

ĐÁNH GIÁ MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ LIPOPROTEIN GẮN PHOSPHOLIPASE A₂ HUYẾT TƯƠNG VỚI TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH CẢNH Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN ĐANG LỌC MÀNG BỤNG LIÊN TỤC NGOẠI TRÚ

Trần Đức Minh¹, Hoàng Việt Thắng², Ngô Đình Châu¹, Hà Nguyễn Tường Vân¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ lipoprotein gắn phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) huyết tương với mức độ tổn thương động mạch cảnh ở bệnh nhân đang lọc màng bụng liên tục ngoại trú.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang gồm 40 bệnh nhân suy thận mạn đang lọc màng bụng liên tục ngoại trú tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 1/2014 đến tháng 7/2014.

Kết quả: Nồng độ LP – PLA₂ trung bình tăng cao ($369,72 \pm 104,04$ ng/ml) khi bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh $\geq 0,9$. Có mối tương quan nghịch khá chặt chẽ giữa nồng độ LP – PLA₂ huyết tương với mức lọc cầu thận: $r = -0,533$; $p < 0,001$. Có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ LP – PLA₂ huyết tương với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh: $r = 0,506$, $p < 0,01$. Nồng độ LP-PLA₂ khác biệt nhau giữa nhóm có mảng xơ vữa và nhóm không có mảng xơ vữa động mạch cảnh có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$.

Kết luận: LP-PLA₂ có giá trị trong đánh giá nguy cơ mắc bệnh mạch não, đặc biệt là nhồi máu não ở bệnh nhân suy thận mạn đang lọc màng bụng.

Từ khóa: lipoprotein gắn phospholipase A₂, bề dày lớp nội trung mạc, động mạch cảnh, mảng xơ vữa, lọc màng bụng liên tục ngoại trú.

ABSTRACT

ASSESSMENT CORRELATION BETWEEN LIPOPROTEIN ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A₂ PLASMA WITH THE LESIONS OF CAROTID ARTERIES IN OUT-PATIENTS WITH CONTINUOUS AMPULATORY PERITONEAL DIALYSIS

Tran Duc Minh¹, Hoang Viet Thang², Ngo Dinh Chau¹, Ha Nguyen Tuong Van¹

Objective: Evaluate the correlation between lipoprotein associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) levels in plasma with a degree of lesions carotid arteries in out-patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis

Subjects and methods: A cross- sectional descriptive study on 40 continuous ambulatory peritoneal

1. Bệnh viện Trung ương Huế.
2. Trường Đại học Y dược Huế

- Ngày nhận bài (received): 14/2/2016; Ngày phản biện (revised): 17/4/2016;
- Ngày đăng bài (accepted): 25/4/2016
- Người phản biện: Trần Thừa Nguyên
- Người phản hồi (Corresponding author): Trần Đức Minh
- Email: drminh1988@gmail.com; ĐT: 0932558030

dialysis patients due to chronic renal failure at Hue Central Hospital from 1/2014 to 7/2014.

Results: When intima-media thickness (IMT) of carotid artery ≥ 0.9 , the average concentration of LP - PLA2 increased (369.72 ± 104.04 ng / ml). There was a negative correlation between LP - PLA2 levels in plasma with glomerular filtration rate: $r = -0.533$; $p < 0.001$. There was a positive correlation between LP - PLA2 levels in plasma and IMT carotid artery: $r = 0.506$, $p < 0.01$. There was a significant difference about LP - PLA2 concentration between groups with and without atheromatous plaque carotid artery, $p < 0.01$.

Conclusion: LP-PLA2 plays an important role to manage the risks of cerebrovascular disease, especially cerebral infarction in out-patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Keywords: lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), intima-media thickness, carotid artery, atheromatous plaque, out-patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy thận mạn gây ra nhiều biến chứng, những biến chứng tim mạch ở bệnh nhân suy thận mạn chiếm tỷ lệ cao và là nguyên nhân tử vong chính (40%-60%) ở nhóm bệnh nhân suy thận mạn điều trị lọc máu ngoài cơ thể, nguy cơ của nhóm này cao hơn nhiều so với quần thể dân số bình thường. Việc đánh giá đúng các biến chứng về tim mạch có vai trò quan trọng trong điều trị và kéo dài cuộc sống của các bệnh nhân này. Trong các biến chứng này có các biến chứng về bệnh mạch máu não. [3], [4], [4], [6].

