



مقایسه جراحی سینوس پیلونیدال به روش ترمیم اولیه با فلپ پیشرفته و بهبودی ثانویه

چکیده

زمینه: سینوس پیلونیدال بیماری شایعی در قسمت ساکروکوکسیژیال است که بیشتر افراد جوان را گرفتار می‌کند و سبب ناتوانی و نیاز به استراحت در منزل و دوری از کار می‌شود. علیرغم اینکه درمان این مشکل به روش جراحی به یک قرن گذشته برمی‌گردد، هنوز درمان مطلوب کنترالرسی است و مطالعات اخیر رویکردهای جراحی متفاوتی را مطرح کرده است، به طوری که توافق کلی برای روش جراحی وجود ندارد. تنها توافق موجود در مورد آبنه سینوس پیلونیدال است که درمان آن انسیزیون و درناژ است.

روش کار: در این مطالعه آینده‌نگر که روی ۹۶ بیمار انجام گرفت، بیماران به دو گروه A که تحت جراحی و ترمیم اولیه قرار می‌گرفتند و گروه B که تحت جراحی و ترمیم ثانویه قرار می‌گرفتند، تقسیم شدند و بعد یک سال از جراحی پیگیری شدند. **یافته‌ها:** در بیماران گروه A، ترمیم اولیه با استفاده از فلپ موضعی و در بیماران گروه B، زخم به روش باز درمان گردید. در هیچیک از گروه‌ها عود رخ نداد. شواهد عفونت در ۹ بیمار از گروه A، و ۷ بیمار گروه B دیده شد که همگی به روش موضعی کنترل شدند. در ۷ بیمار باز شدن مختصر زخم رخ داد که به روش موضعی کنترل گردیدند.

نتیجه‌گیری: شاخص‌هایی نظیر طول مدت بهبودی کامل، راه رفتن بدون درد، نشستن بدون ناراحتی و زمان بازگشت به کار مورد استفاده قرار گرفتند که همگی در گروه A بهتر و سریع‌تر بودند.

واژگان کلیدی: سینوس پیلونیدال، ترمیم اولیه، فلپ پیشرفته، بهبودی ثانویه

دکتر پیوندی حسن ۱

دکتر میرهاشمی سیدهادی ۲*

دکتر مقدم خدیجه ۳

دکتر نیسان قلب محمد هادیزاده ۳

دکتر احمدی حسنعلی ۴

دکتر مافی امیرعلی ۴

- ۱- دانشیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۲- استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۳- متخصص جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۴- پزشک عمومی، پژوهشگر

* نشانی نویسنده مسؤل: تهران- کارگر جنوبی- خیابان مخصوص- بیمارستان لقمان حکیم- بخش جراحی عمومی

تلفن: ۰۲۱-۵۵۴۱۶۱۳۰

نشانی الکترونیکی:

sh.mirhashemi@gmail.com

مقدمه

سینوس پایلونیئال بیماری شایعی در ناحیه ساکروکوکسیژیال و یک بیماری شناخته شده است. ابتدا در سال ۱۸۳۳، Herbert Mayo سینوس حاوی مو را شرح داد، تا اینکه در سال ۱۸۸۰، Hodge واژه «پایلونیئال» را پیشنهاد داد. Pilus به معنی مو و nidus به معنی لانه. شیوع آن ۲۶ مورد در ۱۰۰۰۰۰ نفر بود که مردان را دو برابر زنان مبتلا می‌نمود. این بیماری در جوانان فعال در جامعه دیده می‌شود. در برخی مطالعات متوسط سن ابتلا ۲۱ سال در مردان و ۱۹ سال در زنان گزارش شده است. [۱-۴]

تظاهرات بالینی آن به صورت آبسه یا ترشح و درد مزمن و متناوب در ساکروکوکسیژیال است. ماهیت دردناک آن سبب ناتوانی بیمار و اختلال در فعالیت‌های معمول زندگی می‌شود.

