

DOI: 10.17986/blm.1491

Adli Tıp Bülteni 2021;26(3):205-209

Adli Tıpta Hipoksik İskemik Ensefalopati

Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Forensic Medicine

© Dr. Nicel Yıldız Silahlı¹, © Prof. Dr. Tülin Tiraje Celkan²¹Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul, Türkiye²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Yenidoğan ensefalopatisi, 35 hafta ve sonrasında doğan bebeklerde ilk 1 ay içerisinde ortaya çıkan konvülsiyon, solunum depresyonu ve hipotoni ile karakterize klinik bir tablodur. Olgularda saptanan klinik tablo değişkenlik göstermektedir. Hipoksik iskemik ensefalopatiden (HİE) klinik olarak şüphelenildiğinde anneye, plesantaya ya da çocuğa ait nedenler açısından değerlendirme yapılmalı, tüm nedenler incelenmelidir. Özellikle sağlıklı bir bebek beklentisinde olan ebeveynler ile doğum sürecine katılan hekimler arasında mediko-legal sorunlara neden olan birçok olgu bildirilmiştir. Yazıda adli tıp pratiğinde sıklıkla karşılaşılan ve doğum sürecine katılan hekimlere yönelik tıbbi uygulama hatası iddiası bulunan HİE olgularına dikkat çekerek, mediko-legal olarak HİE değerlendirmesi yapan hekimlere yönelik bir algoritma geliştirmek, standart bir yaklaşım ve bakış açısını kazandırmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipoksik iskemik ensefalopati, adli tıbbi yaklaşım

ABSTRACT

Neonatal encephalopathy is a clinical picture with convulsion, respiratory depression and hypotonia “appeared” in babies born at 35 weeks and after the first month. The clinical picture detected in the cases varies. When hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is suspected clinically, all causes should be evaluated as well as reasons belonging to the mother, the placenta or the child. Many cases that cause medico-legal problems have been reported especially between parents who expect a healthy baby and physicians participating in the delivery process. In this article, it is aimed to develop an algorithm for physicians who medico-legally evaluate HIE, and to gain a standard approach and perspective, by drawing attention to HIE cases that are frequently encountered in forensic medicine practice and claiming medical malpractice for physicians participating in the delivery process.

Keywords: Hypoxic ischemic encephalopathy, forensic medical approach

GİRİŞ

Yenidoğan ensefalopatisi, 35 hafta ve sonrasında doğan bebeklerde, ilk 1 ay içerisinde ortaya çıkan konvülsiyon, solunum depresyonu ve hipotoni ile karakterize klinik bir tablodur (1,2). Bu klinik tablo etiyolojik olarak farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmekle birlikte olguların birçoğunda doğum asfiksisi ve hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) saptanmaktadır (1,3).

Yapılan çalışmalarda yenidoğan ensefalopatisinin 1.000 canlı doğumda 3, HİE'nin ise 1.000 canlı doğumda 1,5 oranında görüldüğü bildirilmiştir (3-5). Türkiye’de, Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu’nun 2008 yılında yaptığı çalışmada, HİE görülme sıklığı 1.000 canlı doğumda 2,6 (93/19857); yoğun bakım ünitelerinde ise %1,2 olduğu saptanmıştır (4). Olgularda saptanan klinik tablo değişkenlik göstermekle birlikte, olguların %25’inde ağır nörolojik sekeller ve ölüm, %4’ünde hafif-orta serebral palsy,



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nicel Yıldız Silahlı, Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul, Türkiye

E-posta: nicelyldz@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8327-8512

Geliş tarihi/Received: 10.10.2020

Kabul tarihi/Accepted: 18.01.2021

%10'unda ise gelişimsel problemler ortaya çıktığı bildirilmiştir (1,2,4).

Yenidoğan beyninin, düşük metabolik hız, nörotransmitter dengesinin henüz olgunlaşmaması ve santral sinir sisteminin gelişim immatüritesi nedeniyle hipoksi ve iskemiye dirençli olduğu düşünülmektedir (1,3,5). Prenatal ya da natal süreçte plental ve akciğer dolaşımının bozulmasına bağlı olarak gelişen yetersiz gaz değişimi hipoksiye neden olmaktadır. Oksijen azalması anaerobik solunum devreye girmesine ve laktik asit oluşmasına neden olurken arteriyel hipoksemi, hiperkarbi ve asidoz gelişmektedir. Serebral fonksiyonları ve kan akımını sürdürürebilmek için önce vazokonstriksiyon, sonrasında vazodilatasyon meydana gelmektedir (1-3). Bunu kardiyak atım artışı, hipertansiyon ve sonrasında beyin kan akımının artışı izlemektedir. Serebral damarlarda meydana gelen vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon yanında, beyin kan akımının kontrolünde birçok nörotransmitter de görev almaktadır (Şekil 1) (1,2).

