

مقایسه نتایج تغذیه زودرس با روش رایج شروع تغذیه پس از آناستوموز روده بزرگ در بیماران با آناستوموز کولون

« مرکز تحقیقات جراحی آندوسکوپی و روشهای کم تهاجمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد »

تاریخ دریافت: ۸۸/۱/۲۹ - تاریخ پذیرش: ۸۸/۷/۷

خلاصه

مقدمه

مطالعات گذشته نشان داده اند که تغذیه زودرس پس از آناستوموز کولون امکان پذیر است. به طور معمول زمانی برای بیماران بعد از کولکتومی تغذیه از راه دهان شروع می گردد که برگشت عملکرد روده ها با دفع گاز و اجابت مزاج اثبات شده باشد.

روش کار

در این مطالعه مورد شهادی ۶۴ بیماری که تحت لاپاراتومی الکتیو با رزکسیون و آناستوموز کولون بین دی ماه ۸۵ تا دی ماه ۸۶ در بیمارستان قائم قرار گرفته بودند، به صورت آینده نگر در یکی از دو گروه زیر مورد مطالعه قرار گرفتند. در گروه اول یا مورد، تغذیه زودرس بیماران در روز اول بعد از عمل، رژیم مایعات صاف شده بود و در صورت تحمل کم رژیم معمولی داده می شد. در گروه دوم یا شاهد، تغذیه همه این بیماران طبق روش رایج، فقط بعد از رفع ایلتوس رژیم شروع می گردید. بیماران از لحاظ تهوع و استفراغ، حرکات روده ای، تحمل رژیم، عوارض، مقدار سرم دریافتی و طول مدت بستری تحت بررسی قرار گرفتند. اطلاعات به دست آمده در پرسشنامه ها با استفاده از آمار توصیفی، آزمون کای دو، تی و من ویتینی مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

۶۴ بیمار مورد مطالعه به دو گروه مساوی تقسیم شدند، هیچ اختلاف معنی داری بین دو گروه تغذیه زودرس و روش رایج در عوارض و مرگ و میر وجود نداشت اما مقدار سرم دریافتی و تعداد روزهای بستری در گروه مورد به صورت معنی داری کمتر از گروه شاهد بود.

نتیجه گیری

تغذیه زودرس پس از جراحی الکتیو کولون ایمن می باشد و بیماران می توانند آن را به خوبی تحمل کنند، بنابراین روش تغذیه زودرس را می توان به عنوان روش معمول تغذیه در چنین بیمارانی پس از جراحی در نظر گرفت.

کلمات کلیدی: آناستوموز کولون، تغذیه، مراقبت بعد از عمل

علیرضا توسلی^۱
عباس عبداللهی*^۲
آصغر درخورد^۳

۱- دانشیار جراحی عمومی و عضو مرکز تحقیقات جراحی آندوسکوپی و روشهای کم تهاجمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۲- استادیار جراحی عمومی و عضو مرکز تحقیقات جراحی آندوسکوپی و روشهای کم تهاجمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۳- رزیدنت جراحی عمومی گروه جراحی بیمارستان قائم (عج)

