیت کنترل ۲۰-۴۰ سال مقایسه می‌کند. مقادیر BMD کمتر از (-۱) انحراف معیار به عنوان استئوپنی و مقادیر کمتر از (-۲/۵) انحراف معیار به عنوان استئوپروز تلقی گردید.

نرم‌افزار مورد استفاده SPSS-12 و روش آنالیز داده‌ها t-test بود.

نتایج:

جدول ۱ مقادیر متوسط سن، طول مدت ابتلا به سنگ ادراری و مقدار تراکم استخوان در هر یک از نواحی را نشان می‌دهد.

میزان تراکم استخوان در مهره‌های کمری در بیماران ۱۱٪ کمتر از گروه کنترل بود. مقدار تراکم استخوان در ناحیه استخوان ران نیز در این گروه کاهش مشابهی (۱۲٪) نشان داد.

جهت بررسی مقادیر تراکم استخوان در دو گروه، از آنالیز کوواریانس جهت تعدیل متغیرهای مخدوش کننده سن و BMI کمک گرفته شد. تفاوت BMD FEM، BMD SP در بیماران و گروه شاهد، از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.01$). بعلاوه با توجه به نتایج آنالیز کوواریانس متغیرهای سن و BMI تأثیری بر مقادیر BMD SP و BMD FEM در دو گروه نداشتند.

توجیهی برای کاهش دانسیته استخوان در بیماران مبتلا به سنگهای ادراری همراه با رژیم غذایی کم کلسیم پیشنهاد شده است (۵).

با توجه به اینکه در ایران تاکنون تحقیقی راجع به ارتباط سنگهای دستگانه ادراری با میزان تراکم استخوان صورت نگرفته است، بر آن شدیم این مطالعه را به منظور تعیین ارتباط میزان تراکم استخوان با ابتلا به سنگ ادراری و طول مدت زمان ابتلا انجام دهیم.

روش کار:

۲۴ بیمار مرد در فاصله سنی ۳۰-۵۰ سال را از بین افرادی که از فروردین ۱۳۷۹ تا بهمن ۱۳۸۰ به بخش سنگ شکن بیمارستان سینا مراجعه نمودند و تشخیص سنگ ادراری راجعه (بیش از یکمرتبه ابتلاء) با تکنیکهای تصویر برداری (پرتونگاری یا اولتراسوند) برای آنها محرز بود، انتخاب کردیم. این افراد فاقد فاکتورهای مخدوش کننده موثر بر BMD از قبیل ابتلا به بیماری تیروئیدی یا مصرف کورتیکواستروئیدها بودند. بیمارانی که محدودیت مصرف کلسیم را در رژیم غذایی خود اجرا می‌کردند و یا کسانی که مدت طولانی در بستر بودند، از مطالعه خارج شدند. گروه کنترل شامل ۲۴ مرد در همان رده سنی اما بدون سابقه ابتلا به سنگ ادراری، از بین دهندگان پیوندی که در همان فاصله زمانی به بیمارستان سینا مراجعه نمودند، انتخاب شدند تا مطالعه به صورت تحلیلی از نوع موردی-شاهدی باشد. روش نمونه‌گیری از نوع غیرتصادفی (نمونه‌های در دسترس) بود.

برای کلیه نمونه‌ها اندازه‌گیری قد و وزن به عمل آمد. BMI با فرمول وزن بخش بر مربع قد محاسبه شد. اندازه‌گیری تراکم استخوان در کلیه بیماران و گروه شاهد با تکنیک DXA به عمل آمد. تراکم استخوان در دو ناحیه مهره‌های کمری (BMD SP) L2-L4 و گردن

جدول ۱ - میانگین و انحراف معیار سن، BMI، مدت ابتلا به سنگ ادراری، BMD SP، BMD FEM در بیماران مبتلا به سنگ ادراری و افراد شاهد

| ارزش P | شاهدها (۲۴ نفر) | بیماران (۲۴ نفر) | سن (سال) |
|--------|-----------------|------------------|--------------------------|
| --- | ۳۹/۶±۳/۸ | ۳۸/۶±۴/۷ | |
| --- | ۴±۲۵/۵ | ۳±۲۶/۷۵ | BMI (کیلوگرم بر مترمربع) |
| --- | --- | ۲±۲۶/۵ | مدت ابتلا (ماه) |

| | | | |
|--------|----------|----------|-------------------------------------|
| ۰/۰۰۲۷ | ۱۵۵±۱۱۵۳ | ۱۶۸±۱۰۱۸ | BMD SP (میلی‌گرم بر سانتیمتر مربع) |
| ۰/۰۰۱۸ | ۱۴۴±۱۰۱۷ | ۱۱۷±۸۸۸ | BMD FEM (میلی‌گرم بر سانتیمتر مربع) |

