

KLİNİK VE DENEYSEL ARAŞTIRMALAR / CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH STUDIES

TORAKAL VE ABDOMİNAL AORT PATOLOJİLERİNDE ENDOVASKÜLER TEDAVİ

ENDOASCULAR REPAIR IN MANAGEMENT OF THORACIC AND ABDOMINAL AORTIC PATHOLOGIES

Tankut Hakkı AKAY*, Erdal ASLİM*, Süleyman ÖZKAN*, Bahadır GÜLTEKİN*, Ali HARMAN**
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi*, Radyoloji **Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Torasik ve abdominal aortanın anevrizma, diseksiyon ve ruptürü halen potansiyel olarak hayatı tehdit eden durumlardır. Standart ameliyat halen belirgin bir mortalite ve morbidite ile birlikte seyreder. Endovasküler stent greft ile tamir bu aortik hastalıkların tedavisinde konvansiyonel ameliyatlara bir alternatif sunmaktadır. Bizim amaçımız torasik ve abdominal aort patolojilerinde endovasküler stent greft tamiri tecrübemizi paylaşmaktır.

Yöntem: Nisan 2004 ile Mart 2007, arasında 41 hastada endovasküler stent greft tamiri uygulandı. Lezyonların 11'i torasik aortada, 30'u abdominal aorta idi. Hastaların 16'sına acil durumlarda prosedür uygulandı. Postoperatif dönemde kontrol amaçlı bilgisayarlı tomografi taburculuk gününde, üçüncü, altıncı ve on ikinci ayda yapılarak değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaşı 73.7 ± 16.3 (38-86) yıl idi. Kullanılan stent greftler Talent-Medtronic(n=12), Excluder-Gore (n=27) ve Jotec E-vita (n=2) idi. Tüm hastalarda stent greft uygulamaları uygun pozisyonlarda yerleştirilerek başarılı bir biçimde uygulandı. Hastane mortalitesi 3 hastada, hemiparezi de 1 hastada görüldü. Açık cerrahiye dönülmüdü. Ortalama takip süresi 17.1 ± 5.4 ay idi. Endoleak sayısı ise 9 (21.9 %) olarak belirlendi.

Sonuç: Endovasküler stent greft uygulamaları uygulanması torasik ve abdominal aortik patolojilerde acil durumlarda dahi uygulanabilen makul, etkili bir yöntemdir. Endoluminal yaklaşım cerrahinin major travmasından kaçınmak için iyi bir yol olabilir. Başarı için, prosedür öncesi ve sonrasında takipler için birden fazla bölümde yüksek sayıda personele ve teknik donanım gereksinim duyulmaktadır. Kısa ve orta dönemdeki cesaret verici sonuçlara rağmen uzun dönem sonuçları bu tedavi şeklinin geleceğini belirleyecektir. (Damar Cer Der 2008;17(1):21-26).

Anahtar Kelimeler: Endovasküler tedavi, torasik aorta, abdominal aorta, anevrizma, diseksiyon, ruptür

Abstract

Purpose: Aneurysms, dissections and ruptures of the thoracic and abdominal aorta are still potentially life-threatening situations. The conventional operation is still associated with morbidity. Endovascular stent graft repair offers an alternative to conventional operation for management of these aortic diseases. Our aim was to report our experience with endovascular stent graft repair of thoracic and abdominal aortic diseases.

Methods: Between April 2004 and March 2007, endovascular stent graft repair was performed in 41 patients. The lesions were in the thoracic aorta in 11 patients and abdominal aorta in 30 patients. In 16 of the 41 patients there were emergent situations. In the postoperative period control CT scans were evaluated in the day of discharge, 3 rd, 6 th and 12 th months after the procedure.

Results: The mean age was 73.7 ± 16.3 (38-86) years. The deployed stent graft systems were Talent-Medtronic(n=12), Excluder-Gore (n=27) and Jotec E-vita (n=2). Successful deployment of the stent grafts in the appropriate position was achieved in all patients. There hospital mortality occurred in 3 patients and hemiparesis in one patient. There was no conversion to open surgery. Mean follow up time was 17.1 ± 5.4 months. The total number of endoleaks were 9 (21.9 %).

