

## Kars Devlet Hastanesi'nde laparoskopik üroloji deneyimlerimiz

### Our laparoscopic urology experience at Kars State Hospital

Cem Başataç Mehmet Çığatay Çiçek

Kars Harakani Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kars, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada ikinci basamak sağlık merkezi olan kliniğimizde yapılan laparoskopik ürolojik ameliyatlardan operatif ve erken postoperatif verilerinin incelenmesini amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2014 ve Ocak 2015 tarihleri arasında yapılan 9 laparoskopik prosedürün verileri analiz edildi. Hastaların demografik verileri, operasyon süreleri, tahmini kan kaybı ve hastanede kalış süreleri geriye dönük olarak değerlendirildi. İntraoperatif ve erken postoperatif komplikasyonlar modifiye Clavien klasifikasyon sistemine göre belirlendi. İstatistiksel analiz SPSS v.20 (IBM, Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Ortalama hasta yaşı  $45\pm 8$  idi. Hastaların ortalama vücut kitle endeksleri  $28\pm 3$ , ortalama ASA (Amerikan Anestezistler Derneği) skoru ise 1.3 idi. Tüm olguların ortalama operasyon süresi  $118\pm 56$  dakika tahmini kan kaybı ise  $<50$  mL idi. Ortalama dren ve hastanede kalış süresi sırasıyla  $1.3\pm 1$  ve  $2.1\pm 1.2$  gündü. İntraoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Ancak laparoskopik piyelolitotomi yapılan bir hastada uzamış drenaja sebep olan anastomoz kaçağı izlendi. Ortalama 8.8 aylık takip döneminde olguların hiçbirinde rekürren hastalık izlenmedi.

**Sonuç:** Laparoskopik kabul edilebilir ortalama operasyon süresi, tahmini kan kaybı ve hastanede kalış süreleri ile açık cerrahinin minimal invaziv bir alternatifidir. Bununla birlikte, günümüzde ülkemizde teknik ekipmanın ve cerrahi tecrübenin yeterli olduğu 2. basamak sağlık merkezlerinde de güvenle uygulanabilir bir yöntemdir.

**Anahtar Sözcükler:** Deneyim, komplikasyon, laparoskopi, öğrenme eğrisi.

#### Abstract

**Aim:** We aim to evaluate operative and early postoperative outcomes of laparoscopic urologic procedures performed at our secondary healthcare center.

**Materials and Methods:** Between January 2014 and January 2015, the results of nine laparoscopic procedures were analyzed. Demographics of patients, mean operation time, estimated blood loss, drain removal time and length of hospital stay were evaluated retrospectively. Intraoperative and early postoperative complications were determined according to modified Clavien Classification System. Statistical analysis was done using with SPSS v.20 (IBM, Armonk, NY, USA) database.

**Results:** The mean age was  $45\pm 8$  years. The mean body mass index was  $28\pm 3$  and ASA score (American Society of Anesthesiologists) was 1.3. Of all patients, the mean operation time was  $118\pm 56$  min and estimated blood loss was  $<50$  mL. The mean drain removal time and length of hospital stay were  $1.3\pm 1$  and  $2.1\pm 1.2$ , respectively. No intraoperative complication was occurred. However, anastomotic leakage which caused prolong drainage was observed in patient who underwent laparoscopic pyelolithotomy. No evidence of recurrence was observed in any patient at a mean of 8.8 month follow up.

**Conclusion:** Laparoscopic surgery with its acceptable outcomes in terms of operation time, estimated blood loss and length of stay is a minimally invasive alternative to traditional open surgery. In addition, it can safely be performed in our country at present even in secondary healthcare center where the surgeon expertise and laparoscopic equipment are available.