Nhiều nghiên cứu mới chỉ ra rằng, ngay cả khi không có các yếu tố nguy cơ có mặt, nồng độ lipoprotein gắn phospholipase A₂ (Lp - PLA2) trong máu cao thì nguy cơ bệnh mạch tim mạch và đột quỵ vẫn có thể cao hơn bình thường. Lp - PLA2 là chỉ điểm đặc hiệu cao cho tổn thương mạch máu mà nó không ảnh hưởng bởi nhiễm trùng thông thường và bệnh viêm khớp, có biến động sinh học thấp và đã được nhiều nghiên cứu chứng minh có liên quan đến xơ vữa mạch máu và có khả năng dự báo một cách độc lập nguy cơ bệnh tim mạch [2], [8], [10].

Về phương diện giải phẫu bệnh thì sự dày lên ở lớp nội trung mạc của hệ thống động mạch nói chung và động mạch cảnh (IMT ĐMCA) nói riêng là một hình thức tiến triển ở giai đoạn sớm của xơ vữa động mạch (XVDM). Từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ lipoprotein gắn

phospholipase A₂ (Lp-PLA2) huyết tương với mức độ tổn thương động mạch cảnh ở bệnh nhân đang lọc màng bụng liên tục ngoại trú.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 40 bệnh nhân suy thận mạn (STM) được điều trị lọc màng bụng liên tục ngoại trú (LMBLTNT) tại Khoa Nội Thận- Cơ xương khớp Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 1/2014 đến tháng 7/2014 thỏa mãn điều kiện:

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu.
- Không phân biệt giới tính.
- Đang lọc máu chu kỳ bằng LMBLTNT và được theo dõi tại Khoa Nội Thận-Cơ xương khớp Bệnh viện Trung ương Huế.
- Hiện tại không dùng các thuốc hạ lipid máu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang.

Những bệnh nhân hội đủ các tiêu chuẩn ở phần trên sau khi sàng lọc phù hợp với mẫu nghiên cứu, được mời tham gia vào nghiên cứu.

Bệnh nhân được hỏi tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng và cận lâm sàng. Sau đó ghi nhận số liệu vào phiếu điều tra cho từng cá nhân.

Xử lý số liệu: phần mềm SPSS 16.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 40 BN STM đang LMBLTNT tại Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi nhận thấy:

Bệnh viện Trung ương Huế

3.1. Đặc điểm ĐMCa ở bệnh nhân đang LMBLTNT

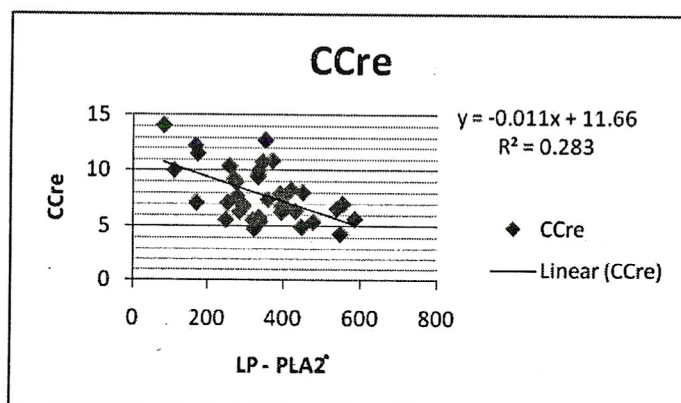
Bảng 3.1: Kết quả IMT ĐMCa ở BN đang LMBLTNT

MLCT	IMT (mm)				
LMBLTNT	$\geq 0,9$		$< 0,9$		$\bar{X} \pm SD$
	n	%	n	%	
	29	72,5	11	27,5	$1,22 \pm 0,44$
$r = -0,314; p < 0,05.$					

3.2. Tương quan giữa Lp – PLA2 với MLCT ở BN đang LMBLTNT

Bảng 3.2: Tương quan giữa LP – PLA2 với MLCT ở BN đang LMBLTNT:

MLCT		LP – PLA2 (ng/ml)		
		> 200	≤ 200	$\bar{X} \pm SD$
LMBLTNT	n	35	5	342,46 ± 114,47
	%	87,5	12,5	
r = - 0,533; p < 0,001				



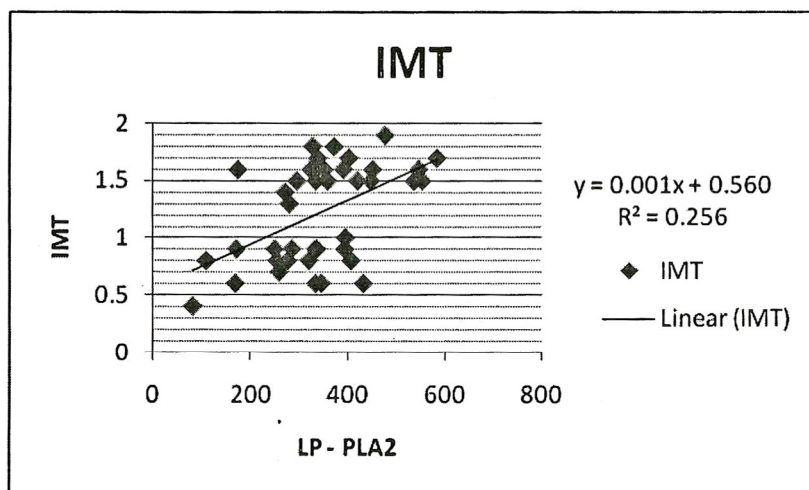
Biểu đồ 3.1: Tương quan giữa Lp – PLA2 với MLCT

3.3. Tương quan giữa Lp – PLA2 với IMT ĐMCa

Bảng 3.3: Kết quả tương quan giữa Lp – PLA2 với IMT ĐMCa:

IMT (mm)		LP – PLA2 (ng/ml)		
		> 200	≤ 200	$\bar{X} \pm SD$
≥ 0,9	n	27	2	369,72 ± 104,04
	%	93,1	6,9	
< 0,9	n	8	3	270,58 ± 113,82
	%	72,7	27,3	
p				< 0,05
r=0,506; p < 0,01				

Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ lipoprotein...



Biểu đồ 3.2: Tương quan IMT ĐMCa với Lp – PLA2

3.4. Tương quan giữa LP-PLA2 với mảng xơ vữa ĐMCa

Bảng 3.4: Tương quan giữa LP-PLA2 với mảng xơ vữa ĐMCa:

		Mảng xơ vữa				p
		Có		Không		
		n	%	n	%	
LP-PLA2	> 200	19	95	16	80	< 0,01
	≤ 200	1	5	4	20	
	$\bar{X} \pm SD$	400,65 ± 102,67		284,26 ± 96,06		

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm ĐMCa ở BN đang LMBLTNT:

Trong nghiên cứu của chúng tôi: IMT ≥ 0,9 mm chiếm tỷ lệ 72,5%, lớn hơn so với nhóm có IMT < 0,9 (27,5%). IMT TB là 1,22 ± 0,44mm. Tương quan giữa MLCT với IMT là tương quan nghịch trung bình với $r = -0,314$; $p < 0,05$. BN STM có mảng xơ vữa chiếm tỷ lệ 50%, không có mảng xơ vữa 50%.

Nghiên cứu của Phạm Thị Minh Thiên: IMT ≥ 0,9 mm chiếm tỷ lệ 41,8%, IMT < 0,9 mm chiếm tỷ lệ 58,2 %. Khi IMT ≥ 0,9 mm, STM gđ 5 chiếm tỷ lệ cao nhất 43,5 %. IMT ĐMCa TB = 0,912 ± 0,20 mm, STM gđ 4, 5 có IMT TB 0,96 ± 0,21 mm cao hơn so với STM gđ 2, 3 (IMT TB 0,86 ± 0,18 mm). IMT của ĐMCa khác biệt nhau giữa các nhóm STM không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. IMT ĐMCa có mối tương quan thuận với

Creatinin, HA, CT: $r = 0,334$ ($p < 0,05$), $r = 0,4282$ ($p < 0,01$), $r = 0,233$ ($p < 0,001$). BN STM có mảng xơ vữa chiếm tỷ lệ 45,5%, không có mảng xơ vữa 54,5 % [7].

