

تأثیر گچ‌گیری مکرر توأم با تزریق سم بوتولینیوم نوع A بر اسپاستی سیتی عضلات همسترینگ و کاف کودکان فلچ مغزی

حمید دالوند^{۱*}، لیلا دهقان^۱، آوات فیضی^۲، سوزان امیرسالاری^۲، سیدعلی حسینی^۲، علیرضا شمس الدینی^{۲,۳}

خلاصه

مقدمه: این مطالعه با هدف تأثیر گچ‌گیری مکرر توأم با تزریق سم بوتولینیوم نوع A بر اسپاستی سیتی عضلات همسترینگ و کاف کودکان فلچ مغزی انجام گرفت.

روش: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی با گروههای موازی به شکل پیش و پس مداخله و دو سویه کور انجام شد. جامعه هدف، کودکان ۲-۸ ساله مبتلا به فلچ مغزی همی پلزی و دایپلزی در شهر تهران بودند. از میان کودکان مراجعه کننده به مؤسسه توانبخشی ولیعصر (عج)، ۲۵ نفر که شرایط ورود به مطالعه را داشتند با در نظر گرفتن شرایط همگنی (سن، سیستم طبقه‌بندی عملکرد حرکتی درشت و نوع اختلال) به صورت ساده و هدفمند انتخاب و به روش تصادفی ساده به دو گروه ۱۳ و ۱۲ نفره تقسیم شده و به ترتیب تحت تزریق سم بوتولینیوم نوع A به تنها یک و سه بوتولینیوم نوع A همراه با گچ‌گیری مکرر قرار گرفتند. ابزارهای کلینیکی، شامل سیستم طبقه‌بندی عملکرد حرکتی درشت و مقیاس اصلاح شده آشورث می‌شد که قبل و ۳، ۶، ۱۲ ماه بعد از تزریق مورد استفاده قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون‌های آماری رتبه‌های علامت دار ویلکاکسون و من – ویتنی انجام شد.

یافته‌ها: مقایسه بین دو گروه از نظر میزان اسپاستی سیتی زانوی راست و چپ در مقاطع یک ماه، سه ماه، شش ماه و دوازده ماه بعد نسبت به قبل از مداخله تفاوت معنی‌داری نشان نداد. در مقایسه بین دو گروه از نظر میزان اسپاستی سیتی مچ پای راست و چپ در مقاطع زمانی یک ماه و سه ماه تفاوت معنی‌داری نسبت به قبل از مداخله دیده نشد ولی در بازه‌های زمانی شش ماه و دوازده ماه تفاوت معنی‌دار مشاهده گردید ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ترکیب تزریق سم بوتولینیوم نوع A و گچ‌گیری مکرر مچ پا، یکی از رویکردهای مناسب در کاهش اسپاستی سیتی عضلات کاف کودکان فلچ مغزی باشد که برای مدت بیش از ۶ ماه می‌تواند کاهش تون عضلات را حفظ کند.

واژه‌های کلیدی: فلچ مغزی، سم بوتولینیوم نوع A، اسپاستی سیتی عضلاتی، گچ‌گیری

۱- دانشجوی دکتری کاردemanی، گروه آموزشی کاردemanی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی اعصاب اطفال-۳- استادیار، گروه آموزشی آمار زیستی و ایدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۴- دانشیار اعصاب اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...، تهران ۵- استادیار، گروه آموزشی کاردemanی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی ۶- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... ۷- مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... .

*نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: ldehghan@tums.ac.ir

مقدمه

مدخلات درمانی، افزایش دامنه حرکتی غیرفعال (passive)، کاهش اسپاستی سیتی و بهبود پارامترهای راه رفتن مشاهده شده است (۱۵-۱۷).

به نظر می‌رسد تزریق سم بوتولینیوم نوع A در عضلات همسترینگ و کاف به همراه گچ‌گیری مکرر مج پا می‌تواند، به عنوان گزینه‌ای برای کاهش اسپاستی سیتی، افزایش و بهبود اثرات عملکردی، کوتاه کردن روند درمان، استفاده از زمان طلایی نوروپلاستی سیتی مغز، کاهش هزینه‌های درمانی و امیدوار کردن والدین به نتیجه مؤثرتر درمان، مطرح شود. در دستورالعمل‌های استفاده از سم بوتولینیوم نوع A برای درمان اسپاستی سیتی عنوان شده که این درمان بایستی در ترکیب با برنامه‌های توانبخشی مورد استفاده قرار گیرد (۱۸، ۱۹) ولی تاکنون مطالعه‌ای که به صورت یک پروتکل مشخص، از سم بوتولینیوم نوع A همراه با گچ‌گیری مکرر مج پا، به همراه اسپلینت و تمرينات منظم کار درمانی انجام شده باشد و مقاطع زمانی یک ماه، سه ماه، شش ماه، و یک سال بعد از مداخله نسبت به قبل از مداخله مقایسه شده باشند، انجام نشده است. لذا مطالعه حاضر، با هدف تأثیر گچ‌گیری مکرر توأم با تزریق سم بوتولینیوم نوع A بر اسپاستی سیتی عضلات همسترینگ و کاف کودکان فلج مغزی انجام گرفت.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی گروه‌های موازی (گروه‌های آزمایش و کنترل استاندارد) به شکل پیش و پس مداخله و دو سویه کور بود. جامعه هدف کودکان فلج مغزی ۲-۸ ساله (همی‌پلژیک و دایپلژیک) شهر تهران بود. در جامعه مورد مطالعه یعنی کودکان مراجعه کننده به مؤسسه توانبخشی ولی‌عصر (عج) از بین ۹۶ کودک فلح مغزی مراجعه کننده به بخش سرپایی، ۳۲ کودک اسپاستیک همی‌پلژیک و دای‌پلژیک توسط فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان، برای تزریق سم

اسپاستی سیتی یک پدیده حسی - حرکتی است که در پاسخ به درونداد حسی ایجاد شده و با انتگراسیون سیستم عصبی حرکتی در ارتباط است. این پدیده شایع‌ترین تظاهرات تغییرات عصبی، در موارد فلج مغزی است که در اثر ضایعه در هر نقطه از مسیر کورتیکوس‌پانیال، ضایعه قشر مغز، عقده‌های قاعده‌ای، تالاموس، ساقه مغز، مخچه، ماده سفید مرکزی یا نخاع بوجود می‌آید و نه تنها روی عملکرد عضله و تاندون بلکه روی عصب، استخوان، و ضعیت نشستن، راه رفتن و فعالیت‌های روزمره زندگی نیز تأثیر می‌گذارد (۱).