**Keywords:** Experience, complication, laparoscopy, learning curve.

Yazışma Adresi: Cem Başataç

Kars Harakani Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kars, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 01.11.2015 Kabul Tarihi: 22.01.2016

## Giriş

Özellikle son iki dekatta dijital görüntüleme sistemlerindeki ve laparoskopik el aletlerindeki teknolojik gelişmeler ile birlikte laparoskopik sistemler ürolojik cerrahinin birçok alanında sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Laparoskopik cerrahide en önemli amaç, açık cerrahi ile benzer sonuçları daha az morbidite ve postoperatif ağrı ile yakalamak ve hastayı daha kısa zamanda normal günlük aktivitesine kavuşturmadır (1).

Laparoskopik cerrahi ürolojide ilk defa prostat kanserli bir hastada pelvik lenf nodu diseksiyonunda kullanılmıştır (2). Bunu takiben 1990 yılında laparoskopik nefrektomi, 1991'de radikal prostatektomi, 1992'de laparoskopik adrenaektomi, 1993'de laparoskopik üreterolitotomi ve piyeloplasti ameliyatları tanımlanmıştır (3-8). Takip eden yıllarda laparoskopik cerrahi sistemlerin üroloji pratiğinde giderek artan sıklıkta ve geniş bir endikasyon yelpazesinde kullanılmaya başlandığı görülmektedir. Güncel literatüre bakıldığında en sık yapılan laparoskopik prosedürlerin; laparoskopik radikal nefrektomi, radikal prostatektomi ve laparoskopik piyeloplasti olduğu görülmektedir. Her ne kadar uzun öğrenme eğrisi ve intrakorporal sütür gerektiren prosedürlerde izlenen teknik güçlükler laparoskopik cerrahinin yaygınlaşmasındaki en önemli engeller olsa da günümüzde birçok ürolojik cerrahi ameliyat laparoskopik yaklaşım ile yapılabilmektedir. Bununla birlikte artan cerrahi deneyim ile beraber daha karmaşık rekonstrüktif cerrahiler de günümüzde laparoskopik olarak yapılabilmektedir.

Bu çalışmada kliniğimizde yapılan laparoskopik ameliyatların cerrahi, fonksiyonel ve onkolojik sonuçları geriye dönük olarak analiz edilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2014 ile Ocak 2015 tarihleri arasında yapılan 9 laparoskopik cerrahiden oluşan hasta serisinin verileri analiz edildi. Hastaların tamamında yapılacak laparoskopik ameliyat için aydınlatılmış onam alındı. Hastaların tamamı aynı cerrahi ekip tarafından ameliyat edildi. Hastaların demografik verileri, operasyon süreleri, tahmini kan kaybı ve hastanede kalış süreleri geriye dönük olarak değerlendirildi. İntraoperatif ve erken postoperatif komplikasyonlar modifiye Clavien klasifikasyon sistemine göre değerlendirildi (9). İstatistiksel analiz SPSS v.20 (IBM, Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı ve  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Cerrahi Teknik

Hastaların tamamında laparoskopik ameliyatlar transperitoneal yaklaşım ile 3 ya da 4 adet trokar kullanılarak yapıldı. İnmemiş testis ön tanısıyla yapılan diagnostik laparoskopiler haricinde tüm hastalarda 60 derece lateral dekübit pozisyonu verildi.