* مشهد - بیمارستان قائم (عج)، مرکز تحقیقات جراحی آندوسکوپی و روشهای کم تهاجمی

تلفن: ۸۰۱۲۸۰۶ - ۸۴۰۲۹۷۲ - ۹۸+

email: EMIS@mums.ac.ir

مقدمه

زمان شروع تغذیه پس از اعمال جراحی کولون مورد بحث و اختلاف نظر می باشد (۱، ۲). طی ده ساله اخیر معمولاً سعی بر این بود که تا عملکرد کامل دستگاه گوارش برقرار نشده و بیمار اجابت مزاج نداشته باشد تغذیه شروع نگردد که این کار معمولاً ۴-۵ روز به طول می انجامید (۳، ۴). این روش هنوز در مورد بیماران روش رایج بوده و توسط اغلب همکاران انجام می گردد که نهایتاً "منجر به طولانی شدن ناشتایی بیمار و ناراحتی آن می شود و همچنین هزینه های جاری زیادی در بر دارد. در این مدت مقالاتی در مورد شروع تغذیه زودرس و فواید آن در مورد این نوع بیماران منتشر شده است، از جمله در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۳ بر ۸۷ بیمار انجام شده است، تغذیه زودرس را پس از هوشیار شدن بیمار به صورت زودرس در تمام بیماران اجراء نموده که هیچ گونه عارضه غیر معمول در بیماران مشاهده نشده است (۵). ولی کارایی این روش و فواید آن هنوز در این مرکز درمانی به اثبات نرسیده است. با توجه به راحتی بیمار در روش تغذیه زودرس پس از آناستوموز روده بزرگ و صرفه جویی در هزینه بیمار و هزینه های بیمارستانی، در صورتی که بتوان با تحقیق آینده نگر فواید و اثر بخشی آن را بیان نمود، می توان این روش را در بخشهای جراحی اجراء کرد و از اتلاف هزینه ها جلوگیری کرد و باعث رضایتمندی بیشتر بیماران شد.

روش کار

در این مطالعه مورد شاهدهی که از نوع مداخله ای می باشد ۶۴ بیمار که از دی ماه ۱۳۸۵ تا دی ماه ۱۳۸۶، در بیمارستان قائم (عج) تحت رزکسیون و آناستوموز روده بزرگ قرار گرفته اند، بر اساس روش شروع تغذیه پس از عمل به دو گروه تغذیه زودرس و تغذیه روتین به صورت مساوی تقسیم شدند. حجم نمونه بر اساس مطالعات آماری قبلی به دست آمد. در این مطالعه داشتن سن ۱۸-۷۰ سال با هر جنسی و بیماری آناستوموز کولون، معیارهای ورود بود و معیارهای خروج در این بررسی عبارت بودند از:

بیماران دیابتیک با قند خون ناشتا بالاتر از ۲۰۰ mg/dl که کنترل نشده اند، بیماران ایمونوساپرسیو و مصرف کننده کورتیکواستروئید، بیماران با مشکل روانپزشکی و غیرقابل اعتماد،

بیماران هیپوتیروئید، بیمارانی که به غیر از آناستوموز کولون تحت آناستوموز دیگری نیز قرار گرفته اند، بیمارانی که تحت توتال کولکتومی قرار گرفته اند، بیماران با سابقه رادیوتراپی، بیمارانی که کولوستومی حفاظتی شده اند.

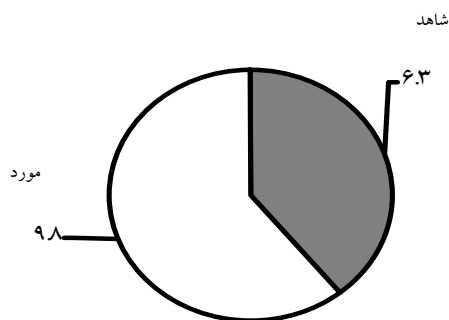
بیماران ۴۸ ساعت قبل از عمل تحت رژیم بدون رزیدو قرار گرفتند و روز قبل از عمل ملین خوراکی و آنتی بیوتیک خوراکی (مترونیدازول ۵۰۰ mg در ساعت ۱۳-۱۴ و ۲۲) داده شد و صبح روز عمل آنتی بیوتیک وریدی (۵۰۰ mg مترونیدازول و ۱ gr سفتریاکسون) داده شد.

بیمارانی که تحت رزکسیون و آناستوموز کولون قرار گرفته بودند در مطالعه وارد می شدند و به صورت تصادفی و یک در میان در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند. در گروه شاهد بر اساس روش رایج شروع تغذیه، سوند نازوگاستریک^۱ تا برگشت فعالیت روده ها که به طور معمول ۴-۵ روز طول می کشید باقی می ماند و سپس رژیم مایعات شروع و سرم کمتر می گردید و به تدریج تا دو روز به رژیم معمولی تغییر پیدا می کرد و در صورتی که مشکلی نداشتند، حدود روز هشتم مرخص می شدند.