راه رفتن قیچی وار و اکوائینوس (Equinus) از جمله شایع‌ترین تظاهرات اختلال حرکتی در کودکان فلج مغزی اسپاستیک (۲) و مهم‌ترین دلیل برای انجام مدخلات درمانی در این کودکان می‌باشد (۳). اکوائینوس همراه با اسپاستی سیتی در عضلات کاف و عدم تعادل بین عمل عضلات گاسترو-کنیوس و سولئوس با عضلات جلوی ساق پا (پره‌تی‌یا) می‌باشد (۳). یکی از مدخلات درمانی برای کاهش اسپاستی سیتی، روش گچ‌گیری مکرر است که در یک بررسی سیستماتیک تأثیر این روش در افزایش دامنه حرکتی غیرفعال مج پا در جهت دورسی فلکشن به اثبات رسیده است (۴). همچنین در تحقیقات متعدد دیگری اثرات گچ‌گیری مکرر در کاهش اسپاستی سیتی و افزایش استفاده قرار گرفته است (۵-۷). روش دیگر برای کاهش اسپاستی سیتی، تزریق سم بوتولینیم نوع A است که به‌طور وسیعی در کودکان فلح مغزی اسپاستیک از سال ۱۹۹۳ تاکنون مورد استفاده قرار گرفته است (۸-۱۰) و هیچ گونه عوارض جانبی ندارد (۱۱). تزریق سم بوتولینیوم نوع A در عضلات نزدیک کننده (adductor)، مج پا و زانو سبب کاهش درد و اسپاستی سیتی عضله شده است (۱۲-۱۴). همچنین در بررسی‌های نسبتاً جدید در مورد تأثیر استفاده همزمان این

اجرای مداخله‌ها و اندازه‌گیری‌ها

بیماران هر دو گروه توسط کارشناس ارشد کاردمانی (که در مطالعه دخالت نداشت) از لحاظ سطح عملکرد حرکتی درشت بر اساس سیستم طبقه‌بندی عملکرد حرکات (Gross Motor Function Classification System: GMFCS E&R) و میزان اسپاستی سیتی زانو و مچ پا مورد ارزیابی قرار گرفتند. GMFCS E&R یک سیستم طبقه‌بندی استاندارد مشاهده‌ای است که کودکان فلج مغزی را بر اساس توانایی‌های حرکتی درشت کنونی، محدودیت در عملکرد حرکتی درشت و نیاز به تکنولوژی و وسایل کمکی، به ۵ طبقه تقسیم‌بندی می‌کند. به طوری که طبقه ۱ حداقل استقلال در عملکرد حرکتی و طبقه ۵ حداقل استقلال در عملکرد حرکتی را نشان می‌دهد. این آزمون ۴ گروه سنی: زیر ۲ سال، بین ۲ تا ۴ سال، بین ۴ تا ۶ سال، بین ۶ تا ۱۲ سال و بین ۱۲ تا ۱۸ سال را شامل می‌شود. این آزمون یکی از آزمون‌های معتبر و آسان است که به طور وسیع در سطح بین‌الملل به کار برده می‌شود (۲۰). این ابزار توسط دهقان و همکاران در سال ۱۳۸۸ در دانشگاه علوم پزشکی تهران به فارسی ترجمه گردیده و پایایی آن ثابت شده است (۲۱، ۲۲).

میزان اسپاستی سیتی زانو و مچ پا توسط مقیاس اصلاح شده آشورث (Modified Ashworth Scale: MAS) ارزیابی شد. این مقیاس آسان و عملی است و به طور دستی برای تعیین مقاومت عضله به استرج غیرفعال، در ارزیابی اسپاستی سیتی به کار می‌رود (۲۳). این مقیاس به طور معمول در درمانگاه‌ها و برای کودکان فلح مغزی مورد استفاده قرار می‌گیرد و هیچ گونه نیاز به ابزار خاصی ندارد و نمره‌دهی آن به صورت زیر است:

۰: تون طبیعی

۱: افزایش جزئی در تون عضلات با احساس گیرافتادگی و آزاد شدن در انتهای دامنه حرکتی

بوتولینیوم نوع A انتخاب شدند. پس از توضیحات لازم در مورد نحوه اجرای طرح، هفت نفر از کودکان به علت مخالفت خانواده آنها برای مشارکت از مطالعه خارج گردیدند. نهایتاً ۲۵ کودک دختر و پسر فلح مغزی اسپاستیک همی‌پلژیک (Hemiplegic) و دایپلژیک (Diplegic) با رعایت شرایط ورود به صورت نمونه گیری در دسترس انتخاب شدند. فلح مغزی اسپاستیک همی‌پلژیک نوع III و IV بر اساس تقسیم‌بندی ویتر (Winter) و دایپلژیک بر اساس تشخیص فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان، وجود اسپاستی سیتی داینامیک مثبت یک و بالاتر در عضلات کاف و همسترینگ، تغییر شکل اکوائینوس داینامیک، توانایی ایستادن (با یا بدون وسایل کمکی) و سن بین ۲-۸ سال شرایط ورود به مطالعه بودند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل اعمال جراحی بر روی عضلات اندام تحتانی (همسترینگ‌ها و کاف)، سابقه استفاده از Selective dorsal rhizotomy، سابقه تزریق سم بوتولینیوم نوع A و B حداقل در ۹ ماه گذشته، وجود کانترکچر ثابت یا حرکات آتنویید در اندام تحتانی مورد نظر، وجود تفاوت محسوس در طول پای راست و چپ (بیشتر از ۵ سانتی‌متر)، ضعف یا آتروفی محسوس عضلات ساق پا یا ران و استفاده از داروهای ضد اسپاستی سیتی یا پمپ باکلوفن می‌شد. پس از جلب رضایت والدین و گرفتن رضایت نامه کتبی از آن‌ها، ۲۵ کودک فلح مغزی که شرایط ورود به مطالعه را دارا بودند با استفاده از روش تصادفی‌سازی ساده بر اساس اعداد تصادفی تولید شده توسط نرم‌افزار آماری تقسیم شدند؛ به این ترتیب که، ۱۳ نفر در گروه اول (تزریق سم بوتولینیوم نوع A در عضلات همسترینگ و کاف) و ۱۲ نفر در گروه دوم (تزریق سم بوتولینیوم نوع A در عضلات همسترینگ و کاف به همراه گچ‌گیری مکرر مچ پا) قرار گرفتند.

توسط کارشناس ارشد کاردترمانی (که در مطالعه دخالت نداشت) انجام شد. اثرات غیرمستقیم گچ‌گیری زیر زانو بر روی کیتیک و کینماتیک مفصل زانو به وسیله تعدادی از محققین در کودکان فلاح مغزی دایپلزی و همی پلزی مورد مطالعه قرار گرفته است و برخی معتقدند که این عمل باعث افزایش اکستنشن زانو می‌شود (۲۶). پس از گچ‌گیری، بیماران به مدت ۳۰ دقیقه تحت مراقبت قرار گرفته و آموزش‌های لازم به خانواده در مورد احتیاطات گچ‌گیری داده می‌شد و توصیه می‌شد که در صورت بروز هر گونه عارضه احتمالی با مجریان طرح تماس بگیرند. زمان قرار گرفتن پا در گچ تا زمانی بود که دورسی فلکشن غیرفعال مچ پا به ۵–۱۰ درجه برسد که به صورت یک هفته گچ‌گیری، یک روز استراحت و تا رسیدن به دامنه حرکتی غیرفعال مورد نظر ادامه پیدا کرد. در اولین گچ‌گیری سعی شد مچ پا به وضعیت طبیعی (۹۰ درجه) نزدیک شود و در گچ‌گیری بعدی کششی در حدود ۵–۱۰ درجه در جهت دورسی فلکشن داده می‌شد و در حین اعمال کشش، زانوها در وضعیت اکستنشن قرار داشتند. بعد از خارج کردن گچ، برای بیمار اورتوز مچ پا (Ankle Foot Orthosis: AFO) تجویز و توصیه می‌شد که در طول شب (حداقل شش ساعت) پوشیده شود. در گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A به تنها یکی، بلا فاصله بعد از تزریق، AFO تجویز و توصیه می‌شد که در طول شب (حداقل شش ساعت) پوشیده شود. برای جلوگیری از برگشت سریع اثرات تزریق و گچ‌گیری به حالت اول، از اسپلینت شبانه استفاده گردید. زیرا حفظ راستای مفصل مچ پا، به علت عدم هماهنگی عضلاتی که همچنان تداوم دارد مشکل است. تارديو (Tardieu) و همکاران نشان دادند وقتی سولئوس به مدت ۶ ساعت در شباهه روز استرچ داده شود، پیشرفت در کانترکچر بوجود نمی‌آید (۲۷).

از طرفی اسپلینت AFO نمی‌تواند عضله گاستروسوئوس متابارس‌ها را کنترل کند اما کاربرد آن برای کودکان بسیار راحت

- +۱: افزایش جزیی در تون عضلات با احساس گیرافتدگی توسط مقاومت جزیی در انتهای دامنه حرکتی
 - ۲: افزایش مشخص تون عضلات در دامنه حرکتی
 - ۳: افزایش قابل ملاحظه در تون عضلات، مشکل در دامنه حرکتی غیرفعال
 - ۴: انعطاف‌پذیری قسمت‌های درگیر در خم یا صاف کردن اندام (۲۳).
- این ارزیابی‌ها در هر دو گروه، و در فواصل زمانی قبل، یک ماه، سه ماه، شش ماه و یک سال بعد از تزریق انجام گردید. در هر دو گروه، تزریق سم بوتولینیوم نوع A (Dysport, IpsenLtd, UK) توسط فوق تحصص اعصاب اطفال انجام شد. در هر بیمار حداقل دوز سم بوتولینیوم نوع A، در هر جلسه ۳۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود که این میزان در هر جلسه نباید از ۱۰۰۰ واحد بیشتر می‌شد. میزان دوز دارو در عضلات بزرگ (کاف و همسترینگ)، ۱۰ – ۱۵ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر عضله بود و در هر عضله بیشتر از ۳۰۰ واحد تزریق نمی‌شد. محل‌های تزریق برای عضلات سولئوس، گاستروکنیوس و تیبیالیس خلفی هر کدام ۲ محل و برای عضله همسترینگ ۳ محل در نظر گرفته شد (۲۴، ۲۵).