Pnömooperitonyum, Veress iğnesi ile sağlandı. Laparoskopik radikal nefrektomide, 2 adet 11 mm'lik ve 2 adet 5 mm'lik olmak üzere 4 adet trokar kullanıldı. Renal Hilum diseksiyonunda önce renal arter hemolok klipsler ile kontrol edildi. Sonrasında renal ven ve diğer venöz yapılar klipslenerek, adrenaektomi yapılmadan, nefrektomi tamamlandı. Spesimen torbası ise Gibson insizyon ile cerrahi sahadan çıkartıldı. Diğer cerrahi prosedürlerde 2 adet 11 mm ve 1 adet 5 mm'lik olmak üzere 3 adet trokar kullanıldı. Laparoskopik piyelolitotomide üreterin identifiye edilmesini takiben diseksiyonla kraniyale ilerlenerek renal pelvise ulaşıldı. Renal pelvise monopolar makas ile yapılan soğuk insizyondan kalkül ekstrakte edildi. Sağ üretere antegrad DJ kateter ilerletilmesini takiben renal pelvis 4-0 poliglikolik asit ile separe olarak sütüre edildi. Laparoskopik piyeloplastide ise üreteropelvik bileşke lokasyonunda izlenen aberran damara anterior transpozisyon yapıldı. Spatüle edilen üreter renal pelvise 4-0 poliglikolik asit ile anastomoze edildi. Sol üretere DJ kateter antegrad olarak ilerletilerek *Anderson-Hynes dismembred* piyeloplasti tamamlandı. Laparoskopik böbrek kisti eksizyonunda öncelikle hastaya litotomi pozisyonu verilerek retrograd piyelografi çekildi. Kistin böbrek toplayıcı sistemi ile ilişkili olmadığını görülmesini takiben kolon medialize edildi. Böbrek kisti üzerindeki Gerato fasyası açılarak kistik kaviteye girildi. Kist içeriğinin aspirasyonunu takiben kistin duvarı renal parankime 2-3 mm kalana kadar eksize edildi. Böbrek kisti defekti 4-0 poliglikolik asit ile Gerato fasyası ile kapatıldı. İnmemiş testis tanısı ile yapılan diagnostik laparoskopide 1 adet 11 mm'lik trokar kullanıldı. Sol tarafta Vaz deferensin internal ringe ulaşmadan kör sonlanmasının görülmesini takiben işlem sonlandırıldı. Radikal nefrektomi yapılan hastalar 3. ve 6. ayda geniş kan biyokimyası, PA akciğer grafisi, idrar tahlili ve tüm abdomen ultrasonografi ile, piyelolitotomi yapılan hasta post op 3. ay direk üriner sistem grafisi, idrar tahlili ve üriner sistem USG ile, piyelolitotomi yapılan hasta ise operasyon sonrası 1. ayda USG ve 3. ayda diüretikli renal sintigrafi ile değerlendirildi.

## Bulgular

Hastaların demografik ve operatif verileri Tablo-1'de verilmiştir. Ortalama hasta yaşı  $45 \pm 8$  idi. Hastaların ortalama vücut kitle endeksleri  $28 \pm 3$  olup, ortalama ASA (Amerikan Anestezistler Derneği) skoru 1.3 (1-2) idi. Laparoskopik radikal nefrektomi yapılan hastalarda tümör sol tarafta olmak üzere; ortalama tümör boyutu 6.75 cm ve R.E.N.A.L Nefrometri skoru 7.5 (6 ve 9) olarak belirlendi. Laparoskopik piyelolitotomi yapılan hastada ise taş sağ renal pelvisde lokalize idi ve bilgisayarlı tomografide taş boyutu  $40 \times 33$  mm olarak belirlendi. Tüm olguların ortalama operasyon süresi  $118 \pm 56$  dk, tahmini kan kaybı ise  $< 50$  mL idi. Ortalama

dren, üretral kateterizasyon ve hastanede kalış süresi sırasıyla 1.3±1 (1-5), 1.1±1.6 (1-5) ve 2.1±1.2 (1-5) gündü. Hiçbir hastada postoperatif dönemde narkotik analjezik gereksinimi olmadı. İntraoperatif herhangi bir komplikasyon görülmezken, laparoskopik piyelolitotomi

yapılan hastanın drenajı 5 gün devam etti. Drenaj içeriği idrar vasfında idi ve konservatif takip ile ilave girişime gerek kalmadan 5. günde kesildi. Ortalama 8.8 aylık (6-12) takip döneminde olguların hiçbirinde nüks izlenmedi.