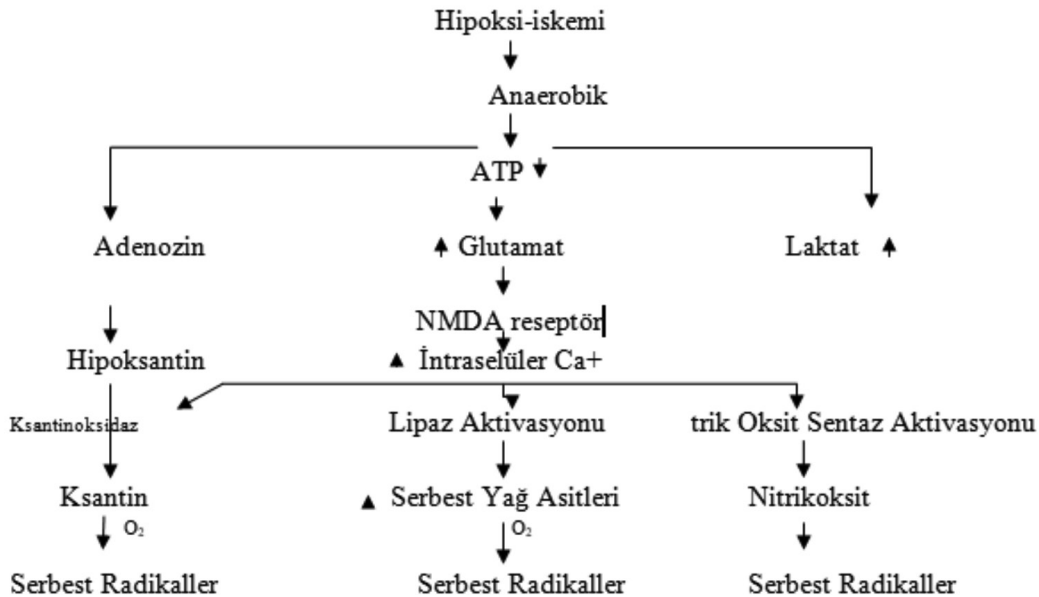
Hipoksiye bağlı santral sinir sistemindeki hücre ölümüne, moleküler ve hücresel düzeyde bakıldığında iki farklı faz tanımlanmıştır: Birinci faz; reperfüzyon ve reoksijenasyon sırasında oluşurken; ikinci faz saatler sonra başlamaktadır (Şekil 2) (1-3). Reperfüzyon ile birlikte serbest oksijen radikallerinin artışı hücresel apoptozisi uyarmakta, akut zedelenmeyi ve resusitasyonu takiben beyin oksidatif metabolizması kısmen veya tamamen düzelmeye başlamaktadır. Bunu geç hasarlanma dönemi olarak adlandırılan ikinci faz izlemektedir (1). Serebral perfüzyon ve oksijenizasyonun normal haline gelmesiyle birlikte (6-48 saat içinde) nöronal glial hücre ölümleri meydana gelmektedir. Reperfüzyonu takiben kalsiyumun sızozolik birikimi, nitrik oksit gibi serbest radikallere maruz kalma, demir

birikimine bağlı toksik etkiler ve mitokondrial disfonksiyon başlangıçtaki hasarı devamlı hale getirerek hücresel apoptozisi uyarmaktadır (1,2).

Asfiksiye bağlı nöronal hasar sonrası ortaya çıkacak klinik tablo yenidoğanın gestasyonel yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Gestasyon yaşı 36 hafta ve üzerinde olanlarda serebral korteks ve subkortikal gri madde etkilenirken; gestasyon yaşı 36 haftadan küçük olanlarda periventriküler beyaz madde yapıları etkilenmektedir (1,2). Oluşturulan tedavi algoritmaları ile sekonder enerji yetersizliğini önlemek ya da azaltmak hedeflenmektedir (5,6).

Ensefalopatisi olan bir yenidoğanda etiyolojisi ortaya koyabilmek için potansiyel nedenlerin araştırılması gerekir. Bu konu ile ilgili yayınlanmış en son bilimsel ortak görüş, American College of Obstetricians and Gynecologists tarafından yayınlanmış; anne ilaç kullanım öyküsü ve hastalıkları, obstetrik riskler, intrapartum faktörler ve plasental patolojilerin değerlendirilmesi önerilmiştir (7).