در زمان تزریق سم بوتولینیوم نوع A، برای کاهش درد بیمار، از میدازولام با دوز $\frac{1}{3}$ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، به طور خوراکی، و ۱۵ دقیقه قبل از تزریق استفاده شد. بیماران تا یک ساعت پس از تزریق تحت مراقبت پزشکی قرار داشتند و پس از ترخیص به مدت ۲۴ ساعت تحت نظارت در منزل قرار داشتند و در صورت هر گونه عارضه به راحتی می‌توانستند با پزشک مربوطه تماس برقرار کنند. در گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A همراه با گچ‌گیری مکرر، گچ‌گیری از زیر متابارس‌ها تا دوسوم طول ساق پا، ۷–۱۰ روز بعد از تزریق،

ویلکاکسون انجام شد و مقایسه‌های بین- گروهی با استفاده از آزمون غیرپارامتری من- ویتنی انجام گردید. برای حفظ سطح خطای نوع اول در سطح ۵ درصد، سطوح معنی‌داری واقعی بر اساس تعداد مقایسه‌های درون و بین گروهی در کلیه مقاطع زمانی نسبت به قبل از مداخله به روش بافت‌رونی تعديل شد.

نتایج

ویژگی‌های توصیفی نمونه‌های مورد مطالعه مثل سن، جنس، نوع فلج مغزی و سطح GMFCS E&R در جدول ۱ نشان داده شده است. بین دو گروه از نظر سن و تشخیص نوع فلح مغزی و سیستم طبقه‌بندی حرکات درشت تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. تعداد تزریق در عضلات مختلف بر مبنای تعداد افراد شرکت کننده در جدول ۲ نشان داده شده که در آن مبنای محاسبه تعداد تزریق در هر پا به صورت مجزا می‌باشد.

است و به خوبی آن را تحمل می‌کنند. همچنین قابل ذکر است که هدف از استفاده از این اسپلینت حمایت و نه اصلاح وضعیت است (۲۸). در گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A به تنهایی، تمرینات کاردرمانی یک هفته بعد از تزریق و در گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A به همراه گچ‌گیری مکرر مچ پا، تمرینات کاردرمانی بعد از خارج کردن گچ، دو بار در هفته توسط کاردرمانگران انجام می‌شد. در گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A به تنهایی سه نفر و در گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A همراه با گچ‌گیری مکرر، دو نفر قادر به ادامه همکاری نبودند که از مطالعه خارج گردیدند و در نهایت در هر گروه ۱۰ نفر تا پایان مطالعه همکاری داشتند.

تجزیه و تحلیل آماری

با توجه به پایین بودن حجم نمونه و نیز مقیاس رتبه‌ای متغیرهای اندازه‌گیری شده، مقایسه‌های درون- گروهی با استفاده از آزمون غیرپارامتری رتبه‌های علامت‌دار

جدول ۱. ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی نمونه‌ها (تعداد = ۲۰)

ویژگی	گروه		تزریق سم بوتولینیوم	تزریق سم بوتولینیوم	نوع A	نوع A + گچ‌گیری	تعداد
	میانگین سن (سال)						
جنس	پسر	۱۰	۴۰/۰ ± ۱/۴۸	۴۰/۰ ± ۱/۲۳	۶ (۰/۳۰)	۸ (۰/۴۰)	۴/۰۶ ± ۱/۴۸
	دختر	۱۰			۴ (۰/۲۰)	۲ (۰/۱۰)	
نوع فلح مغزی	همی‌پلزی اسپاستیک	۵ (۰/۲۵)	۵ (۰/۳۰)	۶ (۰/۲۰)	۵ (۰/۲۵)	۴ (۰/۲۰)	۴ (۰/۲۰)
سیستم طبقه‌بندی حرکات درشت (تعداد)	I	۲			۱	۶	۳
	II	۴			۴	۴	۴
	III						

در مقاطع زمانی یک ماه، سه ماه، شش ماه بعد با قبل از تزریق در هر دو گروه معنی‌دار است ($P<0.05$)؛ از طرف دیگر دو گروه از نظر میزان اسپاستی سیتی زانوی چپ، در هیچیک از بازه‌های زمانی مذکور تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهند.

میزان اسپاستیسیتی مچ پای راست در گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A در مقاطع زمانی یک ماه و سه ماه بعد با مقایسه با قبل از تزریق تفاوت معنی‌داری داشت ($P<0.05$) ولی در مقاطع زمانی شش و دوازده ماه بعد با قبل از تزریق این تفاوت معنی‌دار نبود. میزان اسپاستی سیتی مچ پای راست در گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A همراه با گچ‌گیری، در مقاطع زمانی یک ماه و سه ماه و شش ماه بعد در مقایسه با قبل از تزریق تغییر معنی‌دار نشان داد ($P<0.05$) ولی در مقطع زمانی دوازده ماه بعد با قبل از تزریق تفاوت معنی‌دار نبود. از نظر میزان اسپاستی سیتی مچ پای راست، در مقاطع زمانی قبل، یک ماه و سه ماه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نمی‌شود ولی در مقاطع زمانی شش ماه و دوازده ماه تفاوت معنی‌داری مذکور به صورت دو به دو از نظر میزان اسپاستی سیتی از آزمون غیرپارامتریک ویلکاکسون با تعديل سطح معنی‌داری به روش بافنونی استفاده شد که نتایج معنی‌دار در سطوح مختلف با علامت ستاره مشخص شده‌اند. همچنین برای مقایسه میزان اسپاستی سیتی بین دو گروه در هر یک از مقاطع زمانی مذکور از آزمون غیرپارامتری من ویتنی استفاده شد که نتایج در ستون آخر جدول ۳ آورده شده است. همان‌طور که در جدول شماره ۳ ملاحظه می‌شود، تفاوت میزان اسپاستی سیتی زانوی راست در مقاطع زمانی یک ماه، سه ماه، شش ماه و دوازده ماه بعد در مقایسه با قبل از تزریق در گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A معنی‌دار نیست، در صورتی که در گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A همراه با گچ‌گیری مکرر مچ پای این تفاوت معنی‌دار است ($P<0.05$).