Trong nghiên cứu của Đặng Thị Việt Hà và Phạm Thắng, nghiên cứu trên 203 bệnh nhân STM được điều trị bảo tồn, 58 BN chạy TNTCK và 66 người khỏe mạnh. IMT ĐMCa nhóm BN STM được điều trị bảo tồn và TNTCK cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng với ($0,835 \pm 0,110$ và $0,893 \pm 0,213$ so với $0,713 \pm 0,092$ mm; $p < 0,001$). Số BN trong nhóm STM điều trị bảo tồn và TNTCK có mảng XV cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng có ý nghĩa với $p < 0,01$. Tỷ lệ BN có mảng XV trong nhóm STM điều trị bảo tồn là 44,82% và trong nhóm TNTCK là 53,44% [1].

Trong nghiên cứu của Leskinen Y có mảng XV trên BN trước lọc chiếm tỷ lệ cao 64%, $p < 0,001$. Mảng XV trung bình STM trước lọc $3,3 \pm 4,3$ mm,

$p < 0,001$, không có sự khác biệt giữa IMT ĐMCa giữa các nhóm STM [14].

Nghiên cứu của Shoji: IMT ĐMCa TB trước TNTCK là $0,889 \pm 0,035$ mm; $p < 0,001$, lớn hơn so với nhóm có sức khỏe bình thường $0,685 \pm 0,01$ mm, nhóm TNTCK $0,868 \pm 0,019$ mm, không khác so với nhóm trước lọc $p = 0,821$ [12].

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Đặng Thị Việt Hà và Phạm Thắng, Leskinen và Shoji, và có hơi khác về tỷ lệ tăng IMT so với nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Minh Thiên (72,5% so với 41,8%), nguyên nhân có thể là do nhóm đối tượng của chúng tôi đều ở gđ 5 trong khi của tác giả là STM ở nhiều gđ khác nhau. Nhìn chung trong các nghiên cứu đều có tăng tỷ lệ tăng IMT và tăng bề dày của IMT ở BN STM.

4.2. Tương quan giữa LP – PLA2 với MLCT

Nghiên cứu của chúng tôi: LP-PLA2 tăng (> 200 ng/ml) chiếm tỷ lệ 87,5 % cao hơn nhiều so với LP-PLA2 ≤ 200 ng/ml chiếm 12,5%. Tương quan giữa LP – PLA2 với MLCT là tương quan nghịch trung bình với $r = -0,533$; $p < 0,001$. Nồng độ LP – PLA2 TB ở BN STM $342,46 \pm 114,47$ ng/ml, tăng hơn so với nồng độ LP – PLA2 ở người bình thường (≤ 200 ng/ml).

Nghiên cứu của Phạm Thị Minh Thiên: tỷ lệ LP – PLA2 tăng (> 200 ng/ml) chiếm tỷ lệ cao 56,4 %, tỷ lệ LP – PLA2 bình thường (≤ 200 ng/ml) chiếm 43,6 %. Mức độ ST càng tăng thì LP – PLA2 > 200 ng/ml chiếm tỷ lệ càng cao, STM gđ 4, 5 có LP – PLA2 tăng > 200 ng/ml chiếm tỷ lệ cao hơn STM gđ 2, 3 (29,0%; 38,7% so với 6,5%; 25,8%). STM gđ cuối có LP – PLA2 > 200 ng/ml chiếm tỷ lệ cao nhất 38,7%. Nồng độ LP – PLA2 TB ở BN STM $222,1 \pm 103,6$ ng/ml, tăng hơn so với nồng độ LP – PLA2 ở người bình thường (≤ 200 ng/ml). STM gđ 4, 5 có LP-PLA2 TB $280,28 \pm 105,99$ ng/ml cao hơn nhiều so với STM gđ 2, 3 ($161,75 \pm 56,49$ ng/ml), nồng độ LP – PLA2 khác biệt nhau giữa các nhóm STM có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$. Có mối tương quan nghịch chặt chẽ giữa nồng độ LP – PLA2 và MLCT $r = -0,6183$; $p < 0,001$ [7].