Conclusion: Endovascular stent graft placement is a feasible and effective approach in the treatment of patients with complicated pathologies of both thoracic and abdominal aorta even in emergent pathologies. The endoluminal approach can avoid the major trauma of surgical therapy. However the long term results will determine the future of this treatment despite the encouraging short and mid-term results. (Turkish J Vasc Sur 2008;17(1):21-26).

Key words: Endovascular treatment, aneurysm, dissection, rupture, aorta

Dr. Tankut Hakkı AKAY
PK 56, 06552, Çankaya, Ankara
e-mail: tankutakay@gmail.com
Tel: 212 04 34-131

GİRİŞ

Günümüze kadar aort anevrizmalarının standart tedavisi cerrahi tedavi olarak kabul edilmesine ve cerrahi tekniklerin gelişmesi ile operatif riskin azalmasına rağmen cerrahi prosedürler hala önemli oranda mortalite ve morbidite ile birlikte dir⁽¹⁾. Morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması cerrahi ekipleri konvansiyonel tedavi ile karşılaşıldığında daha az morbiditeye sahip ve daha az invaziv yöntemler bulmaya zorlamıştır. İlk defa 1991'de Parodi ve arkadaşlarının⁽²⁾ abdominal aort anevrizmasını endovasküler stent greft ile tedavi etmesinden sonra yaygın kullanım alanı bulan bu tedavi yöntemi etki alanının 2000'li yıllardan itibaren artan bir ivme ile oldukça genişletmiştir. Endovasküler stent greft yöntemi ile torasik ve abdominal aortada anevrizma, diseksiyon veya ruptür tamiri daha az invaziv bir tedavi yöntemi olması nedeniyle günümüzde seçilmeyen hastalarda artan bir popülerite ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda; 2004-2007 yılları arasındaki dönemde kliniğimizde elektif veya acil olarak torasik ve abdominal aorta patolojisi sebebi ile endovasküler stent greft kullanılarak tedavi edilen hastalarımız retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

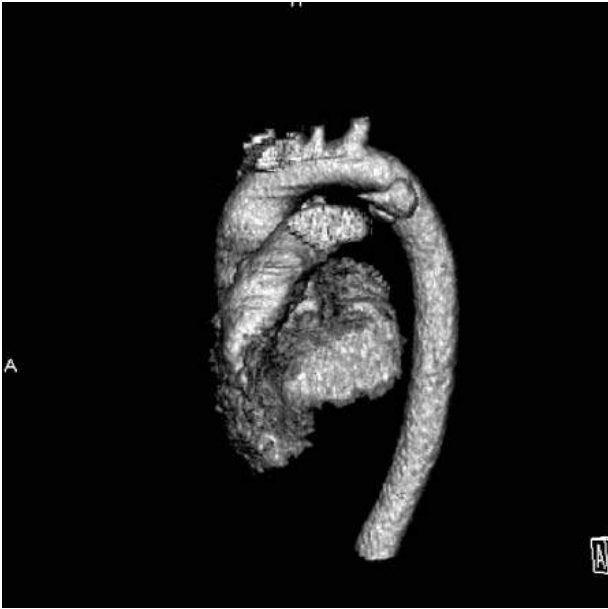
2004 - 2007 yılları arasında Torasik ve abdominal aorta patolojileri tanıları olan (anevrizma, diseksiyon, ruptür, travmatik hasar) ve endovasküler stent greft ile tamir uygulanan 41 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik verileri, tanıları, yapılan tedavi, risk faktörleri, ASA (American Society of Anesthesiologist Scoring) puanlaması kaydedildi. İfleme öncesi hastalara iflem ve olası komplikasyonlar detaylı bir biçimde anlatıldı ve her hastadan imzalı onay formu alındı.