در گروه مطالعه بر اساس روش شروع تغذیه زودرس ۲۴ ساعت بعد از عمل رژیم آب و چای و غسل شروع شد و سرم به نصف تقلیل یافت و در روز بعد رژیم مایعات شروع شده و سرم قطع شد و روز چهارم رژیم معمولی برقرار شد. در صورت تحمل و عدم بروز مشکل بیمار مرخص گشت. در صورتی که بیمار علائم ناشی از عدم تحمل خوراکی شامل: تهوع، استفراغ، عدم سمع صداهای روده ای و درد شکمی ناشی از اتساع شکم داشت، بیمار مجدداً در وضعیت ناشتا قرار گرفته و درمان لازم جهت برطرف شدن وضعیت بیمار انجام می گرفت.

اطلاعات توسط فردی که از گروه بیمار اطلاعی نداشت طبق پرسشنامه ثبت گردید و توصیف ویژگی های بالینی و پاراکلینیکی متناسب با جدول متغیرها و اهداف در دو گروه توسط روشهای آماری توصیفی، شامل شاخصهای مرکزی و پراکندگی و توزیع فراوانی انجام شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی در دو گروه از آزمون کای دو و برای مقایسه متغیرهای

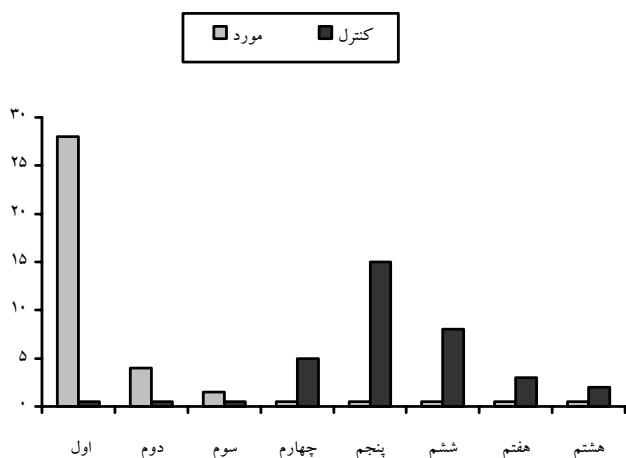
¹ Nasogastric Tube



نمودار ۲ - میانگین روزهای بستری

زمان شروع تغذیه در بیماران با مایعات صاف شده در گروه مورد به این صورت بود که در همه بیماران رژیم مایعات صاف شده پس از ۲۴ ساعت اول توصیه شد ولی ۲۸ بیمار (۸۷٪) در روز اول و ۳ بیمار (۹/۴٪) در روز دوم و یک بیمار در روز سوم شروع به مصرف رژیم غذایی از راه دهان نموده اند و در گروه کنترل ۵ بیمار روز چهارم، ۱۵ بیمار (۴۶/۹٪) روز پنجم، ۹ بیمار (۲۸/۱٪) روز هشتم، ۲ بیمار روز هفتم و یک بیمار روز هشتم. که از لحاظ آماری معنی دار می باشد (p=۰/۰۰۰).

از لحاظ اختلاف زمان شروع مایعات کامل در گروه مورد یک بیمار روز اول، ۲۴ بیمار (۷۵٪) روز دوم، ۶ بیمار (۱۸/۸٪) روز سوم و یک بیمار روز چهارم و در گروه کنترل ۵ بیمار روز پنجم، ۱۳ بیمار (۴۰/۶٪) روز ششم، ۱۱ بیمار (۳۴/۴٪) روز هفتم و ۳ بیمار روز هشتم بوده است که از لحاظ آماری معنی دار می باشد (p=۰/۰۰۰).



