

گزارش یک مورد تیروزیمی ارثی نوع I

دکتر ماندانا رفیعی: استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز؛ نویسنده رابط
دکتر امیر حسین جعفری روحی: دستیار کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر ندا اصغری کلیبر: پزشک عمومی

دریافت: ۸۲/۷/۲۳، بازنگری نهایی: ۸۲/۱۲/۲، پذیرش: ۸۲/۱۲/۱۳

چکیده

تیروزیمی نوع ۱، اختلال ارثی اتوزوم مغلوب، در اثر نقص فعالیت آنزیم فوماریل استواسات پدید می آید. درمان با ۲- (۲-نیترو ۴-تری فلورو-متیل بنزوتیل) -۳، ۱-سیکلو هگزانیدون یا NTBC به عنوان مهارکننده ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات دی اکسیژناز موفقیت آمیز بوده است. در این مقاله بیماری که با تشخیص تیروزیمی نوع ۱ از دو سالگی تحت درمان با NTBC و رژیم غذایی قرار گرفته بود، گزارش شده است. در عرض پنج سال پیگیری، علائم بیمار فروکش کرد و شواهدی به نفع کارسینوم هپاتوسلولر در بیمار به دست نیامد و رشد و نمو کودک در حد مطلوب بود. مطالعات مشابه نیز اثرات این دارو را همانند بررسی حاضر نشان داده است.

کلید واژه ها: تیروزیمی نوع ۱، NTBC

مقدمه

تیروزیمی نوع ۱ (یا تیروزیمی هپاتورنال) اختلال ارثی اتوزوم مغلوب در اثر نقص فعالیت آنزیم فوماریل استواسات هیدرولاز است. در این بیماری افزایش متوسط غلظت سرمی تیروزین با ابتلای شدید کبد، کلیه ها و دستگاه عصبی مرکزی همراه می شود. این یافته ها به علت تجمع متابولیت های واسطه ای تیروز در بدن، به ویژه سوکسینیل استون، به وجود می آیند. کاهش فعالیت ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات داکسیژناز و مائیل استواسات ایزومراز که در این حالت دیده می شود، به عنوان پدیده ای ثانوی تلقی می گردد (۱-۴).

شیرخواران گرفتار ممکن است در دو هفته اول زندگی یا در طول سال اول عمر علامتدار شوند. مرگ و میر تا یک سالگی در ۶۰ درصد شیرخوارانی که در زیر ۲ ماه علامتدار شده اند دیده می شود. ولی در شیرخوارانی که بعد از ۶ ماهگی علامتدار می شوند، تنها ۴ درصد مرگ و میر دیده شده است (۱).

بحران کبدی حاد، تب، بی قراری، استفراغ، خونریزی، هپاتومگالی، زردی، افزایش ترانس آمیناز های سرمی و هیپوگلیسمی شایع است. کارسینوم کبدی در بیش از ۳۷ درصد و حملات نوروپاتی محیطی حاد شبیه به پورفیری حاد در ۴۰ درصد شیرخواران به وجود می آید (۱). گرفتاری کلیه به شکل سندرم شبیه فانکونی با اسیدوز متابولیک، هیپرفسفاتوری، هیپوفسفاتمی، ریکتز مقاوم به ویتامین D دیده می شود (۱).

گزارش مورد

بیمار الف. م، ۷ ساله، مذکر، ساکن تبریز، حاصل زایمان طبیعی و سرموعده، با وزن تولد ۳۷۰۰ گرم و بدون مشکل پری ناتال است. بعد از تولد کمی هیپوتون بوده است. از ۱۲ روزگی دچار زردی می شود که تحت فتوتراپی قرار می گیرد ولی کاملاً برطرف نمی شود و در حدود ۲ ماهگی دچار اتساع شکم و رنگ پریدگی می شود. با مراجعات سرپایی به پزشکان، قطره آهن دریافت می کند ولی بررسی بیشتری انجام نمی شود، تا اینکه در حدود ۲ سالگی به علت تشدید علائم اتساع شکمی، رنگ پریدگی و پلی اوری و بی حالی تحت بررسی بیشتر قرار می گیرد. در ۲ سالگی یافته های زیر را در معاینه داشته است: کبد حدود ۱۰ سانتیمتر زیر لبه دنده ای با قوام نسبتاً سفت و خشن، طحال حدود ۵ سانتیمتر زیر لبه دنده ای با قوام نرم،