HİE tanısı için kabul görmüş kesin bir tanı yöntemi olmamakla birlikte, doğumdan sonraki ilk günlerde yapılan nörolojik muayene bulguları sınıflandırmada önem arz etmektedir (Tablo 1) (8,9). Görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi daha çok manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilmelidir, özellikle internal kapsüldeki sinyal anormalliklerinin nöro-gelişimsel değerlendirme açısından çok değerli olduğu belirtilmektedir (10). Mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde ise PaO₂, PaCO₂ ve bikarbonat yerine metabolik asidozu gösteren pH ve baz açığı önem kazanmaktadır. Kordondan bakılan kan gazında pH değerinin <7,00 olması belirgin fetal asidemiye, baz açığının 12-16 mmol/L arası olması bebeğin hipoksik doğduğunu, >16 mmol/L olması ise ciddi

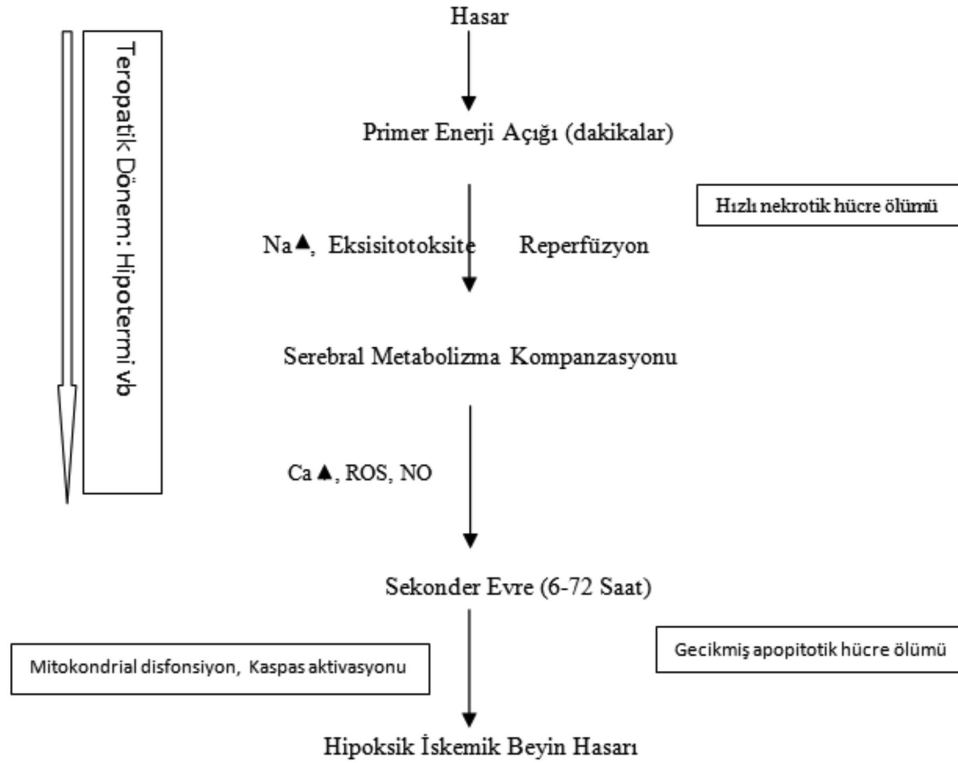


Şekil 1. Hipoksi-iskemi sonucunda beyin metabolizmasındaki değişiklikler

hipoksizde kaldığına işaret etmektedir (4,5). Ayrıca Amerikan Pediatri Akademisi, 5. dakika apgarın ≤ 5 ise umbilikal kan örneği alınması ve kan gazının değerlendirilmesini önermektedir. Klemplenmiş kordonda pH ve kan gazı değerleri oda ısısında 30 dakika kadar sabit kalabilmektedir (1,5)

HİE klinik olarak şüphelenildiğinde; anneye, plasentaya ya da çocuğa ait etmenler değerlendirilmelidir (1,3,5). HİE tanısını destekleyen etkenler aşağıda sıralanmıştır;

- APGAR skorunun 5. ve 10. dakikada < 5 olması,
- Fetalumbilikal kan gazında $\text{pH} < 7,00$ veya $\text{BE} < -12$ mmol/L olması,
- MRG'da HİE ile uyumlu tipik bulguların ve beyin hasarının görülmesi (derin gri cevherde zedelenmeler, kortikal hasar (sınır zonlarında),
- Çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması,