نمودار ۳- زمان شروع مایعات صاف شده بر حسب روز

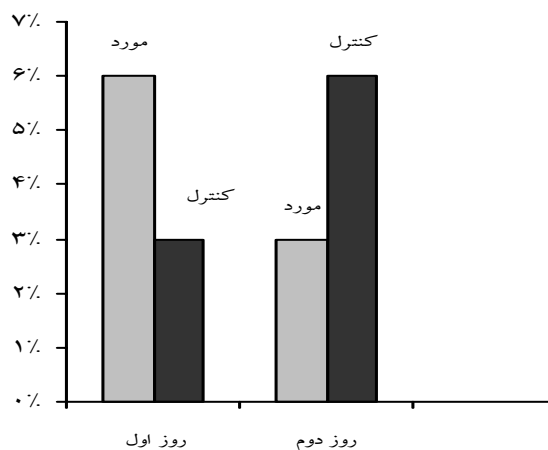
کمی در دو گروه از آزمون تی تست در صورت توزیع طبیعی داده ها و آزمون غیر پارامتریک معادل من ویتینی در صورت عدم توزیع طبیعی استفاده شد. در تمامی محاسبات $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

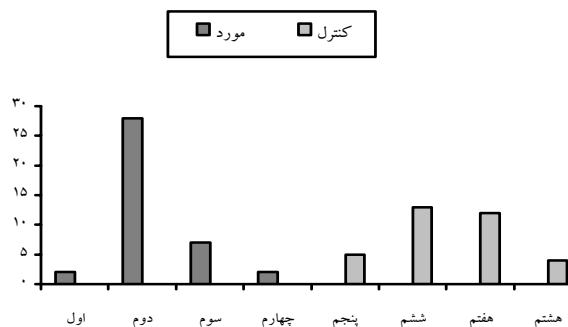
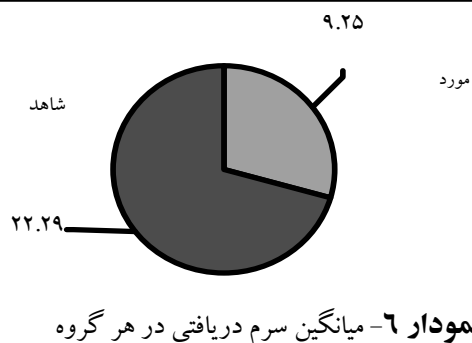
۶۴ بیمار در دو گروه مساوی تحت رزکسیون و آناستوموز کولون قرار گرفتند و نتایج زیر حاصل گردید. از لحاظ سنی در این مطالعه میانگین در گروه مورد مطالعه 47.97 ± 17.36 و در گروه کنترل 55.37 ± 14.27 بوده است.

از نظر جنسی در گروه مورد ۱۹ نفر (۵۹/۴٪) مرد و ۱۳ نفر (۴۰/۶٪) زن بودند و در گروه کنترل ۱۸ نفر (۵۶/۳٪) مرد و ۱۴ نفر (۴۳/۷٪) زن بودند. از هر گروه ۳ بیمار (۴/۷٪) دچار تهوع و استفراغ شدید شدند که در گروه مورد دو بیمار در روز اول و یک بیمار در روز دوم و در گروه کنترل یک بیمار در روز اول و دو بیمار در روز دوم بعد از عمل بوده است که اختلافی در دو گروه از لحاظ آماری وجود ندارد.

از نظر ناشتا شدن مجدد در گروه مورد هیچ بیماری وجود نداشت ولی در گروه کنترل ۳ بیمار (۴/۷٪) وجود داشت که یک مورد به علت آبسه شکمی به دنبال لیک آناستوموز و دو مورد به علت تهوع و استفراغ شدید بوده است، که از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد. از لحاظ میانگین تعداد روزهای بستری در گروه مورد 6.3 روز و در گروه کنترل 9.8 روز بوده که از لحاظ آماری معنی دار می باشد (p=۰/۰۰۰).



نمودار ۱- درصد فراوانی تهوع و استفراغ



در مقایسه عوارض بین دو گروه چهار بیمار در گروه مورد دچار عوارض شدند، سه بیمار تهوع و استفراغ و نفخ شکم و یک بیمار ادم حاد ریه داشت که همگی به درمان دارویی پاسخ دادند و در گروه شاهد یک بیمار لیک آناستوموز داشت که مجدداً تحت عمل جراحی قرار گرفت و دو بیمار تهوع و استفراغ داشتند که منجر به ناشتا شدن مجدد گشت که از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد ($p=0/221$).