میانگین و انحراف معیار میزان اسپاستی سیتی در دو گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A و تزریق سم بوتولینیوم نوع A همراه با گچ‌گیری مکرر در فواصل زمانی قبل از مداخله و یک‌ماه، سه‌ماه، شش‌ماه و دوازده‌ماه بعد از مداخله در هر یک از دو گروه مورد مطالعه در جدول ۳ آورده شده است.

جدول ۲. تعداد بیماران بر اساس تعداد تزریق در عضلات

عضو	تعداد تزریق	تعداد بیماران
گاستروکنیوس راست	۱۲	۱۸
گاستروکنیوس چپ	۸	۱۱
سوئونس راست	۱۰	۱۵
سوئونس چپ	۷	۱۰
هامسترینگ راست	۹	۱۳
هامسترینگ چپ	۶	۹

میانگین و انحراف معیار میزان اسپاستی سیتی در دو گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A و تزریق سم بوتولینیوم نوع A همراه با گچ‌گیری مکرر در فواصل زمانی قبل از مداخله و یک‌ماه، سه‌ماه، شش‌ماه و دوازده‌ماه بعد از مداخله در هر یک از دو گروه مورد مطالعه در جدول ۳ آورده شده است. برای ارزیابی تأثیر درمان در دو گروه در هر یک از مقاطع زمانی مذکور به صورت دو به دو از نظر میزان اسپاستی سیتی از آزمون غیرپارامتریک ویلکاکسون با تعديل سطح معنی‌داری به روش بافنونی استفاده شد که نتایج معنی‌دار در سطوح مختلف با علامت ستاره مشخص شده‌اند. همچنین برای مقایسه میزان اسپاستی سیتی بین دو گروه در هر یک از مقاطع زمانی مذکور از آزمون غیرپارامتری من ویتنی استفاده شد که نتایج در ستون آخر جدول ۳ آورده شده است. همان‌طور که در جدول شماره ۳ ملاحظه می‌شود، تفاوت میزان اسپاستی سیتی زانوی راست در مقاطع زمانی یک ماه، سه ماه، شش ماه و دوازده ماه بعد در مقایسه با قبل از تزریق در گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A معنی‌دار نیست، در صورتی که در گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A همراه با گچ‌گیری مکرر مچ پای این تفاوت معنی‌دار است ($P<0.05$).

از نظر میزان اسپاستی سیتی زانوی راست، بین دو گروه در هیچ یک از بازه‌های زمانی مذکور تفاوت معنی‌داری دیده نمی‌شود. اما تفاوت میزان اسپاستی سیتی زانوی چپ

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار میزان اسپاستی سیتی در دو گروه تزریق سم بوتولینیوم نوع A و تزریق سم بوتولینیوم نوع A همراه با گچگیری در بازه‌های زمانی قبل از مداخله و یک‌ماه، سه‌ماه، شش‌ماه و دوازده‌ماه بعد از مداخله

محل	مقاطع زمانی	میزان اسپاستی سیتی (میانگین ± انحراف معیار)			آزمون آماری من-ویتنی
		سطح معنی‌داری	Z	تزریق سم به تهابی	
قبل از مداخله		۰/۶۹	-۰/۴۰۴	۲/۵۰ ± ۰/۷۰	۲/۴۰ ± ۰/۶۹
یک‌ماه بعد از مداخله		۰/۲۶	-۱/۱۲۸	*** ۱/۵۰ ± ۰/۷۰	* ۱/۸۰ ± ۰/۶۳
سه‌ماه بعد از مداخله	زانوی راست	۰/۰۶	-۱/۹۱۲	** ۱/۷۰ ± ۰/۶۷	* ۱/۷۰ ± ۰/۶۷
شش‌ماه بعد از مداخله		۰/۱۸	-۱/۳۴۶	*** ۱/۸۰ ± ۰/۶۳	۲/۱۰ ± ۰/۳۱
دوازده‌ماه بعد از مداخله		۰/۳۳	-۰/۹۷۵	* ۱/۹۰ ± ۰/۵۷	۲/۱۰ ± ۰/۳۱
قبل از مداخله		۰/۷	-۰/۳۸۲	۲/۸۰ ± ۰/۶۳	۲/۷۰ ± ۰/۶۷
یک‌ماه بعد از مداخله		۰/۷	-۰/۳۷۶	*** ۱/۷۰ ± ۰/۶۷	** ۱/۶۰ ± ۰/۷۰
سه‌ماه بعد از مداخله	زانوی چپ	۰/۴	-۰/۷۸۱	** ۱/۹۰ ± ۰/۵۷	** ۱/۷۰ ± ۰/۶۷
شش‌ماه بعد از مداخله		۰/۶	-۰/۴۰۴	** ۱/۹۰ ± ۰/۵۷	** ۱/۸۰ ± ۰/۶۳
دوازده‌ماه بعد از مداخله		۰/۳	-۱	* ۲/۱۰ ± ۰/۳۲	* ۲ ± ۰
قبل از مداخله		۰/۸	-۰/۲۱۳	۲/۴۰ ± ۰/۷۰	۲/۵۰ ± ۰/۵۲
یک‌ماه بعد از مداخله		۰/۶	-۰/۴۵۷	** ۱/۶۰ ± ۰/۵۱	** ۱/۷۰ ± ۰/۴۸
سه‌ماه بعد از مداخله	پای راست	۰/۶	-۰/۴۵۷	** ۱/۶۵ ± ۰/۵۴	** ۱/۹۰ ± ۰/۴۸
شش‌ماه بعد از مداخله		\$۰/۰۳	-۲/۱۳۶	** ۱/۷۰ ± ۰/۵۸	۲/۵۰ ± ۰/۵۲
دوازده‌ماه بعد از مداخله		\$۰/۰۲	-۲/۳۱۷	* ۱/۸۰ ± ۰/۶۳	۲/۵۰ ± ۰/۵۲
قبل از مداخله		۰/۸	-۰/۲۱۳	۲/۵۰ ± ۰/۷۰	۲/۵۰ ± ۰/۵۳
یک‌ماه بعد از مداخله		۰/۹	-۰/۴۵۷	** ۱/۷۰ ± ۰/۶۷	** ۱/۷۰ ± ۰/۴۸
سه‌ماه بعد از مداخله	پای چپ	۰/۹	-۰/۴۵۷	** ۱/۷۰ ± ۰/۶۷	** ۱/۷۰ ± ۰/۴۸
شش‌ماه بعد از مداخله		\$۰/۰۱	-۲/۱۳۶	** ۱/۷۰ ± ۰/۶۷	** ۲/۵۰ ± ۰/۵۳
دوازده‌ماه بعد از مداخله		\$۰/۰۳	-۲/۳۱۷	* ۱/۹۰ ± ۰/۵۷	۲/۵۰ ± ۰/۵۳