Trong nghiên cứu Marcin Barylski, nồng độ LP – PLA2 cao hơn ở BN STM so với người khỏe mạnh, còn nghiên cứu của Emmanouil S, khi nồng độ Creatinin

trung bình tăng dần thì nồng độ LP – PLA2 tăng dần (Creatinin < 97 và > 106 umol/l với LP – PLA2 = 245 ± 91 và 263 ± 114 ng/ml [9], [13].

Trong nghiên cứu của Zang Zu-Long và Wang Yun Quian, nồng độ LP – PLA2 tương quan với mức độ ST, ở BN chưa lọc máu có sự tăng nhẹ LP – PLA2 ($204,73 \pm 53,95$ ng/ml, LP – PLA2 cao ở BN STM lọc máu $232,16 \pm 59,36$ ng/ml; $p < 0,01$). LP – PLA2 tăng với sự tiến triển của rối loạn chức năng thận. Có tương quan nghịch trung bình với MLCT ($r = -0,567$; $p < 0,01$) [11].

Nhìn chung nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự nghiên cứu của các tác giả khác là: BN STM có LP-PLA2 tăng chiếm tỷ lệ cao hơn, nồng độ LP-PLA2 tăng cao ở BN STM, và tương quan giữa nồng độ LP-PLA2 với MLCT là tương quan nghịch. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì tỷ lệ tăng LP-PLA2 và nồng độ LP-PLA2 TB cao hơn các nghiên cứu khác vì nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là toàn gđ 5 của phân độ STM.

4.3. Tương quan giữa LP – PLA2 với ĐMCa

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ dày IMT ĐMCa TB $1,22 \pm 0,44$ mm. IMT $\geq 0,9$: LP – PLA2 > 200 ng/ml chiếm tỷ lệ 93,1%, trong khi LP – PLA2 ≤ 200 ng/ml chỉ chiếm 6,9%, LP – PLA2 TB $369,72 \pm 104,04$ ng/ml cao hơn khi IMT $< 0,9$: LP – PLA2 TB $270,58 \pm 113,82$ ng/ml. Nồng độ LP-PLA2 khác biệt nhau giữa các mức của IMT ĐMCa có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. IMT ĐMCa có mối tương quan thuận trung bình với LP – PLA2 ($r = 0,506$) với $p < 0,01$. BN có mảng XV ĐMCa có nồng độ LP – PLA2 ($400,65 \pm 102,67$ ng/ml) cao hơn đáng kể so với BN không có mảng XV ĐMCa ($284,26 \pm 96,06$ ng/ml), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$.

Nghiên cứu của Phạm Thị Minh Thiên: IMT ĐMCa TB $0,912 \pm 0,2$ mm. IMT $\geq 0,9$ có LP – PLA2 > 200 ng/ml chiếm tỷ lệ 78,3%, LP – PLA2 TB = $280,7 \pm 102,06$ ng/ml cao hơn khi IMT $< 0,9$ (40,6%, $179,97 \pm 83,18$ ng/ml, $p < 0,01$). IMT ĐMCa có mối tương quan thuận với LP – PLA2: $r = 0,6733$, $p < 0,001$. BN có mảng xơ vữa ĐMCa có nồng độ LP – PLA2 ($287,07 \pm 98,5$) cao hơn so với BN không có mảng XV ĐMCa ($167,95 \pm 72,6$ ng/ml). Có mối tương quan thuận trung bình giữa xơ vữa ĐMCa với LP – PLA2 ($r = 0,4246$, $p < 0,05$) [7].

Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ lipoprotein...