عواملی نظیر باسن بزرگ همراه با شکاف عمیق بین باسن، سابقه خانوادگی مثبت، نشستن، مسافرت و رانندگی طولانی مدت، هیرسوتیسم، فولیکولیت، بیش وزنی و بهداشت نامناسب محل به عنوان علل سینوس پایلونیئال در نظر گرفته می‌شوند. برخی مقالات یک یا تعدادی از عوامل فوق را در تشکیل سینوس مؤثر می‌دانند: موی مجعد، شکاف عمیق بین باسن، سایش باسن، آسیب‌پذیری پوست محل ناشی از قرارگیری مو در اثر نیروی

کششی حین نشستن. [۵و۶] سینوس پایلونیئال هنوز هم بیماری مشکل‌ساز است. اگر چه تکنیک‌های جراحی متعددی معرفی شده‌اند، روشی مورد نیاز است تا ساده، بدون نیاز به بستری طولانی مدت، همراه با عود کم، حداقل درد و ناتوانی بعد عمل باشد. [۷-۱]

روش کار

این مطالعه، به صورت مقایسه‌ای، مداخله‌ای تصادفی شده و آینده‌نگر است که بیماران بزرگ‌تر از ۱۴ سال را که برای اولین بار با سینوس پایلونیئال یا عود آن مراجعه کرده‌اند را شامل می‌شود؛ مگر اینکه بیمار در گذشته تحت جراحی به روش ترمیم با فلپ قرار گرفته باشد. همچنین، بیماران با عفونت حاد و آبسه سینوس بعد از درناژ و حذف شواهد عفونت در مطالعه قرار گرفتند. ۹۶ بیمار در دو گروه A و B قرار گرفتند که اطلاعات دموگرافیک آنها در جدول ۱ نشان داده شده است. در گروه A ترمیم به روش اولیه و در گروه B کنترل زخم جراحی به روش باز و ترمیم ثانویه انجام گرفت.

پس از تراشیدن موهای منطقه بیمار در پوزیشن پرون و تحت بی‌حسی نخاعی قرار می‌گیرد. سپس، دو سمت باسن با چسب به لبه‌های تخت فیکس شده و چین بین باسن اکسپوز می‌شود. پس از شناسایی تمام دهانه‌ها، برش بیضی شکل با حداقل فاصله از دهانه‌ها داده می‌شود؛ تمامی مسیرهای سینوس بدون نیاز به تزریق رنگ

Table 1- Comparison of variables between two groups of studied patients

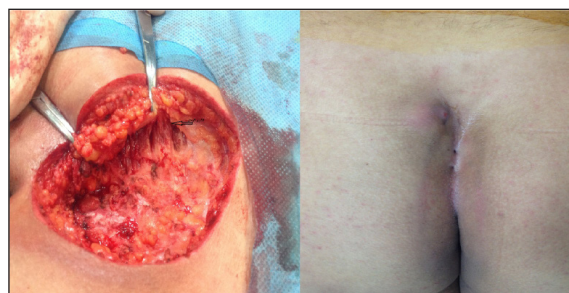
	Group A	Group B	P value
Gender	37 M , 11 F	36 M , 12 F	0.5
AB Administration	14	20	0.14
Prior recurrence	4	4	0.6
Complexity	18	18	0.58
Spinal side effect	9	12	0.31
Infection rate	9	7	0.39
mean time			
Duration	13.3±7.6	17.7±6.4	0.49
Operation time	41±6.6	20±4.3	<0.001
Complete healing	16±2.5	47±10	<0.001
Time to walk	3.5±0.7	12±2.9	<0.001
Time off of work	14±2.7	21±4.3	<0.001
Time to sitting w/o discomfort	6±1.1	25±4.3	<0.001



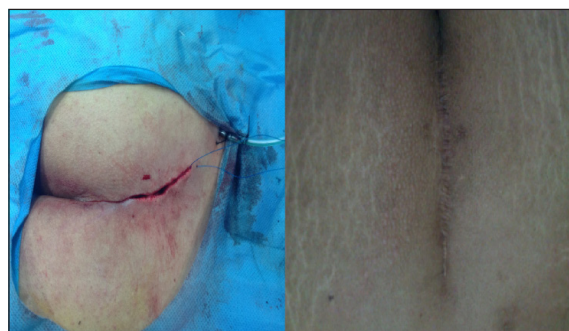
شماره‌های تصادفی و روش دوسویه کور، بیماران به گروه A، تحت ترمیم اولیه، و گروه B، تحت جراحی باز و بهبودی ثانویه تقسیم شدند. داده‌های دموگرافیک شامل جنس، سن، نوع و پیچیدگی بیماری (بیش از دو دهانه خارجی یا داشتن مسیر لترال به عنوان موارد پیچیده در نظر گرفته می‌شوند)، نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود ندارد (جدول ۱). به مدت یک سال پیگیری در دو گروه انجام شد و عود گزارش نگردید. افراد هر دو گروه تحت بی‌حسی نخاعی قرار گرفتند که تفاوت معنی‌داری در عوارض بعد عمل مشاهده نشد ($P\text{-value}=0.3$). هیچیک از بیماران عوارض مربوط به فاشیای ساکرال نداشتند. گزارشات بافت‌شناسی مورد غیرمعمول نظیر سرطان وجود نداشت. شایع‌ترین شکایت‌ها به صورت درد در ۹۰ بیمار و ترشح در ۶۰ بیمار بود. تعداد بیماران دریافت‌کننده آنتی‌بیوتیک در گروه A، ۱۴ مورد و در گروه B، ۲۰ مورد بود که تفاوت معنی‌داری نداشت ($P\text{-value} = 0.14$).