آزمون غیر پارامتریک ویلکاکسون با تعدیل سطح معنی‌داری به روش باخرونی، $P < 0.05$ معنی‌دار، $P < 0.01$ معنی‌دار، $P < 0.001$ معنی‌دار

مداخلاتی است که به صورت شیمیایی انجام می‌شود. در مطالعه حاضر، مقایسه بین دو گروه از نظر میزان اسپاستی سیتی زانوی راست در بازه‌های زمانی قبل، یک‌ماه، سه‌ماه، شش‌ماه و دوازده‌ماه بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد. در مقایسه بین دو گروه از نظر میزان اسپاستی سیتی مچ پای راست و چپ، در مقاطع زمانی

بحث
اسپاستی سیتی در کودکان مبتلا به فلچ مغزی شیوع بالایی دارد و یکی از راههای کاهش آن، مداخله در سطح اعصاب محیطی است که به صورت شیمیایی و یا قطع آن انجام می‌شود این مداخله عمدتاً بر روی اعصاب حرکتی به جای اعصاب حسی می‌باشد. تزریق سم بوتولینیوم از جمله

شده که تزریق سم بوتولینیوم نوع A منجر به اصلاح الگوی فعالیت عضلاتی اندام تحتانی در طی راه رفتن نمی‌شود (۳۰). اگرچه در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۴ انجام شده، بعد از تزریق سم بوتولینیوم در اداکتورها اثر مثبتی بر فاصله دو زانو و اسپاستی سیتی گزارش شده اما مدت بررسی اثر این تزریق فقط ۴ هفته بوده است (۱۲).

با وجود اینکه سم بوتولینیوم تزریق شده در عضله به طور برگشت ناپذیری به پیوندگاه عصب عضله متصل می‌شود و مانع پیوند نوروترانسمیترها به گیرنده خود می‌شود، اما با بلاک شدن دائمی پیوندگاه، از عصب محیطی الیاف جدیدی جوانه می‌زند و یک پیوندگاه عصب - عضله جدید تشکیل می‌شود که اثر آن بر اسپاستی سیتی حدوداً ۳-۴ ماه طول می‌کشد؛ در نتیجه به نظر می‌رسد تزریق سم بوتولینیوم نوع A در عضلات همسترینگ و کاف در کودکان فلچ مغزی که توانایی ایستادن (با یا بدون وسائل کمکی) دارند، شاید اثر طولانی مدتی در کاهش اسپاستی سیتی زانو نداشته باشد. اسپاستی سیتی و جمع شدگی عضله در یک زمان و به صورت همراه با یکدیگر وجود دارند (۳۱). پس اگر میزان اسپاستی از طریق درمان دارویی کاسته شود، احتمالاً گچ گیری روی کانترکچرهای اویله تأثیر می‌گذارد (۳۲). در واقع وقتی استرچ طولانی می‌شود، بازتاب کششی (Stretch reflex) مهار شده و عضله شل (Relax) می‌گردد. استفاده از درمان ترکیبی تزریق سم بوتولینیوم در عضلات کاف و گچ گیری مکرر ممکن است مانع تغییر شکل ثابت شود و در نتیجه با گذشت زمان نیاز به جراحی در فرد فلچ مغزی کم شده و از سوی دیگر توان و قدرت عضله گاستروکنیموس کاهش نخواهد یافت. در این تحقیق کودکان شرکت کننده در مطالعه از نظر عوارض جانبی مانند تب، تشننج، بی اختیاری ادرار، ضعف عضلاتی، آسم، التهاب حنجره، التهاب برونش ها و عفونت مجاری تنفسی مورد پی گیری قرار گرفتند، که هیچ گونه

قبل، یک ماه و سه ماه بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری دیده نشد ولی در بازه‌های زمانی شش ماه و دوازده ماه بعد از مداخله تفاوت معنی‌دار در سطح ۵ درصد دیده شد. در واقع نتایج این مطالعه نشان داد که درمان ترکیبی تزریق سم بوتولینیوم A در عضلات کاف همراه با گچ گیری مکرر نسبت به تزریق سم بوتولینیوم A به تنها بی در عضلات کاف، به روی کاهش اسپاستی سیتی مچ پا، در زمان طولانی تر مؤثر است، اما با تزریق سم بوتولینیوم A در عضله همسترینگ، دو گروه تفاوتی از نظر کاهش میزان اسپاستی سیتی زانو نداشتند.