İflemler kardiyovasküler cerrah, girişimsel radyoloji ve anestezi uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından anjiyografi laboratuvarında uygun sterilizasyon şartları altında yapıldı. Endovasküler anevrizma uygulamalarının hepsi epidural anestezi, lokal anestezi ve gerektiğinde genel anestezi ile desteklenerek

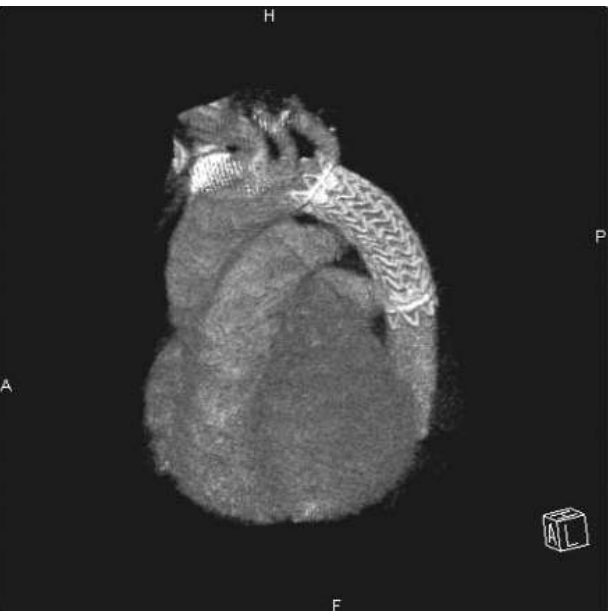
gerçekleştirildi. İfleme öncesi hastaların hepsinde kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ve ölçüm kateterli dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) (Multistar Plus, Siemens, Erlangen, Germany) ile hastaların endovasküler stent greft tedavisine anatomik olarak uygunlukları, kullanılacak stent greftin tipi, boyutlarının ölçümü ve uygulama yeri olarak kullanılacak iliak ve femoral arterlerin incelemesi yapıldı. Kullanılan kontrast madde ioprimide (Ultravist, 300 mg/ml, Berlin, Germany) idi. Bilgisayarlı tomografide torakal veya abdominal aort çapları, duvar kalsifikasyonu, lümendeki trombus varlığı ve endogreft stentin yerleşeceği anevrizma boyununun uzunluğu hesaplandı. Endogreft stent çapı, proksimalde yerleşmesi planlanan aort çapından %10-15 fazla olacak şekilde hesaplandı. Dijital substraksiyon anjiyografide ise anevrizmanın uzunluğu, iliak arter stenozları ve anevrizma ile iliak arterlerin oluşturdugu açılmaları ilk olarak 1997 yılında yayınlanan kriterlere⁽³⁾ uygunlukları değerlendirildi. Üç tip endovasküler stent greft kullanıldı. Talent (Medtronic AVE, Santa Rosa, CA), (TM,W.L.Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA) ve Jotec E-Vita (Jotec, Hechingen, Germany) kullanılan stent greftlerdi. Greftlerin çapları 26 - 38 mm ve uzunlukları 100- 230 mm (mean 143 mm) arasında değişmekteydi. Tüm hastalara iflem öncesi profilaktik antibiyotik verildi (Cefazolin Sodium 2 gram). Tüm hastalarda inguinal insizyon ile ana femoral arter iflem öncesi cerrahi olarak explore edildi. Torasik arter anevrizma hastalarında ayrıca anjiyografilerin çekilebilmesi için sırtla sol, nadiren sağ aksiller arterden diagnostik kateter yerleştirildi. İfleme esnasında hastalara 70 ünite IV/kg heparin verildi. Stent yerleştirilmesinden sonra kontrol anjiyografi görüntüleri alındı. Kontrol anjiyografinin tamamlanmasından sonra arteriotomi 6/0 prolene dikili ile tamir edildi. Ameliyat sahalarına vakum drenaj sistemleri yerleştirilen hastalar anjiyografi suutinden çıkarılarak hemodinamik takip amaçlı bir gün yoğun bakımında tutuldu ve taburcu olduğu gün, 1., 6. ve 12. ayda ve kontrastlı BT anjiyografi ile greft migrasyonu ve endoleak açısından değerlendirildi. BT Anjiyografi ifleminden sonra olufabilecek endoleakları daha ayrıntılı değerlendirmek ve sınırlandırmak amacıyla uygulandı.