بیمار الف. م، ۷ ساله، مذکر، ساکن تبریز، حاصل زایمان طبیعی و سرموعده، با وزن تولد ۳۷۰۰ گرم و بدون مشکل پری ناتال است. بعد از تولد کمی هیپوتون بوده است. از ۱۲ روزگی دچار زردی می شود که تحت فتوتراپی قرار می گیرد ولی کاملاً برطرف نمی شود و در حدود ۲ ماهگی دچار اتساع شکم و رنگ پریدگی می شود. با مراجعات سرپایی به پزشکان، قطره آهن دریافت می کند ولی بررسی بیشتری انجام نمی شود، تا اینکه در حدود ۲ سالگی به علت تشدید علائم اتساع شکمی، رنگ پریدگی و پلی اوری و بی حالی تحت بررسی بیشتر قرار می گیرد. در ۲ سالگی یافته های زیر را در معاینه داشته است: کبد حدود ۱۰ سانتیمتر زیر لبه دنده ای با قوام نسبتاً سفت و خشن، طحال حدود ۵ سانتیمتر زیر لبه دنده ای با قوام نرم،

بیمار الف. م، ۷ ساله، مذکر، ساکن تبریز، حاصل زایمان طبیعی و سرموعده، با وزن تولد ۳۷۰۰ گرم و بدون مشکل پری ناتال است. بعد از تولد کمی هیپوتون بوده است. از ۱۲ روزگی دچار زردی می شود که تحت فتوتراپی قرار می گیرد ولی کاملاً برطرف نمی شود و در حدود ۲ ماهگی دچار اتساع شکم و رنگ پریدگی می شود. با مراجعات سرپایی به پزشکان، قطره آهن دریافت می کند ولی بررسی بیشتری انجام نمی شود، تا اینکه در حدود ۲ سالگی به علت تشدید علائم اتساع شکمی، رنگ پریدگی و پلی اوری و بی حالی تحت بررسی بیشتر قرار می گیرد. در ۲ سالگی یافته های زیر را در معاینه داشته است: کبد حدود ۱۰ سانتیمتر زیر لبه دنده ای با قوام نسبتاً سفت و خشن، طحال حدود ۵ سانتیمتر زیر لبه دنده ای با قوام نرم،

بیمار الف. م، ۷ ساله، مذکر، ساکن تبریز، حاصل زایمان طبیعی و سرموعده، با وزن تولد ۳۷۰۰ گرم و بدون مشکل پری ناتال است. بعد از تولد کمی هیپوتون بوده است. از ۱۲ روزگی دچار زردی می شود که تحت فتوتراپی قرار می گیرد ولی کاملاً برطرف نمی شود و در حدود ۲ ماهگی دچار اتساع شکم و رنگ پریدگی می شود. با مراجعات سرپایی به پزشکان، قطره آهن دریافت می کند ولی بررسی بیشتری انجام نمی شود، تا اینکه در حدود ۲ سالگی به علت تشدید علائم اتساع شکمی، رنگ پریدگی و پلی اوری و بی حالی تحت بررسی بیشتر قرار می گیرد. در ۲ سالگی یافته های زیر را در معاینه داشته است: کبد حدود ۱۰ سانتیمتر زیر لبه دنده ای با قوام نسبتاً سفت و خشن، طحال حدود ۵ سانتیمتر زیر لبه دنده ای با قوام نرم،