Şekil 2. Hipoksi-iskemi sonrası zaman içindeki değişimler ve tedavi süreci

Tablo 1. Klinik olarak HİE sınıflaması (8,9)

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Bilinç durumu	Alert	Laterjik	Koma
Kas tonusu	Normal/ hipertotik	Hipotoni	Flask
Tendon refleksleri	Artmış	Artmış	Azalmış/yok
Miyoklonus	Present	Present	Yok
Nöbet	Yok	Frequent	Frequent
Kompleks refleksler			Yok
Moro	Artmış	İnkomplet	Yok
Emme	Aktif	Güçsüz	Yok
Yakalama	Normal/artmış	Artmış	Yok
Doll'seye	Normal	Artmış (overaktif)	Yok/değişken
Otonomik fonksiyonlar			
Pupiller	Gecikmiş/reaktif	Konstriktif, reaktif	Değişken/fix
Solunum	Düzenli	Değişken/periodik	Ataksik/apne
Kalp tepe atım	Normal/taşikardi	Bradikardi	Bradikardi
EEG	Normal	Düşükvoltaj, paroksizmal	Periodik, isoelektrik

- Doğumda uterus rüptürü, ablasyo plasenta, kord prolapsusu, kronik plasental lezyonlar
 - Maternal enfeksiyonlar, maternal hipotansiyon, amniyon sıvı embolisi, maternalhipoksemi, maternalkardiyovaskülerkollaps, vasaprevia veya feto-maternal kanama olması,
 - Anormal fetal büyüme, neonatal sepsis saptanması,
- HİE olgularının %20'sinde böbrek fonksiyonlarında bozukluk, %28-50'sinde miyokard problemleri ve hipotansiyon, %80'inde karaciğer fonksiyonlarında bozulma saptanmaktadır. Ayrıca kanama bozuklukları görülebilmektedir. Bu nedenle multidisipliner bir yaklaşım ve uygun destek tedavi sağlanması gerekmektedir. Elektroensefalografi (EEG) de anomali varlığı mortalite veya ilerde gözlenecek kalıcı sekel olasılığını %25'lerden %75'lere çıkmasına neden olduğu bildirilmiştir (1,3,5)

HİE olgularını değerlendirirken (1,3,5):

1. Anne yaşı: Genç ya da ileri anne yaşı, doğum komplikasyonlarını ve dolayısıyla HE riskini artırmaktadır.
2. Akrabalık öyküsü: Türkiye'de akraba evlilikleri %23,2, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da bu oran %40'ları geçmektedir. Dolayısı ile otozomal resesif geçen hastalıkların görülme sıklığı ve ağırlığı çok daha fazla olmaktadır. Bu nedenle tanı almamış kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı gelişen mental gelişim bozukluklarının yanlışlıkla HİE olarak değerlendirilmiş olabileceği düşünülmektedir.
3. Anne tıbbi özgeçmiş: Kronik hastalık, kronik ilaç kullanımı, madde kullanımı, sigara kullanımı, gestasyonel diyabet, eklampsi, preeklampsi varlığı, HİE için hazırlayıcı nedenlerdendir. Gravida, parite, abortus ve diğer doğum öykülerinin detaylı alınması gerekmektedir. Gelişim geriliği saptanan bebek öyküsü, tekrarlayan abortuslar, ölü doğum ya da HİE kardeş öyküsü dikkate alınmalıdır.
4. Gebelik haftası: Annenin son adet tarihi ve varsa prenatal takiplerde bebeğin gelişim takibi gebelik yaşına uygun mu diye kontrol edilmeli, gebelikte gelişme geriliği araştırılmalıdır.
5. Doğum tarihi-saati: Anne adayının hastaneye başvuru ve doğum arasında geçen süre, bu sürede travayın ilerlemesinde problem olup olmadığı, non-stres test takipleri ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir.
6. Doğum şekli, doğum tartısı: Annenin doğum öncesi ve doğum eylemi esnasındaki muayene bulguları, normal doğum için olası risk varlığı (çatı darlığı, çoğul gebelik, makat gelişi, kol sarkması, kordon dolanması vb.) beklenen doğum tartısı ve gerçek doğum kilosu incelenmelidir.
7. Travay öyküsü (uzayan eylem, vb.): Travay gelişimde duraklama, medikasyonla desteklenme, enstrümantasyon kullanımı, ebe desteği, manevra uygulanması, gerekli hekim çağırılması ve gelecek doğum eylemine katılma zamanı, sezaryen endikasyonu konulması ve alınması arasında geçen süre incelenmelidir.

