

CASE REPORT

Fetus Papyraceous in a Diamniotic Monochorionic Twin Pregnancy: A Case Report

Mehrbanou Amirshahi¹,
Akram Sanagoo²,
Fereshteh Narouei³,
Fateme Mirshekari⁴,
Leyla Mirshekari⁵

¹ Midwifery Instructor, Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

² Associate Professor, Department of Nursing, Nursing Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, Iran

³ Nursing Instructor, Department of Nursing, School of Nursing and Midwifery, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

⁴ BSc in Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

⁵ Nursing Instructor, Department of Nursing, School of Nursing and Midwifery, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

(Received May 4, 2016 ; Accepted June 14, 2016)

Abstract

Fetus papyraceus is a rare condition that describes a mummified fetus during multiple pregnancies. In this condition one fetus dies in early pregnancy, while the other fetus/es continue to live. The cause is unknown, but it does not seem to be a coincidental event. It is believed to be the result of abnormal growth and development in early pregnancy. This study describes a case of fetus papyraceus that was diagnosed during labor.

In ultrasound examination of a pregnant woman (19 weeks and 4 days gestational age) she was found to be pregnant with twins. It reported one live fetus and one dead fetus. Delivery was performed in natural course at 38 weeks and 4 days gestational age in which a boy was born alive and apparently healthy (Apgar scores 9 and weighing 3000 grams), while the other was a dead fetus that seemed mummy weighing 800 grams.

Fetus papyraceus is rare and its early diagnosis is of great benefit in preventing severe complications. Full investigation of the fetus and placenta will help to determine effective factors in formation of fetus papyraceus.

Keywords: mummified fetus, twin pregnancy, fetal death

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(140): 226-232 (Persian).

گزارش یک مورد جنین پاپیروسی در بارداری دی آمنیون-مونوکوریون

مهربانو امیرشاهی^۱

اکرم ثناگو^۲

فرشته ناروئی^۳

فاطمه میرشکاری^۴

لیلا میرشکاری^۵

چکیده

جنین پاپیروسی حالت نادری است که یک جنین مومنیابی شده را در طی بارداری های چند قلویی توصیف می کند. به این نحو که یکی از قل ها در اوایل بارداری می میرد در حالی که قل یا قل های زنده دیگر به حیات خود ادامه می دهند. علت این مرگ ناشناخته است و به نظر می رسد بیش از آن که یک رخداد اتفاقی باشد از ناهنجاری های رشد و تکامل اوایل بارداری ناشی شود. هدف از مطالعه حاضر معرفی یک جنین پاپیروسی است که در طی لیبر تشخیص داده شده است. در بررسی سونو گرافی از مادر بارداری مشخص شد که وی با سن حاملگی ۱۹ هفته و ۴ روز، دوقلو باردار است. سونو گرافی یکی از قل ها را زنده و قل دیگر را فاقد حیات گزارش کرده بود. زایمان مادر به روش طبیعی و در سن حاملگی ۳۸ هفته و ۴ روز انجام شد که حاصل آن یک قل پسر، زنده و به ظاهر سالم با امتیاز آپگار ۹ و وزن ۳۰۰۰ گرم بود در حالی که قل دیگر که او نیز پسر بود، مرده بود و کاملاً مومنیابی به نظر می رسید و وزن ۸۰۰ گرم داشت. جنین پاپیروسی مورد نادری است که تشخیص به موقع آن برای پیشگیری از عوارض شدید، بسیار مهم است. بررسی کامل جنین و جفت به تعیین عوامل مؤثر در ایجاد جنین پاپیروسی کمک خواهد کرد.