**Tablo-1.** Hastaların Demografik ve Operatif Verileri.

	Hasta sayısı	Yaş (ort)	Taraf (sağ/sol)	Operasyon süresi (dk)	Kan kaybı	Dren kalış süresi (gün)	Hastanede kalış süresi (gün)	Komplikasyon
<b>Radikal nefrektomi</b>	2	67	- / 2	182	<50 mL	1	3	-
<b>Piyeloplasti</b>	1	63	- / 1	168	<50 mL	2	3	-
<b>Piyelolitotomi</b>	1	34	1 / -	142	<50 mL	5	6	Anastomoz kaçağı
<b>Böbrek kisti dekortikasyonu</b>	3	41	2 / 1	64	<50 mL	1	1	-
<b>Diagnostik laparoskopi</b>	2	24	- / -	37	<50 mL	-	1	-

## Tartışma

Abdominal kavitenin optik sistemler ile tanısal amaçlı görüntülenme fikri 20. yüzyılın başlarında ortaya atılmıştır. Ancak teknik kısıtlılıklar sebebiyle bu yöntemin dünya genelinde kabul görmesi uzun zaman almıştır. Özellikle son iki dekattan beri ürologlar arasında laparoskopik tekniklerin popülaritesi giderek artmaktadır. Bunun en önemli sebebi laparoskopide kullanılan ekipmanlarda ve görüntüleme sistemlerindeki teknolojik ilerlemelerdir. Ayrıca, son yıllarda geliştirilen 3 boyutlu ve/veya dijital görüntü sistemleri ile minimal invaziv cerrahilerde görüntülemenin kalitesinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Üç boyutlu görüntüleme, özellikle renal pedikül diseksiyonu gibi hassas minimal invaziv prosedürlerde, cerraha ileri kabiliyet sağlamaktadır. Bu özellik iki boyutlu endoskopik cerrahi sistemlerde yoktur ve laparoskopiye yeni başlamış cerrahlara dikiş atma ve düğümleme gibi ustalık isteyen karmaşık işlerde büyük kolaylık sağlar (10-11). Bununla birlikte laparoskopik cerrahide açık cerrahi ile ilişkili morbiditelerin azaltılması amaçlanmıştır. İnsizyonel morbiditenin olmaması, post operatif analjezik gereksiniminin daha az ve günlük aktiviteye dönüşün daha kısa olması ile birlikte laparoskopik cerrahi sadece ürologlar arasında değil hastalar arasında da giderek artan bir ilgiye sahip olmuştur. Ancak yüksek intrakorporeal sütür tecrübesi gerektirmesi ve uzun operasyon süreleri bu yöntemin en önemli dezavantajları olarak görülmektedir (12). Laparoskopik cerrahi, transperitoneal ya da retroperitoneal yolla yapılabilir. Retroperitoneal yolda karın boşluğunun idrar ile kontaminasyonu önlenmektedir. Önceki abdominal cerrahi öyküsü bu yöntem için herhangi bir kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte, port yeri hernisi ve ileus gibi komplikasyonlar minimaldir. Bunun yanında

bu yöntemde kolon mobilizasyonuna gerek olmadığı için barsak ya da solid organ yaralanması riski yoktur. Buna rağmen retroperitoneal yolda çalışma alanı sınırlılığı ve anatomik noktaların yetersizliği sebebiyle ureteri bulmak kolay değildir. Transperitoneal yolun ise en önemli avantajı geniş çalışma alanı sağlaması ve anatomik landmarklar sayesinde ureterin kolaylıkla lokalize edilebilmesidir (13-15).

Laparoskopik cerrahi her ne kadar açık cerrahinin minimal invaziv bir alternatifi olarak görülsede spesifik komplikasyonları olabilen bir yöntemdir. CO<sub>2</sub> insuflasyonuna bağlı gelişen hiperkarbi bunlardan birisidir. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda önemli sonuçlara sebep olabilen bu komplikasyonun önlenmesi için intraabdominal basıncın 12-15 mmHg arasında tutulması gerekmektedir. Diğer komplikasyonlar ise genellikle Veress iğne girişi sırasında oluşabilmektedir. Laparoskopik olarak batına girişlerde açık ve kapalı giriş teknikleri kullanılmaktadır. Kapalı girişlerde Veress iğnesinin preperitoneal alanda kalması CO<sub>2</sub>'nin cilt altına yayılmasına yol açar. Bu durumdan CO<sub>2</sub> giriş basıncında ani bir yükselme olması ile şüphelenilmelidir. Bunun dışında Veress iğnesi ile batına girişi takiben şırınga ile yapılan aspirasyonda kan görülmesi vasküler yaralanmayı, gaz ya da bağırsak içeriğinin aspire edilmesi ise bağırsak yaralanmasını göstermektedir. Bununla birlikte bu komplikasyonlar ilk trokar yerleştirilmesi esnasında da görülebilmektedir. Ancak trokar yerleştirilmesine bağlı vasküler ve organ yaralanmaları daha dramatik sonuçlara sebebiyet verebilmektedir. Özellikle aorta ya da iliak arterin kör trokar girişi esnasında yaralanması acil müdahale gerektiren bir durumdur. Trokarın obturatorunun çıkartılmasını takiben şaftından şiddetli kanama olması ile major damar yaralanmasından şüphelenilmelidir. Bu