8. APGAR: Beşinci ve 10. dakika ve varsa daha sonraki APGAR sonuçları incelenmelidir.

9. Kord kan gazı ve SPO₂ ölçüleri incelenmeli ve değerlendirilmelidir.

10. Doğum sonrası bebeğe yenidoğan canlandırma programı yapılıp yapılmadığı, APGAR'daki iyileşme veya kötüleşme not edilmeli, solunum desteği (Entübasyon, sürekli pozitif hava yolu basıncı, hood ile oksijen verilmesi vb.) zamanı ve doğum arasında geçen süre kayıt edilmelidir.

11. Yenidoğan muayene: Detaylı olarak incelenmeli, doğum travma bulgusu mutlaka not edilmelidir, yenidoğan refleksleri incelenmeli ve takibi belirtilmelidir.

12. Yoğun bakım kalma süresi, ventilatör desteğinde kalma, oksijensizliğe tolerasyonu, gelişimi, entübasyon komplikasyon ve sekelleri, ventilatör basınç ayarları, kilo takibi, kalıcı hasar bulgusu, hayat kalite değerlendirmesi değerlendirilmelidir.

13. Hipotermi (coolcap) tedavisi uygulanıp uygulanmadığı: Gerekli endikasyon varlığı sorgulanmalı, endikasyon koyan hekim, uygulama problem ve komplikasyonları dikkatlice incelenmeli ve değerlendirilmelidir.

14. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış süresi, gelişen ek sorunlar (sepsis, pnömotoraks, resüsitasyon, kranial kanama, sarılık?) incelenmelidir.

15. Taburculuk kilosu, taburculuk muayenesi varsa daha sonraki gelişim basamak değerlendirmesi, IQ ve mental-motor gelişim incelemeleri kayıtlarda incelenmelidir.

HİE tedavisinde hipotermi uygulaması standart tedavi yöntemi olmuştur (11). Bu tedavide 72 saat boyunca rektal ısının 33-35 arasında tutulması hedeflenerek bazal metabolizma hızı düşürülmeye ve nöronal hasar en aza indirilmeye çalışılmaktadır (1,5). Ayrıca tedavide allopurinol, opioid ve magnesium gibi birçok ilaç denenmektedir (1,5). Değişik çalışmalarda bu ilaçların serbest radikal oluşumunu azalttığı, beyin elektrik akımına olumlu etkileri olduğu, hatta mortaliteyi azalttığı vurgulanmaktadır (3,4). Tanı konulan bebeklerde tedavi yaklaşımlarında meydana gelen gelişmeler sağ kalımı artırmakla birlikte uzun vadede sekel oranlarının artması, aile ve tedavi sürecine katılan hekimleri mediko-legal açıdan karşı karşıya getirmektedir (5,11). Tanı ve tedavide stardizasyonu sağlamak amacıyla tedavi uygulama protokolleri belirlenmiştir. Türk Neonatoloji Derneği Hipotermi Tedavisi Endikasyonlarını (3);

- Gebelik yaşının ≥ 36 hafta ve bebeğin ≤ 6 saatten küçük olması,
- Kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan pH $\leq 7,00$ veya BE ≤ -16 mmol/L olması,
- Onuncu dakika APGAR skoru < 5 veya devam eden resüsitasyon ihtiyacı,
- Klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulguları olarak belirlenmiştir.

Bazı çalışmalar ise yukardaki bulgulara aEEG bulgularını da eklemektedir. Hipotermi tedavisi uygulayan bir merkez aEEG

kullanmalıdır, çünkü hem tanısal anlamda hem de takipte gereklidir.

pH veya BE değeri uygun olmayan bebeklere ek iki bulgu (APGAR skorunun düşük olması ve ensefalopati bulgusunun olması) pozitif olduğunda tedavi başlanmasını uygun gören araştırmacılar vardır (1-4,11).

Tanı kriterleri uyan ancak tedavi uygulanması uygun olmayan hastaların da ayrıca değerlendirilmesi önerilmektedir (3,5).