بیمار الف. م، ۷ ساله، مذکر، ساکن تبریز، حاصل زایمان طبیعی و سرموعده، با وزن تولد ۳۷۰۰ گرم و بدون مشکل پری ناتال است. بعد از تولد کمی هیپوتون بوده است. از ۱۲ روزگی دچار زردی می شود که تحت فتوتراپی قرار می گیرد ولی کاملاً برطرف نمی شود و در حدود ۲ ماهگی دچار اتساع شکم و رنگ پریدگی می شود. با مراجعات سرپایی به پزشکان، قطره آهن دریافت می کند ولی بررسی بیشتری انجام نمی شود، تا اینکه در حدود ۲ سالگی به علت تشدید علائم اتساع شکمی، رنگ پریدگی و پلی اوری و بی حالی تحت بررسی بیشتر قرار می گیرد. در ۲ سالگی یافته های زیر را در معاینه داشته است: کبد حدود ۱۰ سانتیمتر زیر لبه دنده ای با قوام نسبتاً سفت و خشن، طحال حدود ۵ سانتیمتر زیر لبه دنده ای با قوام نرم،

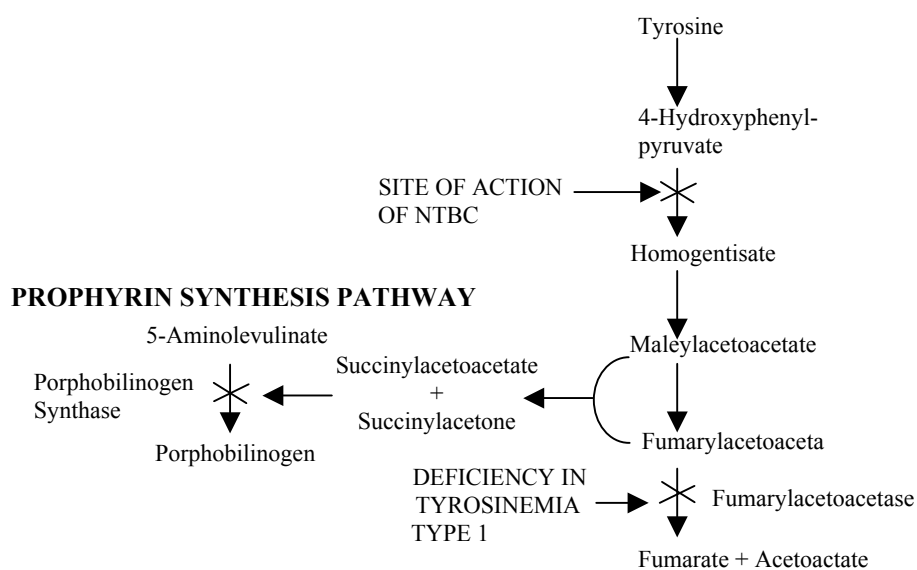
۳/۵ mg/dl، تجزیه ادراری طبیعی، گازهای خون شریانی با PH معادل ۷/۳۳، فشار شریان دی اکسید کربن ۲۳ و بی کربنات ۱۲/۲. در کروماتوگرافی اسیدهای آمینه سرم و ادرار نوار ضعیف تیروزین وجود داشت. همچنین بیمار از نظر هیپاتیت های ویروسی، عفونت های توکسوپلازما، سرخچه، سیفیلیس، هرپس، هیپوتیروئیدی، کلستازهای آناتومیک مجاری صفراوی، نقص آلفا-۱ آنتی تریپسین، فیروز کیستیک و گالاکتوزمی بررسی شد که منفی بود. در سونوگرافی هپاتواسپلنومگالی و اکوی خشن کبد، کلیه های بزرگ و اکوژن گزارش شده بود. آندوسکوپي دستگاه گوارش فوقانی واریس درجه یک مری را مشخص کرد و اکوکاردیوگرافی قلب طبیعی بود. در گرافی میچ دست علام ریکنز وجود داشت. سوکسینیل استون تیروزین و فنیل آلانین و متیونین، آلفافتوپروتئین خون و سطح ادراری ۵-آمینولولینیک اسید، سوکسینیل استون و سوکسینیل استواسیات با فرستادن نمونه خون و ادرار بیمار به بخش بیوشیمی بیمارستان شالگرن گوتنبرگ در سوئد اندازه گیری شد که در جدول ۱ آورده شده است.