واژه های کلیدی: جنین مومنیابی، حاملگی دوقلویی، مرگ جنینی

مقدمه

ندارد و حاملگی می تواند تا زمان ترم ادامه پیدا کند. هنگام وضع حمل، جنین مرده با جفت و پرده های آن به راحتی قابل شناسایی است و از آن جا که به علت دفع مایعات و از دست دادن بخش اعظم بافت نرم خود به میزان قابل توجهی ماسره، کوچک، خشک و مسطح شده است، جنین پاپیروسی یا کاغذی نامیده می شود. بسته به زمان وقوع مرگ جنین، ویژگی های مختلف تکاملی

جنین پاپیروسی (fetus papyraceus) که تخمین زده می شود شیوعی برابر ۱,۷ درصد در تولدهای زنده و یا یک در هر ۱۸۴ تا ۲۰۰ حاملگی دو قلویی داشته باشد^(۱). شرایط نادری است که به توصیف مرگ یک جنین مرده و مومنیابی شده در طی بارداری های چند قلویی می پردازد. این جنین به فاصله زیادی از هنگام ترم، می میرد و مرگ وی معمولاً اثرات ناخواسته فیزیکی بر مادر و قل زنده

E-mail: amirshahim@ymail.com

مولف مسئول: مهربانو امیرشاهی- زابل: خیابان فردوسی شرقی، جنب میراث فرهنگی، دانشکده پرستاری و مامایی زابل

۱. مری، گروه مامائی، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

۲. دانشیار، گروه پرستاری، مرکز تحقیقات پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گلستان، ایران

۳. مری، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

۴. کارشناس مامائی، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

۵. مری، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۲/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۲/۲۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۳/۲۵

نیست. گاهی نیز جنین پاپیروسی حین انجام سونوگرافی بارداری بنا به دلایل دیگر کشف می‌شود^(۶). در این مطالعه یک حاملگی دو قلویی دی آمنیون- مونوکوریون معرفی می‌شود که یکی از قل‌ها مرده و کاملاً مویایی شده متولد شد در حالی که قل دیگر زنده و به ظاهر سالم بود.

معرفی بیمار

مطالعه حاضر یک جنین پسر پاپیروسی و کاملاً مویایی شده را که در زمان زایمان تشخیص داده شد، گزارش می‌کند. مادر نوزاد در مورخه ۹۴/۹/۱۷ با شکایت دردهای زایمانی به یکی از مراکز تسهیلات زایمانی شهرستان زابل مراجعه کرد و پذیرش شد. مادر ۲۶ ساله، ایرانی، خانه دار، گرواید^۵، پارا ۴ و بدون سابقه سقط بود. مادر اولین روز آخرین قاعدگی را به یاد نداشت و لذا بر اساس تنها سونوگرافی که به همراه داشت، سن حاملگی وی ۳۸ هفته و ۴ روز محاسبه شد. مادر سابقه ۴ بار زایمان طبیعی داشت (فرزنдан قبلی او همگی سالم و همگی حاصل زایمان‌های تک قلوی بودند) و در طی بارداری مراقبت‌های معمول پرهناたال را دریافت کرده بود. آزمایشات دوران بارداری وی نیز طبیعی بودند. در شرح حال مادر مصرف سیگار، مواد مخدر یا الکل، یماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، هیپرتانسیون، تیروئید، بیماری‌های قلبی، ریوی و کلیوی، عفونت، مصرف دارو غیر از داروهای روئین بارداری (آهن و مکمل‌های ویتامینی) وجود نداشت. مادر با همسر نسبت خویشاوندی داشت و تاریخچه فامیلی وی و همسرش سابقه دوقلوزایی را نشان نمی‌داد و خود نیز حاصل زایمان دوقلویی نبود. آزمایشات سرولوزیک پرهناたال از نظر سیفیلیس، ایدز، هپاتیت B و سرخجه منفی بودند. گروه خونی مادر O مثبت بود. سونوگرافی مذکور سن حاملگی را ۱۹ هفتۀ و ۴ روز و نوع بارداری را دوقلویی اعلام کرده بود با این توصیف که یکی از قل‌ها مرده (IUFD) و قل دیگر زنده است. پرزانتاسیون قل‌ها نیز به ترتیب بربع و سفالیک ذکر شده بود. بنا به اظهار مادر، وی طبق توصیه پزشک بارداری را ادامه داده و در