در هر گروه، ۴ بیمار به علت عود تحت جراحی قرار گرفتند که تفاوت معنی‌داری نداشت. در گروه A، متوسط زمان عمل ۴۱ دقیقه و در گروه B، ۲۰ دقیقه بود که تفاوت معنی‌داری داشت ($P\text{-value} = 0.0001$). در هر دو گروه میانگین مدت بستری ۲۲ ساعت بود که نشان‌دهنده تفاوت معنی‌داری نبود ($P\text{-value} = 0.08$). مدت زمان بهبودی در گروه A، ۱۶ روز و در گروه B، ۴۷ روز بود که از نظر آماری تفاوت مشاهده شده معنی‌دار بود ($P\text{-value} = 0.0001$). به طور متوسط مدت زمان بهبودی تا راه رفتن بدون درد و ناراحتی در گروه A، ۳.۵ روز و در گروه B، ۱۲ روز بود که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P\text{-value} = 0.0001$). به طور متوسط زمان نشستن بدون درد در گروه A، ۶ روز و در گروه B، ۲۵ روز بود که تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P\text{-value} = 0.0001$). تعداد موارد عفونت زخم در گروه A، ۹ مورد و در گروه B، ۷ مورد بود که تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌داد ($P\text{-value} = 0.39$)، و در تمام موارد به صورت موضعی و توصیه‌های لازم به بیمار کنترل شد. در گروه A، در ۹ مورد بازشدن زخم رخ داد که به روش موضعی کنترل گردید. در گروه A، متوسط زمان کشیدن درن ۶ روز و زمان لازم برای کشیدن بخیه‌ها ۱۶ روز بود.

(dye) براساس تجربه جراح به طور کامل برداشته می‌شود تا اینکه تمام بافت‌های ملتهب و فیبروزه خارج شده و به چربی سالم در فاشیای کلوتال برسیم. پس از هموستاز جراحی گروه B تکمیل شده و پانسمان انجام می‌گیرد. در گروه A هدف بستن نقص ناشی از برداشتن سینوس است؛ بدین منظور در ابتدا، به منظور اجتناب از کشش پوستی در محل بستن، فاشیای کلوتال دو طرف آزاد می‌شود (شکل ۱)، سپس به صورت جداگانه با نخ قابل جذب به فاشیای ساکرال بخیه می‌شوند. در این مرحله، هدف از بین بردن فضای مرده است. پس از آن، درن هموواک تعبیه و پوست با نایلون ۲ صفر بسته می‌شود (شکل ۲). پانسمان کامل انجام شده و بیماران در عصر روز عمل رژیم غذایی را شروع می‌کنند و روز فردای عمل با دستورات پس از جراحی مرخص می‌شوند. باید بهداشت منطقه رعایت شود و موهای آن زده شوند، و بیمار با درن هموواک مرخص می‌شود. ویزیت دوم طی هفته اول و سپس هفتگی به مدت سه هفته و سپس ماه سوم و ششم و سال بعد انجام می‌شود، در طی این مدت ممکن است به علت ترشح یا عود ویزیت‌های دیگری انجام گیرد.