این یافته‌ها با نتایج چند مطالعه پیشین مطابقت دارد (۱۵، ۲۹، ۳۰). البته در یک مطالعه مژوری بر وجود شواهد قانع کننده‌ای مبنی بر اثرات مفید سم بوتولینیوم بر کاهش تون عضلات اسپاستیک افراد مبتلا به فلچ مغزی اشاره شده است (۱۷). در مطالعه حاضر نیز بوتولینیوم اثرات مثبتی بر کاهش اسپاستی سیتی داشت، اما همراه با گچ گیری مکرر اثرات آن طولانی تر بود. در همین راستا، در مطالعه دیگری نیز عنوان شده که تزریق سم بوتولینیوم نوع A باعث کاهش تونوسیته عضلاتی فقط به مدت کوتاه (یک ماه) می‌گردد و اثر آن تا تزریق بعدی باقی نمی‌ماند و باعث از بین رفتن کوتاهی در عضلات دارای اسپاستی سیتی در طولانی مدت نخواهد شد به طوری که به تدریج دامنه حرکتی به حالت اویله بر می‌گردد و کوتاهی اندام تحتانی همچنان ادامه می‌یابد (۲۹). در مطالعه حاضر، تزریق هم‌زمان سم بوتولینیوم نوع A در عضله همسترینگ در هر دو گروه انجام شده و بعد از آن تفاوتی بین دو گروه از نظر میزان اسپاستی سیتی دیده نشد و همچنین تأثیر کوتاه مدتی در کودکان فلچ مغزی مشاهده گردید. این یافته با مطالعه‌ای مطابقت دارد که در آن اثرات تزریق سم بوتولینیوم نوع A روی الگوهای فعالیتی عضلات رکتوس فموریس، همسترینگ داخلی و گاستروکنیموس در طی رفتان بر روی ۲۲ کودک فلچ مغزی ۱۱-۴ ساله بررسی شده و اظهار

البته تزریق سم بوتولینیوم نوع A به تنها بی در عضلات همسترینگ و کاف نیز می‌تواند به مدت ۳ ماه، اسپاستی سیتی را کاهش دهد که این زمان، فرصت مناسبی برای انجام مداخلات توانبخشی است.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر، حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی بقیه... به شماره ۳۵۵ مورخه ۱۳۸۹/۲/۱۳ می‌باشد و در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه طی صورت جلسه شماره ۲۳ مورخه ۱۳۸۹/۲/۲۲ مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است. لازم می‌دانیم مراتب قدردانی و تشکر خود را از خانواده‌های مددجویان شرکت کنند در این طرح اعلام نماییم.

عارض جانبی خاصی دیده نشد و این امر با نتایج به دست آمده از مطالعات متعدد دیگر یکسان است (۳۳، ۳۴). از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به فقدان گروه کنترل اشاره کرد که توصیه می‌شود مطالعات بعدی با نمونه‌های بیشتر، گروه کنترل، تزریق در عضلات اداکتور و تبیالیس قدامی و استفاده از آزمون‌های دیگر صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد ترکیب تزریق سم بوتولینیوم نوع A با گچ‌گیری مکرر، یکی از رویکردهای مناسب در کاهش اسپاستی سیتی عضلات کاف کودکان فلج مغزی باشد و بیش از ۶ ماه می‌تواند کاهش تون عضلات را حفظ کند.

References

- Miller F. Cerebral palsy. Singapour; Springer 2005; pp 202-5.
- Autti-Ramo I, Suoranta J, Anttila H, Malmivaara A, Makela M. Effectiveness of upper and lower limb casting and orthoses in children with cerebral palsy: an over view of review articles. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85(1): 89-103.
- Blackmore AM, Boettcher Hunt E, Jordan MD, Chan M. A systematic review of the effects of casting on equinus in children with cerebral palsy: an evidence report of the AACPDM. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49(10): 781-90.
- Kay RM, Rethlefsen SA, Fern-buneo A, Wren TA, Skaqqs DL. Botulinum toxin as an adjunct to serial casting treatment in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg* 2004; 86-A(11): 2377-84.
- Brouwer B, Wheeldon RK, Stradiotto-parker N, Allom Reflex excitability and isometric force production in cerebral palsy: the effect of serial casting. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 168-175.
- Brouwer B, Davidson LK, Olney SJ. Serial casting in idiopathic toe-walkers and children with spastic cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2000; 20(2): 221-5.
- Koman LA, Mooney JF III, Smith B, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 489-95.
- Koman LA, Mooney JF III, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin report of a preliminary, randomized, double blind trial. *J Pediatr Orthop* 1994; 14(9): 299-303.

9. Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36(5): 386-96.
10. Kerageloh-Mann L. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children cerebral palsy. *Eur J Pediatr Neurol* 2006; 10: 215-25.
11. Calderon-Gonzalez R, Calderon-Sepulveda RF. [Treatment of spasticity in cerebral palsy with botulinum toxin]. *Rev Neurol* 2002; 34 (1): 52-9.
12. Mall V, Heinen F, Siebel A, Bertram C, Hafkemeyer U, Wissel Y, et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in Children with cerebral palsy: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(1): 10-13
13. Deleplanque B, Lagueny A, Flurin V, Armaud C, Pedespan JM, Fontan D, et al. [Botulinum toxin in the management of spastic hip adductors in non-ambulatory cerebral palsy children]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2002; 88(3): 279-85.
14. Glanzman AM, Kim H, Swaminathan K, Beck T. Efficacy of botulinum toxin A, serial casting and combined treatment for spastic equinus: a retrospective analysis. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(12): 807-812.
15. Ackman JD, Russman BS, Thomas SS, Buckon CE, Sussman MD, Masso P, et al. Comparing botulinum toxin A with casting for treatment of dynamic equines in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47(9): 620-7.
16. Booth MY, Yates CC, Edgar TS, Bandy WD. Serial casting vs combined intervention with botulinum toxin A and serial casting in the treatment of spastic equines in children. *Pediaror Phys Ther* 2003; 15(4): 216-20.
17. Lukban MB, Rosales RL, Dressler D. Effectiveness of botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a summary of evidence. *J Neural Transm* 2009; 116(3): 319-31.
18. Cottalorda J, Gautheron V, Metton G, Charmet E, Chavrier Y. Toe-walking in children younger than six years with cerebral palsy. The contribution of serial corrective casts. *J Bone Joint Surg* 2000; 82(4): 541-4.
19. Bottos M, Benedetti MG, Salucci P, Gasparroni V, Giannini S. Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 758-762.
20. Palisano R, Rosenbaum P, Bartlet D, Galuppi B, Russell D. Development of the gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 249-53.
21. Dehghan L, Dalvand H, Bagheri H. Gross Motor Function Classification System Expanded and Revised [the Iranian version]. 2009. Available at:<http://www.canchild.ca/en/measures/gmfcs>.
22. Dehghan L, Dalvand H, Abdolvahab M, Bagheri H, Faghizade S. [Inter rater reliability of Persian version Gross Motor Function Classification System Expanded & Revised in patients with cerebral palsy (Persian)]. *Bimonthly Official Publication Medical Daneshvar* 2011; 18 (91): 37-44.
23. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67(2): 206-7.