برای سنجش BMD است. دقت بسیار بالا، میزان کم اشعه، زمان کم انجام بررسی و هزینه مناسب DXA سبب برتری این روش نسبت به سایر روشها می شود (۶). نخستین بار Alhava و همکارانش با استفاده از روش تضعیف اشعه گامای آمریسیوم ۲۴۱، کاهش تراکم استخوان را در بیماران سنگ ساز نشان دادند (۷).

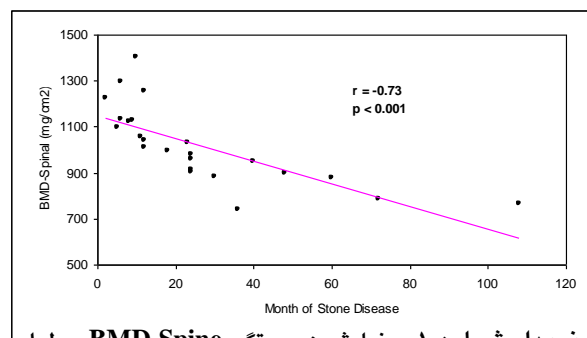
آقای پاک در سال ۱۹۹۲ به اندازه گیری BMD در مهره های کمری و تنه رادیوس بیماران مبتلا به سنگ ادراری به روش DXA پرداخت. ایشان نشان داد که BMD مهره های کمری در بیماران سنگ ساز مبتلا به هیپرکلسیوری بسیار کمتر از افراد غیر مبتلا به هیپرکلسیوری بود. این مطالعه موید استخوان های ترابکولر در بیماران سنگ ساز مبتلا به هیپرکلسیوری است (۸).

در مطالعه آقای Jaeger و همکاران، میزان BMD در مهره های کمری و قسمت فوقانی ران در بیماران مبتلا به سنگ ادراری نسبت به گروه کنترل بطور معنی داری کمتر بود. البته در ایشان میزان کلسیم دریافتی نیز بطور چشمگیری در بیماران نسبت به گروه کنترل کمتر بود (۹).

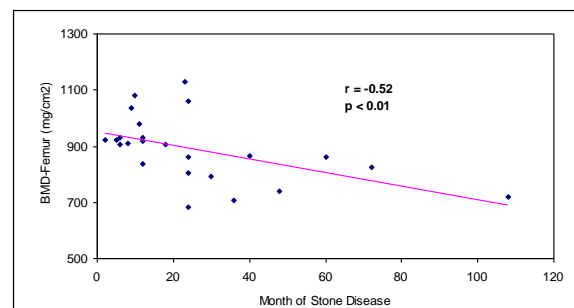
در مطالعه ما تنها بیماران مرد ۳۰-۵۰ سال مورد بررسی قرار گرفتند و بنابراین فاکتورهای مؤثر بر تراکم استخوان از قبیل یائسگی یا رشد ناکامل استخوانی حذف شدند. از نتایج حاصل شده نیز کاهش قابل توجه BMD SP و BMD FEM در بیماران نسبت به گروه شاهد بود که از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.01$). همچنین رژیم غذایی در گروههای تحت مطالعه یکسان بود و تفاوتی از نظر میزان کلسیم دریافتی نداشتند. بنظر می رسد کاهش BMD در این بیماران عمدتاً بدلیل اختلال متابولیسم استخوان در این افراد می باشد.

مطالعات دیگری که به روشهای مشابه به اندازه گیری تراکم استخوان در بیماران مبتلا به سنگهای ادراری پرداخته اند نیز وجود دارد. این مطالعات از طریق روشهایی نظیر فوتودانسیتومتری رادیولوژیک (۱۰)، میکروانسیتومتری (۱۱) مطالعات کینتیک کلسیم (۱۲، ۱۳) آنالیز فعالسازی نوترون (۱۴) و آنالیز

در بیماران مورد مطالعه، ۸ مورد استئوپنی در مهره های کمری و ۹ مورد استئوپنی در گردن ران وجود داشت. در گروه شاهد، این تعداد به ترتیب ۳ و ۴ مورد بود. در هیچیک از افراد مورد مطالعه استئوپروز وجود نداشت. آنالیز رگرسیون خطی، همبستگی قابل توجهی بین مقادیر BMD SP و طول مدت ابتلا به سنگ ادراری نشان داد ($r = -0.73$ و $P < 0.001$). در مورد BMD FEM این همبستگی از قوت کمتری برخوردار بود ($r = -0.52$ و $P < 0.01$) (نمودار ۱، ۲).