مانند اندام‌ها ممکن است قابل تشخیص باشد^(۲). عوامل دخیل در ایجاد جنین‌های پاپیروسی نامشخص‌اند و به نظر می‌رسد ثانویه به ناهنجاری‌های رشد و تکامل اوایل بارداری نظیر ناهنجاری‌های عروقی و یا کاهش حجم مایع آمنیون باشد. در بازه زمانی پس از مرگ تا زمان زایمان، جنین مرده مسطح، نکروز، آتروفی و گاه مویایی می‌شود. تاکنون هیچ ارتباطی بین ایجاد جنین پاپیروسی با سن مادر و تعداد حاملگی‌ها یا زایمان‌ها یافتن شده است. نوع جفت در این نوع بارداری‌ها می‌تواند هم مونوکوریون و هم دیکوریون باشد^(۳). مکانیسم تشکیل جنین پاپیروسی عبارت است از فشردنگی جنین در حفره رحم که به موازات ادامه رشد قل زنده، قل مرده چروکیده‌تر و مسطح‌تر می‌شود. اندازه و شکل جنین پاپیروسی به زمان مرگ وی بستگی دارد. این نوع جنین هم در دوقلوهای مونوزیگوت و هم در دوقلوهای دیزیگوت مشاهده می‌شود اما گمان می‌رود که در دوقلوهای مونوزیگوت شایع‌تر باشد. ساختارهای آتروفی و فشرده شده جنینی شبیه دسیدوای زردنگ و نکروتیک به نظر می‌رسند که ممکن است در یک و یا دو ساک جنینی جداگانه وجود داشته باشد^(۴). زمان وقوع مرگ جنین پاپیروسی می‌تواند در تریمستر اول، دوم و یا سوم باشد اما معمولاً این رخداد در تریمستر دوم و گاه سوم اتفاق می‌افتد. مرگ در تریمستر اول، اثرات ناخواسته کمی بر مادر و قل دیگر بر جا می‌گذارد و قل زنده می‌تواند به تکامل طبیعی خود در کنار جنین پاپیروسی ادامه دهد. اما چنان‌چه مرگ در تریمستر دوم و یا سوم به وقوع بیرونی، با خطرات بیشتری برای مادر و قل دیگر همراه خواهد شد. تنها گزارشات اندکی ناهنجاری‌های مادرزادی را در قل‌های زنده گزارش کرده‌اند که برخی از آن‌ها عبارتند از آپلازی پوست، آترزی روده، گاستروشیزی، اندام‌های آمپوته شده، شکاف کام و قلب راست هیوپلاستیک^(۵). اگرچه سونوگرافی در تشخیص جنین پاپیروسی کمک کننده است اما همیشه این تشخیص به دلیل موقعیت آناتومیکی جنین و مشکلات فنی روش‌های تشخیصی، امکان‌پذیر



تصویر شماره ۳: نمایی دیگر از جنین پاپیروسی در کنار قل براذر زنده

این دو قلویی از نوع دی‌آمنیون و مونوکوریون بود. جفت و پرده‌های جنینی نیز در معاینه پس از زایمان به ظاهر سالم بودند اما به علت عدم موافقت خانواده، جنین و جفت به پاتولوژی ارسال نشدند. هدف از این مطالعه معرفی یک مورد نادر بوده است که تاکنون در این منطقه گزارش نشده است. مورد مطالعه حاضر جنین تابهنجاری از نوع جنین پاپیروسی بود که در زمان انجام یک زایمان دوقلویی، تشخیص داده شد. اولین بار Stoeckel بود که عنوان کرد میزان لفاح حاملگی‌های چندقلوی بیشتر از نرخ تولد آن هاست، از این رو مرگ جنین‌ها در طی بارداری‌های چندقلوی شایع است. از میان حاملگی‌های دوقلویی، ۳۰ درصد آن‌ها منتهی به تولد یک قل می‌شوند و در کمتر از ۱۰ درصد موارد همه قل‌ها از دست می‌روند.^(۷)