شکل ۱



شکل ۲

یافته‌ها

از ۹۶ بیمار، ۲۳ نفر زن و ۷۳ نفر مرد بودند، که بین ۱۷ تا ۳۸ ساله بودند. میانگین سنی آنها ۲۸ سال بود. براساس جدول

بحث

جراحی انتخابی برای سینوس پاپیلونیدال هنوز مورد اختلاف نظر

است. اکسیژیون و بازگذاشتن زخم جهت بهبودی ثانویه روش‌های سنتی هستند و به علت مشکلاتی نظیر بهبودی تأخیری، نیاز به مداخلات متعدد تا زمان بسته شدن زخم، زمان زیاد تا بازگشت به کار، و راه رفتن و نشستن بدون درد، اثرات بارزی روی کیفیت زندگی بیمار دارد؛ بنابراین به نظر می‌رسد به روشی جایگزین نیاز باشد. از طرف دیگر، بستن اولیه به علت احتمال بیشتر عود و عفونت کمتر استفاده می‌شود. [۸-۱۲] بنابراین، همیشه یافتن روشی مناسب برای بستن اولیه مورد نظر بوده است، با توجه به اینکه روش پیچیده‌ای نبوده و از نظر آماری مدت زمان عمل و بستری را افزایش نمی‌دهد و نیاز به مراقبت بعد عمل پیچیده‌ای ندارد و اینکه از نظر آماری خطر عفونت و عود را افزایش نمی‌دهد. از طرفی اکثر بیماران جوان هستند، زود برگشتن به فعالیت‌های معمول مهم است و جنبه اقتصادی مهمی دارد. [۱۳-۱۴]

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که در روش ترمیم اولیه طول مدت بهبودی کامل به طور معناداری کمتر از روش ترمیم ثانویه می‌باشد. حاجی برای مطالعه‌ای را روی ۸۰ بیمار به مقایسه دو روش ترمیم اولیه و ترمیم ثانویه پرداخته و نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میانگین مدت دوری از کار و مدت بهبودی کامل در روش ترمیم اولیه به طور معنی‌داری کوتاه بود. [۱۵]

همچنین غفوری و همکاران در مطالعه مشابه روی ۸۰ بیمار نشان دادند که میانگین طول مدت دوری از کار و طول مدت بهبودی کامل در ترمیم اولیه به طور معناداری کمتر از روش ترمیم ثانویه است اما اختلاف معناداری در طول مدت بستری گزارش نشده است. [۱۶]

اکثر نویسندگان معتقدند که اکسیژیون کامل سینوس پیلونیدال و ترمیم اولیه با روش ساده ذکر شده نتایج خوبی در بهبودی، کاهش ناتوانی و بازگشت زودتر به کار بدون افزایش بارز در عود دارد و می‌تواند روش انتخابی در درمان سینوس پیلونیدال باشد. روش‌های پیچیده‌تر جراحی جهت موارد پیچیده‌تر عود در نظر گرفته می‌شوند. [۱۰-۱۴] بدون توجه به پیچیدگی روش جراحی، این روش‌ها از نظر تکنیکی دشوار می‌باشند. در برخی موارد، اسکارهای ایجاد شده از نظر زیبایی شناختی برای بیمار قابل پذیرش نیستند. بنابراین استفاده از این روش را محدود می‌کند. خطر عود در روش باز ۴٫۵٪ و در روش ترمیم اولیه ۱۱٫۷٪ است. اگر چه میزان عود در این مطالعه در روش باز ۲۰٪ بود و در روش ترمیم اولیه محاسبه نشد. براساس مطالعات متعدد علت عود بیشتر در بهبودی اولیه، تداوم و عدم حذف عواملی نظیر شکاف عمیق بین باسن می‌باشد. مزیت

اصلی ترمیم اولیه، برگشت زودتر به کار و فعالیت طبیعی می‌باشد. تصور عموم در کتاب‌های جراحی این است که در جراحی باز میزان عفونت کمتر است؛ و اینکه یکی از اثرات عفونت زودرس، عود است. در این مطالعه، هیچگونه تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه وجود نداشت. اما در هر دو گروه عفونت به روش موضعی بدون نیاز به مداخله جدی کنترل شد. اکثر عودها در طی یک سال اول بعد جراحی رخ داد. اکسیژیون کامل به عنوان اکسیژیون رادیکال در مقالات نامیده می‌شود، شامل حذف جزایر مادرزادی اپی‌تلیالی است که مسؤول این بیماری می‌باشند. فشار کششی روی باسن در منطقه مرطوب و بسته و عدم حذف کافی فضای مرده عوامل اصلی شکست درمان هستند. از نظر منطقی درن به منظور جلوگیری از باقی ماندن فضای مرده و تجمع مایع سرروزی خونابه‌ای تعبیه می‌شود. گسترش عفونت در زیر پوست منجر به تشکیل کانال‌های متعدد می‌شود. Adriano و همکاران ۱۰۳ بیمار با سینوس پیلونیدال و ترمیم اولیه را مطالعه کردند. در گروه اول از درن استفاده شد و در گروه دوم درن به کار نرفت. نتایج حاکی از بروز عوارض کوچک در گروه دوم بود و در گروه اول که درن استفاده شده بود، بهبودی سریع‌تر بود. [۸]