نمودار شماره ۱ - نمایش همبستگی BMD Spine و طول مدت ابتلا به سنگ ادراری در ۲۴ بیمار مبتلا به سنگ ادراری.



نمودار شماره ۲ - نمایش همبستگی BMD Femur و طول مدت ابتلا به سنگ ادراری در ۲۴ بیمار مبتلا به سنگ ادراری

بحث و نتیجه‌گیری:

استئوپروز که شایعترین نوع بیماریهای متابولیک استخوان است، با کاهش توام در مواد معدنی و ماتریکس استخوان همراه می باشد. این اختلال را می توان از طریق اثبات شکستگی تیپیک یا بوسیله سنجش تراکم معدنی استخوان تشخیص داد. برای سنجش مقدار تراکم استخوان در اسکت محوری و ضمیمه ای چند تکنیک در دسترس است اما در اغلب بیماران جذب سنجی رادیوگرافیک با انرژی دو گانه (DXA) روش انتخابی

در مطالعه آقای Barkin در سال ۱۹۸۵ (۱۴) توجیه علمی وجود استئوپنی در بیماران مبتلا به سنگهای ادراری افزایش سیکل چرخه استخوانی (bone turn over) عنوان شده است.

با توجه به این موضوع که بسیاری از این افراد برمبنای یک باور قدیمی، اقدام به محدودیت مصرف غذاهای لبنی می کنند، متأسفانه در معرض خطر بالائی از پوکی استخوان و عوارض ناشی از آن قرار خواهند داشت. بنابراین از نظر درمانی محدودیت رژیم های لبنی در بیماران مبتلا به سنگ های ادراری توصیه نمی شود. مراجع مختلف برای کلیه بیمارانی که از نظر سنگ سازی فعال بوده (یعنی در طول سال بیش از یک بار سنگ دفع کرده یا سنگ دوم تشکیل شده یا حجم سنگ افزایش یافته باشد) انجام بررسیهای متابولیک را توصیه می کنند تا در صورتی که اختلال متابولیسم کلسیم در آنها اثبات شد، سنجش تراکم استخوان برایشان انجام شود. بعلاوه لازم است که بیماری زمینه ای آنها به دقت مورد ارزیابی قرار گرفته و درمان مقتضی جهت پیشگیری از تشکیل سنگ و عوارض احتمالی توصیه گردد.

هیستومورفومتريک (۱۵، ۱۶، ۱۷) انجام شده و اختلاف معنی داری را در تراکم استخوان بیماران مبتلا به سنگهای ادراری در مقایسه با افراد نرمال نشان داده اند. اخیراً تکنیکهای غیر تهاجمی در دسترس است که مطالعه آسانتر تراکم استخوان را امکان پذیر می سازد. استفاده از تکنیک جذب سنجی تک فوتون در استخوانهای ساعد (۲۰، ۱۸، ۱۹)، جذب سنجی فوتونی دوگانه (۲۳، ۲۱، ۲۲) و جذب سنجی رادیوگرافیک با انرژی دوگانه (۹، ۸) و توموگرافی کامپیوتری کمی (۲۴) در مهره های کمری نیز بکار رفته اند که همگی تراکم استخوان بیماران مبتلا به سنگهای ادراری را در مقایسه با گروه کنترل بررسی نموده اند و نتایج مشابهی با مطالعه ما بدست آورده اند. همچنین بعضی از این روشها نظیر جذب سنجی فوتونی دوگانه به منظور طبقه بندی انواع هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک نیز کاربرد دارد (۲۲).

در یک مطالعه دیگر که توسط Trinchieri در سال ۱۹۹۸ صورت گرفت، مشخص شد تاریخچه ابتلا به سنگ ادراری در افرادی که BMD کاهش یافته در مهره های کمری داشتند در مقایسه با افراد دارای BMD نرمال به طور معنی داری طولانیتر بود ($P < 0/003$) (۵). در مطالعه ما نیز نتیجه مشابهی ($P < 0/001$) بدست آمد.