اریتم کف دست ها، چماقی شدن جزئی انگشتان، آنژیوم عنكبوتی بر روی شکم، قلب و ریه طبیعی، معاینه عصبی طبیعی، قد، وزن و دور سر طبیعی. در ۱۱ ماهگی گردن گرفته ولی حرف زدن کمی با تاخیر شروع شده است. دومین فرزند خانواده دو فرزند است. فرزند دیگر سالم است. والدین منسوب (پسر عمو و دختر عمو) هستند. بیماری خاصی در افراد نزدیک خانواده وجود ندارد.

آزمایش های انجام شده در ۲ سالگی عبارت بودند از: شمارش سلولهای سفید ۱۲۰۰۰، هموگلوبین ۱۱ gr/dl، هماتوکریت ۳۳٪، سدیم ۱۳۶ meq/l، پتاسیم ۴/۶ meq/l، کلسیم ۸/۵ mg/dl فسفر ۸ mg/dl، اوره ۲/۸، کراتینین ۴ mg/dl، AST ۴ IU/L، ALT ۴۴، آلکالین فسفاتاز ۵۲۹ IU/L، بیلی روبین تام ۲/۲ میلی روئین مستقیم ۰/۷ mg/dl، پروتئین تام ۶ gr/dl، آلبومین ۳/۶ gr/dl، گلوبولین ۲/۴ gr/dl، گاماگلوبولین ترانسفراز ۱۷۶ U/L، زمان پروترومبین ۱۹ ثانیه، زمان ترومبین پارشیل ۷۸ ثانیه، کلسترول ۱۱۳ mg/dl، تری گلیسرید ۷۲ mg/dl، قند خون ۷۷ mg/dl، اسیداوریک

جدول ۱: گزارش آزمایشگاه بیوشیمی دانشگاه گوتنبرگ قبل و بعد از شروع NTBC

نوع آزمایش	واحد	مقدار طبیعی	قبل از شروع NTBC	یک هفته بعد از NTBC	یک ماه بعد از NTBC	۴ ماه بعد از NTBC
سوکسینیل استون پلاسما	μmol/l	<۰/۱	۳۴	۳	۰/۵۹	۱/۷
آلفافتوپروتئین سرم	μg/l	<۱۲	۳۱۷۰۰	۵۷۲۰	۱۴۴۰	۱۱۲۰
تیروزین پلاسما	μmol/l	۵۰-۱۳۰	۲۵۵	۴۱۲	۳۴۸	۵۷۴
فنیل آلانین پلاسما	μmol/l	۴۰-۱۲۰	۷۳	۶۱	۵۴	۷۰
متیونین پلاسما	μmol/l	۲۰-۵۰	۱۴۰	۴۴	۲۸	۲۳
۵-آمینولولینیک اسید ادرار	mmol/mol Creatinine	۰-۳	۷۰۰	۷/۳	۸۷	۱۲
سوکسینیل استون ادرار	mmol/mol Creatinine	<۱	۱۰۰۰	<۱	<۱	<۱
سوکسینیل استواسیات ادرار	mmol/mol Creatinine	<۱	۴۵	<۱	<۱	<۱
NTBC سرم	mol/l	-	-	-	۲۲/۷	۱۶/۵



شکل ۱: مسیر تجزیه تیروزین و محل اثر NTBC (۱۲)

مطالعه بر روی ۱۳ بیمار، ۶ نفر که دارو دریافت نکرده بودند در عرض ۳ تا ۳۶ ماه فوت کردند و ۷ نفر بقیه که تحت درمان با NTBC قرار گرفته بودند، در پیگیری ۴ تا ۱۱ ساله زنده ماندند و حال عمومی رضایت بخشی داشتند (۵).