aşamada obturatorun yerleştirilmesini takiben acil laparotomi yapmak en uygun yaklaşım gibi görünmektedir. Çeşitli çalışmalarda vasküler yaralanmalar %0.5-%2.6, barsak yaralanmaları %1.0-%1.2 oranları aralıklarında bulunmuştur (16-17). Laparoskopik ürolojide komplikasyonların üstesinden gelmede en önemli nokta, komplikasyonların önlenmesidir. Komplikasyon olduğu durumlarda ise erken tanı morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Yayınların çoğunda komplikasyonları etkileyen en önemli faktör cerrahın tecrübesi olarak ortaya çıkmaktadır. Laparoskopik cerrahi ile uğraşan ürologların, mutlaka temel bir laparoskopi eğitimden geçmeleri gerekir. Bu eğitim genellikle uzun süreli olmak durumundadır. Uygun hasta seçimi ve ameliyat öncesi yapılacak iyi planlama ve hazırlık, komplikasyon oranını azaltacaktır (18).

Ülkemizde laparoskopik cerrahi ile ilgili başlangıç çalışmaları değerlendirildiğinde bu çalışmaların genellikle 3. basamak sağlık merkezlerinde yapıldığı görülmektedir. Demir ve ark. (19), laparoskopik cerrahi yapılan 32 hastanın ortalama operasyon süresini 173 dakika, hastanede kalış süresini ise 6 gün olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada yazarlar, özellikle laparoskopik cerrahiye yeni başlayacak ürologların oluşabilecek muhtemel komplikasyonlar konusunda dikkatli olması ve ameliyat öncesi hazırlık ile hasta seçimi konusunda titiz davranması gerektiğini vurgulamıştır. Bunun dışında Binbay ve ark. (20), laparoskopik cerrahinin komplikasyonlarını 313 hastalık serilerinde değerlendirmişlerdir. Otuz dokuz (%12.5) girişimde

komplikasyon gelişen bu çalışmada laparoskopik prosedürler Avrupa Skorum Sistemine göre, komplikasyonlar ise Clavien sistemine göre sınıflandırılmıştır (21).

Çalışmamızda ise, laparoskopik olarak yapılan 9 ürolojik prosedürün operatif ve erken post operatif verilerini yayınladık. Bu vakalardan 4 tanesi (iki radikal nefrektomi, piyelolitotomi ve piyeloplasti) Avrupa Skorum Sistemine göre yapılması zor ürolojik prosedürler iken, diğer 5 vaka basit olarak sınıflandırıldı. Sadece 1 hastada Clavien derece 2 komplikasyon izlenirken, hastaların tamamı şifa ile taburcu edildi. İzlem süresinin kısa olması ve hasta sayısının az oluşu çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır. Ancak, bu çalışmanın günümüzde laparoskopi eğitimindeki ilerlemeler sayesinde onkolojik ve rekonstrüktif laparoskopik cerrahilerin 2. basamak sağlık merkezlerinde de yapılabildiğini göstermek açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

## Sonuç

Ürolojik cerrahilerde laparoskopi; ortalama operasyon süresi, dren kalış ve hastanede kalış süreleri açısından açık prosedürlerin güvenilir bir minimal invaziv alternatiftir. Her ne kadar, teknik ekipman yetersizliği, öğrenme eğrisinin uzun olması ve intrakorporeal sütür atma tekniklerindeki zorluklar sebebiyle kullanım alanı kısıtlı olsa da, günümüzde asistan eğitimindeki ilerlemeler sayesinde ülkemizde perifer hastanelerinde de güvenle yapılabilmektedir.