Trong nghiên cứu của Zhang Zu-Long, BN có mảng xơ vữa có nồng độ LP – PLA2 ($281,33 \pm 39,72$ mg / l) cao hơn đáng kể so với BN không có mảng xơ vữa ĐMCa ($188,46 \pm 35,02$ mg / l; $P < 0,01$), có sự liên quan chặt chẽ giữa LP – PLA2 và IMT ĐMCa ($r = 0,735$; $P < 0,01$) trong các BN STM. Kết quả cho thấy xơ vữa ĐMCa có liên quan với tăng LP – PLA2 huyết tương trong BN STM. Nồng độ LP – PLA2 huyết tương có thể tham gia vào sự xuất hiện và phát triển của xơ vữa ĐMCa trong BN STM [11].

V. KẾT LUẬN

Qua các kết quả nghiên cứu về nồng độ LP – PLA2 ở 40 BN STM đang LMBLTNT, điều trị tại

Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 1/2014 đến tháng 7/2014, chúng tôi có một số kết luận sau:

- Nồng độ LP – PLA2 trung bình tăng cao khi IMT ĐMCa $\geq 0,9$ ($369,72 \pm 104,04$ ng/ml)

- Tương quan giữa nồng độ LP – PLA2 huyết tương với mức lọc cầu thận là tương quan nghịch khá chặt ($r = - 0,533$; $p < 0,001$).

- Tương quan giữa nồng độ LP – PLA2 huyết tương với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh là tương quan thuận khá chặt: $r = 0,506$, $p < 0,01$.

- Nồng độ LP-PLA2 khác biệt nhau giữa nhóm có mảng xơ vữa và nhóm không có mảng xơ vữa động mạch cảnh có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Thị Việt Hà, Phạm Thắng (2011), Nghiên cứu tổn thương xơ vữa động mạch cảnh ở bệnh nhân suy thận mạn tính, *Tạp chí Y học thực hành*, 751(2), tr.119-123.
2. Đồng Ngọc Khanh (2009), Lp-PLA2 trong dự báo nguy cơ bệnh mạch vành và đột quỵ, *Kỷ yếu Hội nghị Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Sài Gòn*, tr.1-5.
3. Hà Hoàng Kiệm (2010), “Cơ chế tiến triển của suy thận mạn”, *Thận học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, tr.750-779.
4. Hoàng Viết Thắng (2002), *Lọc màng bụng trong điều trị suy thận mạn*, Tổng hội y học Việt Nam, tr 118-124.
5. Nguyễn Văn Tân, Lê Đức Thắng (2010), “Các biểu hiện tim mạch ở bệnh nhân suy thận mạn lớn tuổi chưa lọc máu chu kỳ”, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 14(1), tr.1859-17.
6. Võ Tam (2012), “Suy thận mạn”, *Giáo trình nội khoa sau đại học bệnh thận – tiết niệu*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 298 – 317.
7. Phạm Thị Minh Thiên (2013), *Nghiên cứu nồng độ Lp-PLA2 huyết tương trên bệnh nhân bệnh thận mạn điều trị bảo tồn tại Bệnh viện Trung ương Huế*, Luận văn thạc sỹ Y học, tr 35 – 71.
8. AHA (2012), “Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Cardiovascular Risk State of the Evidence and Future Directions”, *Journal of the American Heart Association*, 26(1), pp.5-6.
9. Marcin Barylski, Maciej Banach, Dimitri P. Mikhailidis, et al (2008), “Decreased kidney function as a risk factor for cardiovascular events in subjects with metabolic syndrome – a pilot study”, *Arch Med Sci*, (4), pp.417–423.
10. Marshall A Corson (2008), “Review of the Evidence for the Clinical Utility of Lipoprotein - Associated Phospholipase A2 as a Cardiovascular Risk Marker”, *Am J Cardiol*, pp.41 -50.
11. Zang Zu Long (2012), “Role Lp – PLA2 on Atherosclerosis in Patients with Chronic Renal Failure”, *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, pp.2011-02.
12. Shoji T, Emoto M (2002), “Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure”, *Kidney Int*, 61(6), pp.2187-92.
13. Emmanouil S Brilakis1, Joseph P. McConnell, Ryan J. Lennon, et al(2005), “Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up”, *European Heart Journal* 26, pp.137–144.
14. Leskinen Y, Lehtimäki T, Loimaala A, et al (2003), “Carotid atherosclerosis in chronic renal failure-the central role of increased plaque burden”, *Atherosclerosis*, 171(2), pp.295-302.