BULGULAR

Toplam 41 hastanın otuz altısı erkek, beşi kadın olup, ortalama yaşı 73.7 ± 6.4 (35-87) yılı idi. Hastaların ASA skorlamasında 22 hasta ASA IV, 17 hasta ASA III ve 2 hasta da ASA II skoruna sahipti. 25 hastada elektif fartlarda, 16 hastada acil fartlar altında endovasküler stent greft tedavisi uygulandı. Resim 1 de künt torakal aort travmasına bağlı yalancı anevrizma izlenirken, Resim 2'de endovasküler stent greft tedavisi sonrası görünüm izlenmektedir. Resim 3'de akut Stanford tip

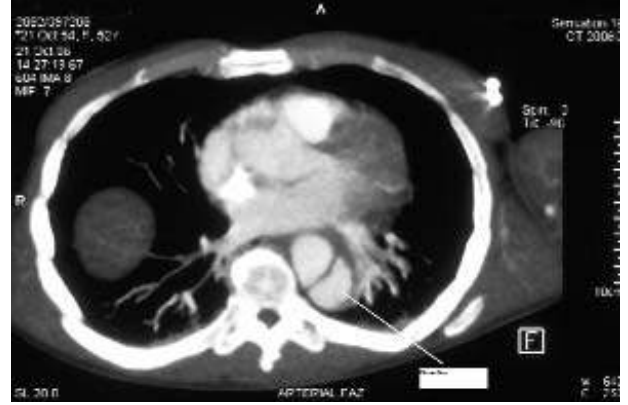


Resim 1: künt torakal aort travmasına bağlı yalancı anevrizma



Resim 2: künt torakal aort travmasına bağlı yalancı anevrizmanın tedavi sonrası görünümü

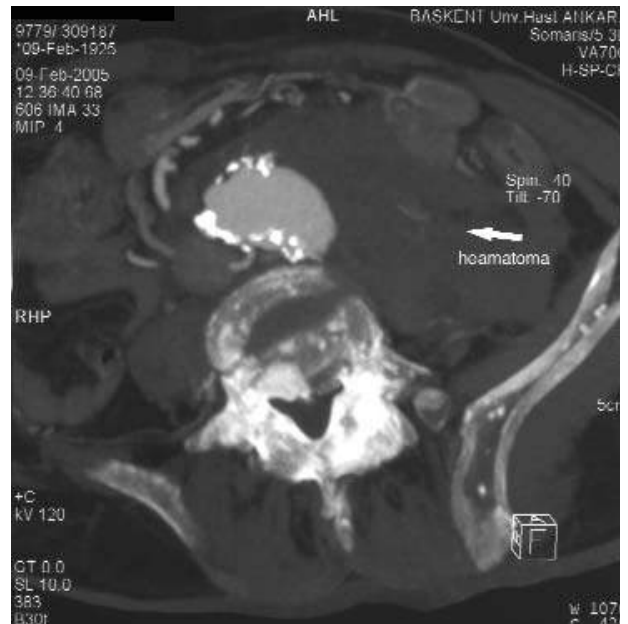
B diseksiyon görülürken, Resim 4'de iflem sonrası görünüm izlenmektedir. Resim 5'de ruptüre abdominal aort anevrizması, Resim 6'da stent greft sonrası



Resim 3: Akut Stanford tip B diseksiyon



Resim 4: Akut Stanford tip B diseksiyonunun endovasküler yöntemle tamir sonrası görünümü