## Kaynaklar

1. Hedican SP. Laparoscopy in urology. Surg Clin North Am 2000;80(5):1465-85.
2. Schuessler WW, Vancaille TG, Reich H, Griffith DP. Transperitoneal endoscopic lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. J Urol 1991;145(5):988-91.
3. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic nephrectomy: Initial case report. J Urol 1991;146(2):278-82.
4. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology 1997;50(6):854-7.
5. Lezoche E, Guerrieri M, Crosta F, et al. Perioperative results of 214 laparoscopic adrenalectomies by anterior transperitoneal approach. Surg Endosc 2008;22(2):522-6.
6. Keeley FX, Gialas I, Pillai M, Chrisofos M, Tolley DA. Laparoscopic ureterolithotomy: The Edinburgh experience. BJU International 1999;84(7):765-9.
7. Gaur DD, Agarwal DK, Purohit KC, Darshane AS, Shah BC. Retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for multiple upper mid ureteral calculi. J Urol 1994;151(4):1001-2.
8. Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, Preminger GM. Laparoscopic dismembered pyeloplasty. J Urol 1993;150(6):1795-9.
9. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classifications of surgical complications: a new proposal evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. AnnSurg 2004;240(2):205-13.
10. Kunert W, Storz P, Müller S, Axt S, Kirschniak A. 3D in laparoscopy: State of the art. Chirurg 2013;84(3):202-07.
11. Kunert W, Storz P, Kirschniak A. For 3D laparoscopy: a step toward advanced surgical navigation: How to get maximum benefit from 3D vision. Surg Endosc 2013;27(2):696-9.
12. Jarrett TW, Chan DY, Charambura TC, Fugita O, Kavoussi LR. Laparoscopic pyeloplasty: The first 100 cases. J Urol 2002;167(3):1253-6.
13. Hemal AK, Goel A, Goel R. Minimally invasive retroperitoneoscopic ureterolithotomy. J Urol 2003;169(2):480-2.
14. Micali S, Moore RG, Averch TD, Adams JB, Kavoussi LR. The role of laparoscopy in the treatment of renal and ureteral calculi. J Urol 1997;157(2):463-6.

15. Kijvikai K, Patcharatrakul S. Laparoscopic ureterolithotomy: Its role and some controversial technical considerations. *Int J Urol* 2006;13(3):206-10.
16. Vallancien G, Cathelineau X, Baumert H, Doublet JD, Guillonneau B. Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: review of 1311 procedures at a single center. *J Urol* 2002;168(1):23-6.
17. Parsons JK, Varkarakis I, Rha KH, Jarrett TW, Pinto P, Kavoussi LR. Complications of abdominal urologic laparoscopy: longitudinal five-year analysis. *Urology* 2004;63(1):27-32.
18. Obek C, Yencilek F. Ürolojik laparoskopide komplikasyonlar ve önlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(4):109-16.
19. Demir Ö, Öztürk B, Eğriboyun S, Esen AA. Kliniğimizde laparoskopik cerrahide ilk deneyimlerimiz ve öğrenme süreci. *DEU Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;24(3):105-12.
20. Binbay M, Yazıcı Ö, Kaba M, Berberoğlu Y, Müslümanoğlu AY, Tefekli AH. Ürolojide laparoskopik girişimlerle ilgili istenmeyen yan etkiler: 313 girişimin değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi* 2009;35 (1):17-22.
21. Guillonneau B, Abbou CC, Doublet JD, et al. Proposal for a "European Scoring System for Laparoscopic Operations in Urology". *Eur Urol* 2001;40(1):2-6.