References

منابع

1. Menon M, Parulkar BG, Drach GW. Urinary lithiasis. In : Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein A.eds. Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia : WB Saunders ; 1998 ;2661-2670.
2. Stoller ML, Bolton DM. Urinary stone disease : In Tanagho E, Jack W, McAninch, eds. Smith's General Urology, 15th ed. New York : Mc Graw-Hill ; 2000 ;291-307.
3. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis : An update of a 1980 protocol. *Am J Med.* 1995 ;98(1) :50-59.
4. Fuss M, Gillet C, Simon J, Vandewalle JC, Schoutens A, Bergmann P. Bone mineral content in idiopathic renal stone disease and in primary hyperparathyroidism. *Eur Urol.* 1983 ;9(1) :32-34.
5. Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F, Rovera F, Zanetti G, Pisani E. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. *J Urol.* 1998 ;159(3) :654-657.
6. Finkelstein JS. Osteoporosis. In : Andreoli, Carpenter, Griggs, Loscalzo et al. Cecil Essentials of Medicine 5th ed. Philadelphia : WB Saunders ;2001 :654-661.
7. Alhava EM, Junti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol.* 1976 ;10(2) :154-156.
8. Pietschmann F, Breslau NA, Pack CY. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res.* 1992 ;7(12) :1383-1388.
9. Jaeger P, Lippuner K, Casez JP, Hesse B, Ackermann D, Hug C. Low bone mass in idiopathic renal stone formers : magnitude and significance. *J Bone Miner Res.* 1994 ;9(10) :1525-1532.
10. Velentzas C, Oreopoulos DG, Meema S, Meema HE, Nutsuga T, Alison E, et al. Dietary Calcium restriction may be good for patients' stones but not for their bones. Urolithiasis clinical and basic research, 4th ed. New York : Plenum publishing Corp ; 1980 ;847-854.
11. Katayama Y, Umekawa T, Ishikawa Y, Kodama M, Takada M, Katoh Y, et al. Calcium Urolithiasis and bone change. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1990 ;81(1) :89-95.
12. Liberman UA, Sperling O, Frank M, Modan M, Devries A, Atsmon A . Metabolic and calcium kinetic studies in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1969 ;47(12) :2580-2590.
13. Anderson J, Lee HA, Tomlinson RW. Some metabolic aspects of idiopathic hypercalciuria. *Nephron.* 1976 ;4 :129-138.
14. Barkin J, Wilson DR, Manuel MA, Bayley A, Murray T, Harrison J. Bone mineral content in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab.* 1985 ;11(1) :19-24.
15. Bordier P, Ryckewart A, Gueris J. On the pathogenesis of so-called hypercalciuria. *Am J Med.* 1977 ;63(3) :398-409.
16. Steiniche T, Moselkide L, Christensen MS, Melsen F. A histomorphometric determination of iliac bone remodeling in patients with recurrent renal stone formation and idiopathic hypercalciuria. *APMIS.* 1989 ;97(4) :309-316.
17. Malluche HH, Tschoepe W, Ritz E, Meyer-Sabellek W, Massry SG . Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980 ;50(4) :654-658.
18. Lawoyin S, Sismilich S, Browne R, Pak CY. Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism.* 1979 ;28 :1250-1254.
19. Lindergard B, Colleen S, Mansson W, Rademark C, Rogland B. Calcium loading test and bone disease in patients with urolithiasis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1983 ;20 :460-465.

20. Fuss M, Pepersack T, Bergman P, Hurard T, Simon J, Corvilain J. Low calcium diet in idiopathic urolithiasis : a risk factor for osteopenia as great as in primary hyperparathyroidism. *Br J Urol.* 1990 ;65(6) :560-563.
21. Malvasi L, Sartori L, Giannin S, Al Awady M, Musai OF, Varotto S, et al. Mineral metabolism and bone mineral content in calcium nephrolithiasis with and without hyperparathyroidism. *Urol Res.* 1988 ;16 :190-197.
22. Takeda M, Katayama Y, Go H, Wakatsuki S, Kawasaki T, Sato S, et al. Bone mineral densitometry by dual phothon absorptiometry in patients with urolithiasis. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1991 ;82(12) :1954-1958.
23. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Maninetti L, Pedrazzoni M, Marcato A, et al. Vertebral mineral content in diet dependent and diet-independent hypercalciuria. *J Urol.* 1991 ;146(5) : 1334-1338.
24. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Ghazali A, Jaeger P, Lippuner K, et al. Deit, Vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int.* 1991 ;39(6) :1193-1205.