Resim 5: Ruptüre abdominal aort anevrizması



Resim 6: Ruptüre abdominal aort anevrizması'nın tamir sonrası görünümü

görülmektedir. Tüm hastalarda teknik başarı ile greft implantasyonu gerçekleştirilmiş olup açık cerrahiye dönüşülmü. Anestezi seçimindeki dağılım ise 15 hastada lokal anestezi, 25 hastada epidural anestezi ve 1 hastada genel anestezi şeklinde idi. Hastalarda anestezi tercihi mümkün olduğunca lokal anestezi veya epidural anestezi yönünde kullanılmaya çalışıldı. Epidural anestezi için pozisyon vermenin mümkün olmadığı durumlarda (hasta kooperasyonu, multiple travma) lokal anestezi ve hafif sedasyon tercih edildi. Her iki durumun mümkün olmadığı multiple travmalı bir hastada mekanik ventilasyon gereksinimi olduğundan kısa süreli genel anestezi tercih edildi. Lezyonların dağılımına bakıldığında zaman torakal aortada lezyonu olan hasta sayısı 11 iken abdominal aortada lezyonu olan hasta sayısı 30 idi. Lezyonların dağılımı tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalarda üç tip endovasküler stent greft kullanıldı. Bu greftlerin dağılımı da tablo 2'de özetlenmiştir. Ortalama floroskopi zamanı 30 ± 3.7 dakika idi. Acil şartlarda endovasküler tamir uygulanan 8 hastada kan transfüzyonu ihtiyacı olup ortalama 172 ± 10.5 ml (160-480 ml) kan kullanıldı. Hastaların ortalama yoğun bakım kalış süresi 1.2 ± 0.7 gün ve toplam hastane kalış süresi ortalama 4.6 ± 1.4 gün idi. Toplam mortalite 3 idi (%7.3). Elektif hastalarda mortalite gözükmezken ölen tüm hastalar acil şartlarda

Tablo 1: Lezyonların dağılımı.

Lezyon	n (sayı)	(%)
Abdominal Aort Anevrizması	22	53.6
Abdominal Aort Anevrizması ruptürü	7	17.07
Abdominal Aort plak ruptürü	1	2.4
Elektif torakal aort anevrizması	3	7.3
Künt Torakal Aort Travması'na		
başlı yalanc anevrizma	1	2.4
Künt Torakal Aort Travması'na		
başlı travmatik aort diseksiyonu	1	2.4
Künt Torakal Aort Travması'na başlı		
Subtotal aort ruptürü	2	4.8
Stanford Tip B diseksiyon	2	4.8
Ruptüre Torakal Aort Anevrizması	2	4.8
Toplam	41	100

Tablo 2: Kullanılan greftlerin dağılımı.

Stent	n (sayı)	Tüp	bufirkasyon
Medtronic - Talent	11	8	3
Medtronic - Talent			
(aortouniiliak)	1	1	0
Gore- Excluder	27	4	23
Jotec E-vita	2	2	0

alan hasta grubunda idi. Ölüm sebepleri miyokard infarktüsü, multi organ yetmezlik ve intraabdominal abondan kanama idi. Bir hastada sağ alt extremitede hemiparezi gelişti. Bu hastamızda Stanford tip B diseksiyon mevcut olup hasta hastaneye başvurduktan kısa süre sonra sağ alt ekstremitte hemiparezisi gelişti fark edildi ve hasta ifleme bu tespitten sonra alındı. Bu hastamızda hemiparezinin sebebi endovasküler stent greft implantasyonu değil aort diseksiyonu hastamızın bizzat kendisi idi. Halen rehabilitasyon programında olan hasta major morbidite gelişen tek hastamız (%2.4).

Hastaların takip süresi ortalama 17.1 ± 5.4 ay idi. Toplam endoleak sayısı 9 idi (%21.9). Endoleak oranları ise 1 hastada tip I (%2.4), 7 hastada tip II endoleak (%17.07) ve 1 hastada da tip III endoleak (%2.4) olarak belirlendi. 1 hastada internal mammarian arter, 5 hastada da lumbal arterler tip II endoleak kaynağı idi. Tip 1 endoleak balon anjioplasti

ve ikinci bir aortik uzatma (extension) yöntemi ile tedavi edildi. Tip II endoleak gelişen hastalar için herhangi bir girişim gerekli olmazken tip III endoleak için bacak rekonneksiyonu uygulandı.