Milano Marco و همکاران اثرات درن در درمان جراحی سینوس پیلونیدال روی ۸۰۳ بیمار که تحت اکسیژیون سینوس پیلونیدال و ترمیم اولیه قرار گرفتند را مطالعه کردند. آنها بیماران را به دو گروه تقسیم کردند که در گروه اول درن تعبیه شد و در گروه دوم درن به کار گرفته نشد. هیچگونه تفاوت معنی‌دار آماری در زمان بازگشت به کار، زمان راه رفتن بدون درد و نشستن در توالی بدون درد مشاهده نشد. همچنین هیچگونه تفاوت بارزی در عفونت زخم و میزان عود وجود نداشت. در این مطالعه، هیچ یافته‌ای به نفع تعبیه درن وجود نداشت. [۱۷]

آنچه مشخص است، باید حذف کامل مسیره‌های داخل سینوس و فضای مرده انجام شود و عواملی نظیر از بین بردن موها و حذف اضافه وزن که از علل مهم عود هستند، در نظر گرفته شوند. مشکلاتی مانند شکاف عمیق بین باسن جراحان را بر آن داشت تا درصد روشی جهت حذف آن برآیند. این کار به صورت ایجاد برش جانبی و غیرقرینه برای مسیره‌های سینوس در خط وسط می‌باشند. برای انجام این کار، از پانسمان چین‌دار بین باسن تا زمان بهبودی و عدم باز شدن زخم استفاده می‌شود. استفاده از آن مشکلی برای بیمار ایجاد نمی‌کند و منطقه را خشک نگه می‌دارد. استفاده از بخیه‌های زیرجلدی جهت اجتناب از گیر افتادن مو در منطقه و



ناسالم بدون تزریق ماده رنگی، بر اساس تجربه جراح و بستن نقص خط وسط با استفاده از فلپ فاشیو کوتانه در تمامی بیماران حتی موارد عود و پیچیده، می‌تواند روش درمانی انتخابی باشد.

نتیجه‌گیری

شاخص‌هایی نظیر طول مدت بهبودی کامل، راه رفتن بدون درد، نشستن بدون ناراحتی و زمان بازگشت به کار مورد استفاده قرار گرفتند که همگی در گروه A بهتر و سریع‌تر بودند. نتایج کوتاه مدت و بلندمدت این مطالعه نشان داد که اکسیزیون سینوس پایلونیدال با حداقل برش، که شامل تمامی مسیرهای سینوس باشد و بدون تزریق رنگ و بر اساس تمایز بافت سالم و غیرسالم و سپس پوشاندن نقص ایجاد شده با فلپ فاشیو کوتانه درمانی مناسب و استاندارد برای سینوس پایلونیدال است که حتی در موارد سینوس پیچیده یا عود قبلی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری و مساعدت مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان لقمان حکیم، سپاسگزاری می‌نمایم.

تشکیل مسیر سینوسی جدید پیشنهاد می‌شود. [۸-۱۰] آزاد کردن جدارهای کوکسیژیو کوتانه که در تشکیل شکاف بین باسن نقش دارند و آزاد کردن فاشیای گلوئتال به حذف شکاف و کاهش نیروی کشش کمک می‌کنند. حداقل برش که باعث ایجاد کمترین نقص جلدی می‌شود روش استاندارد است که با اکسیزیون وسیع قابل مقایسه است. با استفاده از این روش، فضای مرده و مشکل در بستن نقص ایجاد شده به حداقل می‌رسد. درن همووک به خروج سرم و هماتوم که سبب عفونت و شکست در بهبودی و عود زودرس می‌شوند، کمک می‌کند. بهتر است درن تا زمانی که ترشح ۲۴ ساعته کمتر از ۲۰ سی‌سی داشته باشد، نگه داشته شود.