در بررسی ۲۲۰ بیمار از چندین مرکز که تحت درمان با NTBC قرار گرفته بودند، عدم پاسخ به درمان در ۱۰ درصد وجود داشت که در نیمی از این افراد پیوند کبد با موفقیت انجام شد و میزان مرگ و میر را به ۵٪ کاهش داد (۱۰).

شیوع این بیماری در جمعیت فرانسوی زبان کانادا یک در ۱۲۰ هزار تخمین زده می شود (۱). در کشور ما موارد متعدد تیروزیمی نوع ۱ ملاحظه می شود که آمار دقیقی در دست نیست ولی در مراکز درمانی نیاز به مداوای این بیماران کاملاً محسوس است. در یک بررسی ۱۰ ساله که خاتمی و شفق انجام دادند، از ۱۱ بیمار مبتلا به تیروزیمی که NTBC دریافت نکرده بودند، ۱۰ بیمار فوت کردند و یک بیمار مبتلا به کارسینوم کبدی شد (۱۱). در مورد بیمار ذکر شده به علت اینکه رژیم درمانی جهت درمان وی کافی نبود، NTBC با موفقیت به کار رفت. بعد از یک ماه از شروع این ماده همراه با بهبود علائم و حال عمومی، سوکسینیل استون پلاسما، به طور آشکار کاهش یافت ($4 \mu\text{mol/l}$ قبل از شروع NTBC به $3 \mu\text{mol/l}$ و سپس $0.59 \mu\text{mol/l}$ در عرض یک ماه رسید). غلظت پلاسمایی فنیل آلانین و متیونین نیز کاهش یافت. آنزیم های کبدی به حد طبیعی برگشت. تیروزین پلاسما افزایش یافت که با نتایج سایر مطالعات همخوانی دارد (۱). مقادیر آمینولولینیک اسید و سوکسینیل استون و سوکسینیل استواساتات ادرار طبق جدول ۱ به طور آشکار بهبود یافت و در دو مورد اخیر طبیعی شد.

در یک مطالعه مشابه علائم نارسایی کبدی بعد از ۳ هفته درمان با NTBC بهبود یافته بود (۷)، که در بیمار ما نیز یک ماه بعد آسیت، ارگانومگالی و علائم سندرم فانکونی (پلی اوری، اسیدوز، هیپوسفاتمی) بهبود چشمگیری داشتند.

غلظت سرمی NTBC با دوز منفرد 1 mg/kg به اوج خود می رسد و نیمه عمر آن در حدود ۵۴ ساعت است (۸) که در بیمار ما یک ماه بعد از شروع دارو سطح سرمی آن $22.7 \mu\text{mol/l}$ بود که به علت مشکل بودن تهیه آن و مصرف ناکافی دارو در ۳ ماه بعد سطح سرمی دارو $16.5 \mu\text{mol/l}$ گزارش شد که همراه با بدحال شدن نسبی بیمار و افزایش سوکسینیل استون پلاسما به $1.7 \mu\text{mol/l}$ بود.