TARTIŞMA

Konvansiyonel cerrahi tedaviye alternatif olarak endovasküler anevrizma tamiri torasik ve abdominal anevrizma tanısı konan ve özellikle ameliyat için yüksek risk taşıyan hastalarda kabul edilmiş bir tedavi yöntemidir. Uzun dönem sonuçları bildiren yayınların eksik olmasına rağmen, iyileşme sürecinin kısa olması, işlem esnasında kan kaybının az olması, genel anestezi gereksiniminin az olması nedeniyle tercih edilen bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

İlk defa 1991'de Parodi ve arkadaşları⁽²⁾. Abdominal aort anevrizması⁽³⁾ endovasküler stent greft ile tedavi etmesinden sonra yaygın kullanıma geçen bu tedavi yöntemi⁽³⁾, ülkemizde de artan bir popülerite ile kullanılmaktadır. Bu tedavinin geniş serilerde tatmin edici sonuçların alınması⁽⁴⁾ takiben son yıllarda torasik aort anevrizmalarında benzer tedavi yöntemleri uygulanmaya başlanmıştır. Özellikle konvansiyonel torasik aort cerrahisinin abdominal aort cerrahisine oranla daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olması bu konunun önemini arttırmaktadır. Torasik aortaya endovasküler stent greft yerleştirilmesi anevrizma duvarında akut tip B diseksiyonlarda^(4,5) ve küt torasik aort yaralanmalarında⁽⁶⁻¹⁰⁾ uygulanabilmektedir. Ayrıca açık cerrahi ile kombine prosedürler bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Yapılan geniş hasta sayılı çalışmalarda özellikle yüksek riskli hasta grubunda sağ kalım üzerinde belirgin bir avantajın olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁻¹³⁾. Bunun başlıca nedeni ise, açık cerrahi yöntem sırasında aortik kros klemp esnasında ve sonrasında olan hemodinamik sorunlar ve reperfüzyon hasarı ayrıca uzamış genel anestezi ve bunun getirdiği sorunlardır. Bizim serimizde de çok yüksek oranda ASA III ve IV grubunda hasta olmasına rağmen (%95.1) mortalitenin sadece % 7.3 olması, bu hastaların da acil şartlar altında işlemeye alınan hastalar olduğu da göz önünde bulundurulduğu zaman bu tedavi yönteminin yüksek riskli hasta grubunda sağ kalım üzerinde olumlu etkisi olduğu sonucu speküle edilebilir.

Endovasküler stent greft ile tedavi yönteminde anevrizmatik kese içerisinde kan akımının devamına gelen ve "endoleak" adı verilen komplikasyon, bu tedavi yönteminde karflı karflıya kalılabilecek bir sorundur ve çeşitli serilerde %11 ile %44 oranlarında karflılaşmıştır⁽¹⁴⁾ bildirilmektedir. İflemin teknik anlamda bir bütün olarak başarılabilmesi için arteryel sisteme komplikasyonsuz girilmesi, greftin proksimal ve distalde kaçak olmadan tutunması (tip I endoleak), greftte kavrama obstrüksiyon ve migrasyon olmaması, önemli branflı malperfüzyonların olmaması gereklidir. Klinik başarı için herhangi bir evrede endoleak bulguları olmadan deformasyon göstermeyen patent greft ve anevrizmada küçülme görülmelidir. Endovasküler stent greft tedavisinin ilk kullanılmaya başlandığında ortaya çıkan greftin kavraması, bükülmesi, tutunduğu yerden kayması (migrasyon) gibi komplikasyonlar, ikinci jenerasyon endovasküler stent greftlerin geliştirilmesi ile önemli ölçüde azalmıştır.

Endovasküler yöntemden sonra gerekebilecek sekonder endovasküler girişimler genellikle kolay uygulanabilen ve iyi sonuç alınan girişimlerdir. Tip I endoleak eşer greftte bir migrasyon yoksa öncelikle endoleak bölgesinde balon dilatasyonu ile tedavi edilmelidir. Balon dilatasyonu, greftin sağlam damar duvarı ile temas yüzeyini arttıracaktır. Eşer greftin migrasyonu söz konusu ise bu bölgeye ek bir greft yerleştirilmesi düşünülebilir. Tip II endoleakde anevrizma kesesi içine, retrograd olarak interkostal, lomber arterler yada diğer kollaterallerden kaynaklanan bir kaçak söz konusu olup kollaterallerin oluşturdığı kaçama göre tedavi şekillenebilir. Endoleakin zaman içinde gelişiminin takibi veya embolizasyon tedavi seçenekleri arasında iken internal iliak arter kaynaklı bir endoleak tedavisi internal iliak arter embolizasyonu olacaktır.