تزریق سرم به طور میانگین در گروه مورد ۹/۲۵ لیتر و در گروه شاهد ۲۲/۲۹ لیتر بوده است که از لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p=0/000$).

بحث

تغذیه زودرس از راه دهان در مطالعات مختلف توصیه شده و سرانجام بیماری را بهبود بخشیده است (۱). حداقل دو فایده بزرگ برای آن مطرح است، یکی بهبود وضعیت ایمنی بیمار مخصوصاً در بیماران بدحال و پر خطر مثل بیماران مولتیپل تروما، سوختگی و... که با در نظر گرفتن نیاز به کالری بیشتر در این بیماران، می توان از راه روده ای کالری بیشتری را به این بیماران رساند (۲، ۳).

فایده دوم که برای تغذیه زودرس مطرح است بهبود عملکرد فیزیولوژیک ارگان های بیمار است که خود منجر به بهبود سرانجام بیمار می شود و نقش آن در بهتر شدن سیر بیماری به اثبات رسیده است. مخصوصاً دیده شده در بیماران با تغذیه زودرس میزان عفونت بعد از عمل کمتر است (۵، ۴). در این مطالعه هیچ موردی از عفونت در گروه مورد دیده نشد.

از نظر سن و جنس در این مطالعه اختلاف معنی داری وجود نداشته است اما نکته ای در مورد سن بیماران و اهمیت شروع تغذیه زودرس وجود دارد و آن اینکه سنین پایین تر نیاز بیشتری

نمودار ۴ - زمان شروع مایعات کامل بر حسب روز

از نظر شروع رژیم معمولی در دو گروه این نتایج به دست آمد: در گروه مورد برای یک بیمار روز اول، یک بیمار روز دوم ۱۷ بیمار (۵۳/۱٪) روز سوم، ۱۰ بیمار (۳۱/۳٪) روز چهارم و ۵ بیمار روز سوم رژیم معمولی شروع شد و در گروه کنترل برای یک بیمار روز پنجم، ۵ بیمار روز ششم، ۱۴ بیمار (۴۳/۳٪) روز هفتم، ۱۱ بیمار (۳۴/۴٪) روز هشتم و یک بیمار روز نهم رژیم معمولی شروع گردید که از لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p=0/000$).

از نظر دفع گاز $p=0/51$ بوده که از لحاظ آماری معنی دار نبوده است، ولی از نظر دفع مدفوع در گروه مورد یک بیمار در روز اول، ۵ بیمار روز دوم، ۱۰ بیمار روز سوم، ۱۱ بیمار روز چهارم، ۶ بیمار روز پنجم، ۳ بیمار روز ششم و ۶ بیمار روز هفتم دفع داشته اند و در گروه کنترل یک بیمار در روز اول، یک بیمار روز دوم، ۶ بیمار روز سوم، ۹ بیمار روز چهارم، ۶ بیمار روز پنجم، ۳ بیمار روز ششم و ۶ بیمار روز هفتم دفع مدفوع داشتند که از لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p=0/004$).



اضافه شدن مدت بستری علاوه بر اینکه ناراحتی بیشتری به همراه دارد، سیستم درمانی را نیز درگیر کرده و هزینه های بیشتری را نیز به همراه خواهد داشت. از نظر تعداد روزهای بستری، هر چند ترخیص بیماران بر اساس سلیقه جراحان متفاوت است. در این مطالعه معیار ترخیص از بیمارستان تحمل رژیم غذایی و برقراری اجابت مزاج و حال عمومی خوب بیمار بوده است. در گروه مورد زمان بستری ۶/۳ روز در مقابل ۹/۸ روز در گروه شاهد بوده است و در سایر مطالعات نیز زمان بستری در گروه تغذیه زودرس کمتر بوده است (۱۵، ۱۸).