24. Russman BS, Tilton A, Gormley MEJr. Cerebral palsy: A rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. *Muscle Nerve suppl* 1997; 6: 181-93.
25. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramol L, Boyd PN, Delgado MR, Gaebler-spira DJ, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000, 11: 67-79.
26. Morris C, Bowers R, Ross K, Stevens P, Philips D. Orthotic management of cerebral palsy: recommendation from a consensus conference. *Neurorehabilitation* 2011; 28(1): 37-46.
27. Tardieu C, Lespargot A, Tabary C, Bret MD. For how long must the soleus muscle be stretched each day to prevent contracture? *Dev Med Child Neurol* 1988; 30: 3-10.
28. Kelly B, MacKay-Lyons MJ, Berryman S, Hyndman J, Wood E. Assessment protocol for serial casting after botulinum toxin A injections to treat equinus gait. *Pediatric Phys Ther* 2008; 20(3): 233-41.
29. Tedroff K, Granath F, Forssberg H, Haglund-akerlind Y. Long-term effects of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009, 51(2): 120-7.
30. van der Houwen LE, Scholtes VA, Becher JG, Harlaar J. Botulinum toxin A injections do not improve surface EMG patterns during gait in children with cerebral palsy--a randomized controlled study. *Gait Posture* 2011; 33(2): 147-51.
31. Graham HK. Botulinum toxin type A management of spasticity in the context of orthopaedic surgery for children with spastic cerebral palsy. *Eur J Neurol* 2001; 5: 30-9.
32. Desloovere K, Molenaers G, Jonkers I, De Cat J, De Borre L, Nijs J, et al. A randomized study of combined botulinum toxin type A and casting in the ambulant child with cerebral palsy using objective outcome measures. *Eur J Neurol* 2001; 8: 75-87.
33. Kim K, Shin HI, Kwon BS, Kim SJ, Jung IY, Bang MS. Neuronox versus BOTOX for spastic equinus gait in children with cerebral palsy: a randomized, double-blinded, controlled multicentre clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2011, 53(3): 239-44.
34. Wong AM, Chen CL, Chen CP, Chou SW, Chung CY, Chen MJ. Clinical effects of botulinum toxin A and phenol block on gait in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83(4): 284-91.

The Effect of Foot Serial Casting Along with Botulinum Toxin Type-A Injection on Spasticity in Children with Cerebral Palsy

Dalvand H., M.Sc.,^{1,2} Dehghan L., M.Sc.,^{1*} Feizi A., Ph.D.,³ Amirsalari S., M.D.,⁴ Hosseini S.A., M.D.,^{2,5}

Shamsoddini A., M.Sc^{6,7}

1. PhD Student of Occupational Therapy, Department of Occupational Therapy, University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

2. Pediatric Rehabilitation Research Center, Tehran, Iran

3. Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4. Associate Professor of Pediatrics Neurology, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5. Assistant Professor, Department of Occupational Therapy, University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

6. PhD Student of Exercise Physiology, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

7. Exercise Physiology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author; e-mail: ldehghan@tums.ac.ir

(Received: 13 Dec. 2011 Accepted: 27 June 2012)

Abstract

Background & Aims: The goal of this study was to determine the effect of foot serial casting along with botulinum toxin type-A injection on spasticity in children with cerebral palsy.

Methods: This study was a randomized clinical trial performed as a pre-post, double blind study. It was performed on 25 children with hemiplegia and diplegia (2-8 years) in Tehran city, who were referred to Valiasr rehabilitation foundation. Participants were chosen by simple randomized sampling and were matched for age, Gross Motor Function Classification System (GMFCS) and type. They were randomly divided into two groups. The first group (n=13) underwent BTX-A injection alone and the second group (n=12) had BTX-A injection and foot serial casting after the injection. Clinical assessments were done using the GMFCS and Modified Ashworth Scale before and at 1, 3, 6 and 12 months after the interventions. Data were analyzed by Wilcoxon signed rank test and Mann-Whitney U.

Results: Comparison of two groups in regard to the right and left knee spasticity at, 1, 3, 6 and 12 months after injection showed no significant difference in comparison to those before interventions. Furthermore, comparison of right and left ankle spasticity before injection with that at 1, and 3 months follow-ups did not show statistically significant difference, but significant differences were found when compared with 6 and 12 month follow-ups ($P<0.05$)

Conclusion: It seems, one of the proper approaches to reduce spasticity in children with cerebral palsy is foot serial casting along with botulinum toxin type-A injection and it can decrease the muscle tone when applied more than six months.

Keywords: Cerebral palsy, Botulinum toxin type A, Muscle spasticity, Casts, Occupational therapy

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2012; 19(6): 562-573