در مطالعه حاضر بررسی سونوگرافی از مادر باردار مشخص کرد که وی با سن حاملگی ۱۹ هفته و ۴ روز، دوقلو باردار است. سونوگرافی یکی از قل‌ها را زنده و قل دیگر را فاقد حیات (IUFD) intrauterine fetal death گزارش کرده بود. این جنین در مسیر ادامه بارداری به جای آن که مانند سندروم دوقلوهای ناپیدا جذب بدن مادر شود، تحت فشار داخل رحمی^(۸)، تبدیل به جنین پاپیروسی (مومیایی) شده بود. در مطالعات گزارش شده توسط Dahiya و همکاران و Matovelo و همکاران نیز تولد جنین‌های پاپیروسی طی بارداری‌های چندقلوی توصیف شده است^(۹، ۱۰). عوامل مؤثر در ایجاد جنین‌های پاپیروسی هنوز کاملاً شناخته نشده‌اند. تصور می‌شود که ممکن است نوع جفت (ولامتوس و یا مارژینال)،

این فاصله مراقبت‌های منظم پره ناتال را دریافت کرده بود. از آن‌جاکه نتایج معاینه واژینال مادر، قریب الوقوع بودن زمان زایمان را نشان می‌داد (دیلاتاسیون: ۹ cm؛ افاسمان: ۹۰ درصد، جایگاه: +1 و پرزانتاسیون: بریج) فرصتی برای اعزام مادر نبود و لذا مادر در مرکز ذکر شده زایمان طبیعی نمود. قل اول که پسر بود با پرزانتاسیون بریج و مرده به دنیا آمد در حالی که کاملاً خشک و موئایی به نظر می‌رسید و وزن ۸۰۰ گرم داشت. به فاصله اندکی از زایمان قل اول، قل دوم که او نیز پسر بود با پرزانتاسیون سفالیک متولد شد در حالی که زنده، به ظاهر سالم و کاملاً سر حال با امتیاز آنکار ۹ بود (تصاویر شماره ۱ تا ۴) که مشخصات رشد وی، عبارت بودند از وزن: ۳۰۰۰ گرم، قد: ۴۹ سانتی متر و دور سر: ۳۴ سانتی متر.



تصویر شماره ۱: جنین پاپیروسی



تصویر شماره ۲: جنین پاپیروسی



تصویر شماره ۳: جنین پاپیروسی در کنار قل زنده

هیچ یک از عوارض فوق در این بارداری اتفاق نیفتاده بود و با وجود این که قل پایپروسی اولین قل متولد شده بود اما در مسیر لیبر اختلالی ایجاد نکرد و زایمان به روش طبیعی انجام شد و نیز مادر خونریزی پس از زایمان نداشت. وزن بدو تولد قل مویایی شده ۸۰۰ گرم و وزن قل دیگر ۳۰۰۰ گرم بود. در دوقلوهای مونوکوریون خطر فلج مغزی در قل زنده، آپلازی کوتیس و برخی ناهنجاری‌های مادرزادی از جمله نواقص لوله عصبی، هیدروسفالی یا میکروسفالی، نکروز دوطرفه قشر کلیه و آترزی دستگاه گوارش بالا است(۱۷). در این مطالعه قل زنده به ظاهر سالم بود و قادر ناهنجاری‌های مادرزادی بود.

پیشنهاد می‌شود که پس از تشخیص زود هنگام جنین پایپروسی، مادر و جنین از نزدیک تحت درمان انتظاری (سونوگرافی سریال و بررسی وضعیت انعقاد خون) قرار گیرند(۲۰) اما از آنجا که بر اساس مطالعات وقوع کوآگولوپاتی در مادر نادر است، شمارش پلاکت و بررسی سطح فیبرینوژن قبل از زایمان ضروری به نظر می‌رسد. افراد مجبوب این زنان را با دوره‌های کوتاه مدت هپارین درمان کرده‌اند ولی بهبود خودبخودی هیوپیرینوژنی بدون درمان هم اتفاق می‌افتد(۲۱). در مطالعه حاضر با این که مادر توصیه به انجام سونوگرافی سریال و پایش وضعیت انعقادی خون شده بود اما وی به دلیل عدم تمکن مالی قبول نکرده و فقط به همان سونوگرافی اولیه اکتفا کرده بود که این خود یکی از محدودیت‌های مطالعه بود.