در کل عوارض دو گروه با هم مورد مقایسه قرار گرفتند که در گروه مورد ۴ عارضه پیدا شد، دو مورد تهوع و استفراغ، یک مورد دیستاسیون شکم و یک بیمار نیز دچار ادم حاد ریه گردید که همه موارد به درمان طبی پاسخ دادند. در گروه شاهد دو بیمار دچار تهوع و استفراغ شدند و یک بیمار دچار لیک آناستوموز گردید که تحت عمل جراحی مجدد قرار گرفت ولی از لحاظ آماری اختلاف معنی دار نمی باشد. در بررسی سایر مطالعات نیز عوارض در دو گروه مشابه بوده و یا حداقل اینکه در گروه تغذیه زودرس عوارض جدی مثل نشت آناستوموز بیشتر نبوده است (۱۹، ۲۱).

نتیجه گیری

با توجه به مسایل بحث شده، ایمن بودن روش تغذیه زودرس پس از رزکسیون و آناستوموز کولون اثبات گردید و توصیه می شود، تغذیه زودرس در چنین بیمارانی جایگزین تغذیه به روش معمول گردد که این مسئله با راحتی بیشتر بیمار و کاهش صرف هزینه های کمتر برای بیمار و بیمارستان همراه است.

با توجه به نتایج بدست آمده و مطابقت آن با مقالات متعدد دیگر، پیشنهاد می گردد در مطالعات بعدی آناستوموزهای پروگزیمال گوارشی به جای کولون مورد مطالعه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

در پایان از معاونت محترم پژوهشی دانشکده علوم پزشکی مشهد که حمایت مالی این تحقیق را بر عهده داشتند و نیز خانم توران مخدومی جهت ویرایش این مجموعه تشکر و قدردانی می گردد.

به کالری داشته و همچنین این گروه از نظر پروتئین و چربی نیز باید مقدار بیشتری مواد دریافت نمایند و در بعضی متون این مواد را تا دو برابر نیاز بالغین برای اطفال در نظر گرفته اند (۶).

یک نگرانی که در مورد شروع تغذیه زودرس وجود دارد بروز فیستول روده ای در محل آناستوموز یا پریتونیت به دنبال نشت آناستوموز می باشد که در این مطالعه در گروه تغذیه زودرس موردی از نشت روده ای دیده نشد اما در گروه تغذیه روتین یک مورد نشت روده ای وجود داشت که نیاز به جراحی مجدد پیدا نمود. در مطالعات دیگر نیز بروز نشت روده ای در بیماران با تغذیه زودرس بیشتر نشده است (۷).

از نظر بروز تهوع و استفراغ در ۳ بیمار گروه مورد و دو بیمار در گروه شاهد دیده شد که همه موارد به درمان طبی پاسخ دادند. در سایر مطالعات نیز بروز تهوع و استفراغ بین دو گروه بارز نبوده است (۸).

از نظر شروع تغذیه و نقش آن در دفع گاز و اجابت مزاج در این مطالعه بین دو گروه از نظر زمان ایجاد دفع گاز اختلاف آماری دیده نشد ولی زمان اجابت مزاج در گروه مورد زودتر بوده که از لحاظ آماری معنی دار می باشد و نتایج آن با سایر مطالعات نیز اختلاف واضحی ندارد (۹، ۱۰).

در مورد نیاز به ناشتا شدن مجدد بیماران و عدم تحمل رژیم غذایی در این مطالعه در گروه مورد هیچ بیماری نیاز به ناشتا شدن مجدد پیدا نکرد و در گروه شاهد دو بیمار به علت تهوع و استفراغ مجدداً ناشتا شدند ولی از لحاظ آماری اختلاف بین دو گروه معنی دار نمی باشد. در مطالعه چوی^۱ و همکاران نیز همین نتایج به دست آمده است (۱۱، ۱۲).