[۱۲-۱۴]

ما از متیلن‌بلو استفاده نکردیم چرا که محل سینوس را به درستی نشان نمی‌دهد. زیرا وجود کراتین و دبری در مجاری سبب جلوگیری از رسیدن متیلن‌بلو به قسمت‌های دیستال مجاری و تخمین کمتر از حد سینوس می‌شود. از طرف دیگر، تزریق با فشار سبب تخریب مجاری ضعیف‌تر و نشت ماده رنگی به بافت سالم و تخمین بیش از حد طبیعی می‌شود. بنابراین، ما به این نتیجه رسیدیم که شاید برش حداقل، شامل تمامی مجاری سینوس براساس شناسایی بافت سالم و

مراجع

- 1- KhatriV, Espinosa MH, Amin AK(1994) Management of recurrent pilonidal sinus by simple V-Y fasciocutaneous flap. Dis Colon Rectum 37:1232-1235.
- 2- SondenaaK, DiabR, Nevik I(2002).Influence of failure of pilonidal sinus .Combined prospective study and randomized controlled trial.Eur J Surg 168:614-618
- 3- Dalenback J, Magnusson, WedalN, etal. prospective follow up ambulatory plain midline excision of pilonidal sinus and primary suture under local anesthesia-efficient, sufficient, and persistent. Col-orectal Dis 2004;6:4
- 4- AkinciOF, CoskunA, UzukoyA. Simple and effective surgical treatment of pilonidal sinus. Asymetric excision and primary closure using suction drain and subcutidular skin closure. Dis Colon Rectum 2003;43:701-6
- 5- FatihAltintoprak, EusDikicier, Yusuf Arslan (2010).Comparison of the limberg flap with the V-Y flap technique in the treatment of pilonidal disease. Journal of the Korean Surgical Society 63-67
- 6- Hemmat maghsoudi, Nariman Nazemi, Ali Akbar Ghamari2010.Ambulatory treatment of chronic pilonidal sinus with lateral incision and primary suture Association medical ecanadienne 10:78-82
- 7- Sondenaa K, Andersen E, NevikI, Soreide JA. Patient characteristics and symptoms in chronic pilonidal sinus disease. Int J Colorectal Dis 1995;10:39-42
- 8- Adriano Tocchi, GianlucaMazzoni, MarcoBononi, et al(2008)Outcome of chronic pilonidal disease treatment after ambulatory plain midline excision

and primary suture. The American Journal of surgery 196:28-33

9- Deya M Marzouk, Ahmed A Abou-Zeid ,Anthony Ntoniou et al(2008). Sinus excision, release of coc-cycutaneous attachments and dermal-subcuticular closure(XRD procedure):a novel technique in flattening the natal cleft in pilonidal sinus treatment Ann R CollSurgEngl 90:371-376

10- ParagSahasrabudhe.NikhilPanse.Chandrasekhar-Waghmare.PankajWaykole(2012). V-Y Advancement Flap Technique in Resurfacing Postexcisional Defect in Cases with Pilonidal Sinus Disease-Study of 25 Cases Indian J Surg 74(5):364-370

11- McGuinness JG, Winter DC,O Connell PR. Vacuum-assisted closure of a complex pilonidal sinus. Dis Colon Rectum 2003;46:274-6

12- Hull TL, Wu J(2002) Pilonidal disease. SurgClin North AM 82:1169-1185

13- McCallumIJD, PeterMK,Bruce J(2008). Healing

by primary closure versus open healing after surgery for pilonidal sinus systemic review and mete-analysis BMJ 336:868-871

14- Karydakis GE(1992) Easy and successful treatment of pilonidal sinus after xplanation of its causative process ANZ J Surg 62:382-389

15- Haji Barati, B. And A. Ghafari, Surgical Management Of Pilonidal Sinus Patients By Primary And Secondary Repair Methods: A Comparative Study. Tehran University Medical Journal, 2010. 68(9).

16- Ghafouri, A., B.B. Haji, H. Mahmoodzadeh, Et Al., The Comparison Of The Results Of Pilonidal Sinus Surgery With Primary Closure Versus Open Method. 2011.

17- MilaneMarco, MusellaMario.Salvatore Giuseppe2011. Effectiveness of a drain in surgical treatment of sacrococcygeal pilonidal disease. Results of a randomized and controlled clinical trial on 803 consecutive ptients 26:1601-1607.