در این مطالعه انجام سونوگرافی در تریمستر دوم یک بارداری دوقلویی را تشخیص داد و مشخص کرد که یکی از قل‌ها زنده و دیگری IUFD است. نتیجه زایمان طبیعی در این مادر در سن حاملگی ۳۸ هفته و ۴ روز، تولد یک قل پسر سالم و یک قل پسر کاملاً مویایی شده بود. جنین پایپروسی یک مورد نادر است که تشخیص به موقع آنرا پیشگیری از عوارض شدید در مادر و قل زنده بسیار مهم است. سونوگرافی

ناهنجاری‌های مادرزادی یا کروموزومی و فلج مغزی از علل احتمالی باشند زیرا اغلب بیوپسی‌های انجام شده روی جفت و پوست جنین و نیز نمونه‌گیری از پرزهای کوریون، نشان دهنده دیپلولئیدی، تریپلولئیدی و تغییر کروموزوم‌های جنسی بوده است. در برخی مطالعات نیز وارد شدن ترومبا مادر و یا عفونت لیستریامونوسیتوژن در بارداری از دیگر علل احتمالی بر شمرده شده‌اند(۱۱-۱۳). در مطالعه حاضر نوع جفت طبیعی بود و هیچ گونه عامل خطری از قبیل عفونت و یا وارد شدن ترومبا مادر در طی بارداری شناسایی نشد. از طرفی به دلیل عدم موافقت خانواده، بیوپسی جفت و جنین هم انجام نشد که این خود یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر بود. در مطالعات Pieretti و همکاران و Ustüner و همکاران نیز به عدم شناسایی دقیق عوامل مؤثر در جنین پایپروسی اشاره شده است(۱۴،۱۵). تصور می‌شود که جنین‌های پایپروسی در قل‌های مونوزیگوت شایع‌تر از قل‌های دیزیگوت باشند(۴). در گزارش مطالعه حاضر بارداری دوقلویی از نوع مونوکوریون- دی آمنیون بود که با گفته بالا مبنی بر همراهی بیش‌تر جنین‌های پایپروسی در دوقلوهای مونوزیگوت مطابقت داشت. این هم خوانی در مطالعه Mazza و همکاران نیز وجود داشت(۱۶). نگرانی اصلی در بارداری‌های چندقولویی، مرگ یکی از قل‌ها و ایجاد پیامدهایی نظیر زایمان زودرس و عوارض نورولوژیک در جنین‌های زنده است که این عوارض در جفت‌های مونوکوریون شدیدتر از جفت‌های دی کوریون هستند(۱۷). این نگرانی در مورد جنین‌های مویایی شده نیز وجود دارد. به طور کلی ایجاد عوارض و مرگ و میر به سن حاملگی بستگی دارد. در تریمستر اول غالباً خونریزی واژینال یا کرامپ‌های رحمی اتفاق می‌افتد. تریمسترها دوم و سوم معمولاً با مواردی مانند لیبر زودرس و تولد نوزاد کم وزن، خونریزی شدید بعد از زایمان، سپسیس ناشی از احتباس جنین، دیستوژنی و به ندرت کوآگولوپاتی مصرفی همراه می‌شوند(۱۸). خوشبختانه با این که در مطالعه حاضر جفت از نوع مونوکوریون بود، با این حال

سپاسگزاری

بدینوسیله از خانواده محترم این نوزادان که در این مطالعه با ما همیاری داشتند و نیز بزرگوارانی که در راهنمایی و تدوین این مقاله همکاری نمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

می‌تواند در تشخیص جنین مومنایی شده کمک مفیدی باشد. معاینه کامل جفت و پرده‌ها به تشخیص ناهنجاری‌هایی که موجب جنین پاپروسوی شده است کمک خواهد کرد.