نیاز به سرم تراپی بیشتر معادل به کارگیری افزونتر پرسنل درمانی، ایجاد ناراحتی و محدودیت جهت فعالیت های شخصی هزینه بیشتر برای بیمار می باشد. در مورد حجم دریافتی سرم بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری دیده شد به طوری که در گروه مورد میانگین سرم دریافتی ۹/۲۵ لیتر بوده است در حالی که در گروه شاهد میانگین سرم دریافتی ۲۲/۲۱ لیتر می باشد. در مطالعات دیگران نیز اختلاف در دو گروه از نظر مقدار دریافت سرم معنی دار بوده است (۱۳، ۱۴).

References:

- 1- Robert H, Demling M. Nutrition, anabolism and the wound healing process. *E plasty* 2009; 9:69.
- 2-Guven A, Pehlivan M, Gokpinar I, Gurleyik E, Lam M. Early glutamine-enriched enteral feeding facilitates colonic anastomosis healing light microscopic and immunohistochemical evaluation. *Acta histochem* 2007; 109:122-129.
- 3-De Aguilar-Nascimento JE, Goelzer J. Early feeding after intestinal anastomoses: risk or benefits? *Rev assoc Med Bras* 2002; 48:348-352.
- 4-Petrini JL. Diet and drugs in colorectal surgery. In: Corman ML. *Colon and Rectal Surgery*. 5th ed. New York (NY): Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 50.
- 5-Tawajr NE, Coutney M, Townsend JR, *et al.* editors. *Sabiston Textbook of surgery*. 18th ed. Saunders; 2008. p. 154-168.
- 6-Edward Lin, Calvano SE, Lowry SF. Systemic Response to injury and metabolic support. In: Brunnicardi FC. *Schwartzs Principles of Surgery*. 8th ed. New York (NY): McGraw-Hill Companies; 2005. p. 23-38.
- 7-Souba WW. *ACS surgery: Principles & Practice*. 6th ed. webMD Inc; 2007. p.89-90.
- 8-DiFronzo LA, Yamin N, Patel K, O'Connell TX. Benefits of early feeding and early hospital discharge in elderly patients undergoing open colon resection. *J Am Coll Surg* 2003; 197:747-752.
- 9-Wind J, Maessen J, Polle SW, Bemelman WA. Early feeding safe after colon surgery. *Torento* 1994; 30:42.
- 10- Choi J, O'Connell TX. Safe and effective early postoperative feeding and hospital discharge after open colon resection. *Am Surg* 1997; 63:565-566.
- 11- Kawamura YJ, Uchida H, Watanabe T, Nagawa H. Early feeding after oncological colorectal surgery in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2000; 35:524-527.
- 12- Reissman P, Teoh T-A, Cohen SM, Weiss EG, Noguera JJ, Wexner SD. Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1995; 222:73-77.
- 13- Petrelli NJ, Cheng C, Driscoll D, Rodriguez-Bigas MA. Early postoperative oral feeding after colectomy: an analysis of factors that may predict failure. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:796-800.
- 14- Pelissier E, Monek O, Cuhe F. Reducing the hospital stay after colorectal resection. *Ann Chir* 2005; 130:608-612.
- 15- Hartsell PA, Frazee RC, Harrison JB, Smith RW. Early postoperative feeding after elective colorectal surgery. *Arch Surg* 1997; 132:518.
- 16- Jeffery KM, Harkins B, Cresci GA, Martindale RG. The clear liquid diet is no longer a necessity in the routine postoperative management of surgical patients. *Am Surg* 1996; 62:167.
- 17- Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg* 1999; 86:227.
- 18- Camberos A, Cymerman J, DiFronzo LA, O'Connell TX. The effect of cisapride on the success of early feeding after elective open colon resection. *Am Surg* 2002; 68:1093-1096.
- 19- Brockner J, Larsen V, Amris CJ. Early postoperative nutrition of surgical patient. *Acta Chir Scand Suppl* 1964; 325:325:67-69.
- 20- Di Fronzo LA, Cymerman J, O'Connell TX. Factors affecting early postoperative feeding following elective open colon resection. *Arch Surg* 1999; 134:941-945.