Endovasküler stent greft ile uygulanan tedavinin yüksek riske sahip hastalar için klasik cerrahi yöntem ile kıyaslandığında daha düşük morbidite ve mortalite ile tedavi etmemizi sağlayacak alternatif bir yöntem olduğu sonucuna varabiliriz. Bu yöntemin en önemli özelliği tam ve titiz bir ekip çalışması gerektirmesidir. Kardiyovasküler cerrahi, radyoloji, anestezi ve yorun bakım ekiplerinin tam bir uyum içerisinde çalışması hastanın bu yöntemle tedavi şansının artırılan en önemli faktördür. İflemin sırasında gelişebilecek

komplikasyonlar nedeniyle iflemen klasik cerrahiye çevrilebileceği düflünülerek gerekli hazırlık yapılmalıdır. Postoperatif radyolojik takipler komplikasyonların erken tanısında ve önlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cambria RP, Davison JK, Carter C, Brewster DC, Chang Y, Clark KA, Atamian S. Epidural coaling for spiral cord protection during thoracoabdominal aneurysm repair: a five-year experience. *J Vasc Surg* 2000;31:1093-102.
2. Parodi J.C., Palmaz J.C. Barone H.D. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991;5:491-99.
3. White GH, Thomas SM, Gaines PA. Endovascular management of aortic aneurysms and dissections. In: Beard JD, Gaines PA, editors. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2nd edition. London: WB Saunders; 2001;267-93.
4. Nienaber CA, Fattori R, Lund G, et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement. *N Engl J Med* 1999;340:1539-45.
5. Dake MD, Kato N, Mitchell S, et al. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection. *N Engl J Med* 1999;340:1546-52.
6. Fujikawa T, Yukioka T, Ishimaru S, et al. Endovascular stent grafting for the treatment of blunt thoracic aortic injury. *J Trauma* 2001;50:223-9.
7. Aslim E, Akay T, Pirat A, Boyvat F, Aslamaci S. Endovascular Management of Aortic Arch Injury after Blunt Thoracic Trauma. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29(6):556.
8. Reed AB, Thompson JK, Crafton CJ, Delvecchio C, Giglia JS. Timing of endovascular repair of blunt traumatic thoracic aortic transections. *J Vasc Surg*. 2006;43(4):684-8.
9. Lawlor DK, Ott M, Forbes TL, Kribs S, Harris KA, DeRose G. Endovascular management of traumatic thoracic aortic injuries. *Can J Surg* 2005;48(4):293-7.
10. Ott MC, Stewart TC, Lawlor DK, Gray DK, Forbes TL. Management of blunt thoracic aortic injuries: endovascular stents versus open repair. *J Trauma*. 2004 ;56(3):565-70.
11. Usui A, Ueda Y, Watanabe T, et al. Clinical results of implantation of an endovascular covered stent-graft via midsternotomy for distal aortic arch aneurysm. *Cardiovasc Surg* 2000;8:545-9.
12. Teufelsbauer H, Prusa AM, Wolff K, et al. Endovascular stent grafting versus open surgical operation in patients with infrarenal aortic aneurysms: A prospective score-adjusted analysis. *Circulation* 2002;106:782-7.
13. Carpenter JP, Baum RA, Barker CF, et al. Durability of benefits of endovascular versus conventional abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002;35:222-8.
14. May J, White GH, Yu W, Waugh R, Stephen MS, Harris JP. Repair of abdominal aortic aneurysms by the endoluminal method: Outcome in the first 100 patients. *Med J Aust*. 1996;165:549-51.
15. Blum U, Voshage G, Lammer J, et al. Endoluminal stent-grafts for infrarenal abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1997;336:13-20.
16. Eikelboom BC, Blankensteijn. How and when to treat an endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. In: Whittemore AD, Bandyk DF, Cronenwett JL, Hertzner NR, White RA, editors. *Advances in Vascular Surgery*. St. Louis: Mosby; 1999. 105-22.