TARTIŞMA

Perinatal asfiksi, tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmekle birlikte birçok mediko-legal soruna da yol açmaktadır. Adli sürece yansıyan olguların değerlendirmesinde çoğunlukla doğum süreci ve doğum eylemi ile ilgili tıbbi uygulama hatası iddiaları ortaya atılmaktadır. Ancak uzun vadede çocuk sağlığı ve hastalıkları açısından da tanı, tedavi ve izlemde mediko-legal sorunlar ortaya çıktığı görülmektedir. Bu nedenle kadın doğum hekimi ve ebeler ile doğuma katılan çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı/yenidoğan uzmanı ve daha sonra gelişim takibini yapan çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının tüm aşamaları değerlendirmesi ve uygun tıbbi kayıtları oluşturması gerekmektedir.

Hipoksiye maruz kalan bebeklerde, genellikle doğum ile birlikte başlayan karmaşık süreç sağlıklı bebek beklentisi olan ebeveynler üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır. Olayın neden kaynaklandığını anlamak ya da maddi/manevi tazminat amacı ile gebelik takibini ve doğumu yaptıran kadın doğum hekimi, doğum eylemini bizzat üstlenen veya yardımcı olan ebe veya takip eden çocuk hekimi süreç içerisinde aileler tarafından değişik iddialar ile suçlanabilmektedir. Bu nedenle hem alanda çalışan ebe/hekimlerin hem de olay adli mercilere yansdıktan sonra görüşüne başvurulmuş tıbbi bilirkişinin bu konuda yeterli bilimsel ve mediko-legal birikime sahip olması gerekmektedir. Rutin değerlendirme sürecinde tarafımızca saptanan önemli noktalardan biri; aileye doğum eyleminin ya da doğum sonrası takibinin eksik, hatalı veya yanlış yapıldığını ifade eden ikinci bir hekimin bulunmasıdır. Bilimsel kanıtlara dayalı olmadan yapılan değerlendirmeler, çocuğu ile ilgili endişeler içerisinde bulunan ebeveynler ile hekimler arasında mediko-legal sorunlar yaşanmasına neden olmaktadır. Çocuğun takip sürecine devam edecek olan hekimlerin, yaşam kalitesini artıracak yolu göstererek, aileye yardımcı bir tavır sergilemesi, deontolojik bir yaklaşımın benimsemesi gerekmektedir. Mediko-legal değerlendirme yapan deneyimli bilirkişilerin objektif, bilimsel ve kanıta dayalı değerlendirmeler yapması var olan eksiklerin yanında tıbbi uygulama hatası olmadığı durumlarda da herhangi

bir eksiklik ya da ihmal durumu bulunmadığını bilimsel çerçevede açıklaması önem arz etmektedir. Tüm bunların yanında mediko-legal değerlendirme sürecinde rehber olması amacıyla yeni çalışmaların yapılarak kılavuzlar hazırlanmasına ve multidisipliner iş birliğine ihtiyaç vardır.

ETİK

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma derleme niteliğinde bir makale olduğu için etik kurul onayına ihtiyaç bulunmamakta olup Helsinki Bildirgesi'ne kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Danışman Değerlendirmesi: İç danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Y.S., T.T.C., Dizayn: N.Y.S., T.T.C., Veri Toplama veya İşleme: N.Y.S., T.T.C., Analiz veya Yorumlama: N.Y.S., T.T.C., Literatür Arama: N.Y.S., T.T.C., Yazan: N.Y.S., T.T.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed. Amsterdam: Elseiver; 2020.
2. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102(4):F346-F358.
3. Mehmet Satar TNDHİEÇG. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. Çocuk Sağlığı ve Hast Derg. 2008;51(3):123-129. https://www.cshd.org.tr/uploads/pdf_CSH_300.pdf
4. Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish neonatal society guideline on neonatal encephalopathy. Turk Pediatr Ars. 2018;53:32-44.
5. Yvonne W. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosisand-treatment-ofneonatal-encephalopathy>.
6. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği Doğum SalonYönetimi Rehberi 2016. Erişim adresi: <http://www.neonatology.org.tr/>
7. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Obstet Gynecol. 2014;123(4):896-901.
8. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. Obstet Gynecol Surv. 1977;32(5):295-297.
9. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy a review for the clinician. JAMA Pediatr. 2015;169(4):397-403.
10. Chau V, Poskitt KJ, Miller SP. Advanced neuroimaging techniques for the term newborn with encephalopathy. Pediatr Neurol. 2009;40(3):181-188.
11. Goswami IR, Whyte H, Wintermark P, Mohammad K, Shivananda S, Louis D, et al. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. J Perinatol. 2020;40(2):275-283.