References

- Kristiansen MK, Joensen BS, Ekelund CK, Petersen OB, Sandager P. Perinatal outcome after first-trimester risk assessment in monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a population-based register study. BJOG 2015; 122(10): 1362-1369.
- Cunningham G, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe J, Hoffman BL, et al. Williams Obstetrics. 24th ed. USA: Mc Graw Hill; 2014.
- Ruchi S, Sonali G, Shikha S, Anuradha K. Foetus papyraceous in a monoamniotic monochorionic pregnancy: a case report. Australian Medical Journal (AMJ) 2010; 3(10): 678-681.
- Stevenson R. Human Malformations and Related Anomalies. 2nd ed. USA: Oxford University Press; 2006.
- Smita S, Nayan A, Amit B, Alka V. Fetus Papyraceus: a rare case report. Article Processing Charges 2015; 2(1): 28-31.
- Chaudhary R, Verma S, Dadhich S, Meena A, Sehra RN. Delayed diagnosis of fetus papyraceus with microcephaly of surviving co-twin. Indian Journal of Clinical Practice (IJCP) 2012; 22(3): 590-592.
- Landy HJ, Keith LG. The vanishing twin: a review. Hum Reprod Update 1998; 4(2): 177-183.
- Begum J. Foetus Papyraceous: A Case Report. Dinajpur Med Col J 2012; 5(1): 58-61.
- Dahiya P, Bains R. Conservative management of fetus papyraceus: a report of two cases. Oman Med J 2014; 29(2): 132-134.
- Matovelo D, Ndaboine E. Fetus papyraceus causing dystocia in a rural setting: a case report. J Med Case Rep 2015; 9: 178.
- McNamara HC, Kane SC, Craig JM, Short RV, Umstad MP. A review of the mechanisms and evidence for typical and atypical twinning. Am J Obstet Gynecol 2016; 214(2): 172-191.
- Al-Tawfiq JA. Listeria monocytogenes bacteremia in a twin pregnancy with differential outcome: fetus papyraceus and a full-term delivery. J Microbiol Immunol Infect 2008; 41(5): 433-436.
- Pharoah PO. Causal hypothesis for some congenital anomalies. Twin Res Hum. Twin Res Hum Genet 2005; 8(6): 543-550.
- Pieretti ML, Alcala R, Boggio P, Noguera Morel L, Librada M, Lunda PC, et al. Aplasia Cutis Congenital Associated with Fetus Papyraceus. Pediatr Dermatol 2015; 32(6): 858-856.
- Ustüner P, Dilek N, Saral Y, Ustüner I. Coexistence of aplasia cutis congenita, faun tail nevus and fetus papyraceus. J Dermatol Case Rep 2013; 7(3): 93-96.
- Mazza JM, Klein JF, Christopher K, Silverberg NB. Aplasia cutis congenita in a setting of fetus papyraceus associated with small fetal abdominal circumference and high

- alpha-fetoprotein and amniotic acetylcholinesterase. *Pediatr Dermatol* 2015; 32(1): 138-140.
17. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118(4): 928-940.
18. Benson C, Doubilet P. Prognosis of first-trimester twin pregnancies: Polychromotous logistic regression analysis. *Radiology* 1994; 192(3): 65-768.
19. Wadams S, Garrett-Cox R, Kitteringham L. Aplasia cutis in association with a triplet pregnancy and fetus papyraceus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(3): 206-210.
20. Rahbar N, Moazen S. A triplet pregnancy after tubal ligation. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2006; 16(54): 126-130.
21. Mitra AG, Chescheir NC, Cefalo RC, Tatum BS. Spontaneous resolution of hypofibrinogenemia in a triplet gestation associated with second trimester in utero death of two fetuses. *Am J Perinatol* 1993; 10(6): 448-449.
22. Hasbún J, Muñoz H, Von Mühlenbrock R, Pommer R, Faradella P, Yuri C. The successful prolongation of a twin preterm pregnancy complicated by a dead fetus and disseminated intravascular coagulation. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1992; 57(4): 293-296.