در پیگیری ۵ ساله بیماری در حد مطلوب کنترل شده بود و هیچ علامتی از کارسینوم کبد دیده نشد. مقدار آلفافتوپروتئین که بعد از شروع درمان سیر نزولی داشت، در حد پایین قرار گرفت که با مطالعه دیگری که در آن پیگیری به مدت ۱۲ تا ۳۹ ماه بعد از تجویز TNBC انجام شده بود، همخوانی دارد (۷). همچنین در یک مطالعه چند مرکزی، در ۱۰۱ بیمار با سنین ۲ تا ۸ سال که NTBC قبل از ۲ سالگی دریافت کرده بودند هیچ نوع سرطانی گزارش نشد (۱۰). بیمار ما NTBC را بعد از ۲ سالگی دریافت کرده بود ولی برخلاف مطالعه ای که ایجاد سرطان را در این بیماران بالا گزارش کرده است (۶ و ۱۰)،

بیمار با تشخیص تیروزیمی نوع ۱ تحت رژیم درمانی حاوی تیروزین و آلانین اندک قرار گرفت. ولی پاسخ به این رژیم درمانی مناسب نبود و علائم بیمار پیشرفت می کرد. بیمار تحت درمان با NTBC با دوز 1 mg/kg قرار گرفت. نمونه خون و ادرار یک هفته، یک ماه و چهار ماه بعد از درمان به آزمایشگاه مذکور فرستاده شد که نتایج آن را در جدول ۱ ملاحظه می کنید.

علائم بالینی و آنزیم های کبدی فسفر، PH، بی کربنات، آلفا فتوپروتئین بیمار نیز در زمانهای مذکور بررسی شد. بهبود علائم بالینی و آزمایشگاهی بیمار بعد از یک ماه به طور محسوس ملاحظه شد. از میزان اتساع شکم کاسته و پلی اوری برطرف شد و حال عمومی بیمار بهتر شد. آنزیم های کبدی طبیعی شد. سونوگرافی کاهش اندازه کبد و طحال را نشان داد. بیمار در عرض ۵ سال به فواصل ۳ ماهه مرتباً کنترل و آزمایش های عملکرد کبد و کلیه ها بررسی شد. معیارهای رشدی کودک نیز پایش گردید. در این مدت عارضه مهمی ملاحظه نشد و بیمار به خوبی با دریافت دارو تحت کنترل قرار گرفت.

در حال حاضر کبد اسانتیتر زیر لبه دنده ای لمس می شود. رشد و تکامل کودک طبیعی است. فقط در زمانهایی که دریافت دارو به علت مشکلات تهیه آن به وقفه می افتد بیمار علائم بی حالی، دردهای شدید پا، استفراغ، ایلئوس (بحران شبیه پورفیری) را نشان می دهد.

بحث

۲- (۲- نیترو-۴-تری فلورمتیل بنزوئیل) -۱،۳- سیکلو هگزان دیون NTBC یا یک تری کتون با فعالیت گیاه کشی است که به وسیله مهار آنزیم ۴- هیدروکسی فنیل پیرووات داکسیژناز در گیاهان عمل می کند (شکل ۱).

مطالعات نشان که NTBC یک مهارکننده قوی ۴- هیدروکسی فنیل پیرووات داکسیژناز کبد انسان است و با بلوک یا کاهش تشکیل متابولیت های توکسیک از قبیل سوکسینیل استواساتات در کبد در درمان تیروزیمی نوع ۱ مؤثر واقع می شود (۹).

در فوریه ۱۹۹۱ برای اولین بار NTBC با موفقیت در درمان تیروزیمی نوع ۱ به کار رفت (۱۰ و ۹). درمان با NTBC زمان زنده ماندن بیماران را افزایش و نیاز به پیوند کبد را در اوایل کودکی کاهش می دهد (۶). در بیمارانی که این درمان در اوایل زندگی شروع می شود کارسینوم هپاتوسلولر نسبت به بیمارانی که درمان را دیرتر دریافت می کنند، کمتر دیده می شود. در یک مطالعه ۱ درصد بیمارانی که درمان را زودتر دریافت کرده بودند، در نخستین سال دچار کارسینوم هپاتوسلولر شدند ولی بیمارانی که شروع NTBC در آنها دیرتر انجام شده بود به طور چشمگیری دچار کارسینوم هپاتوسلولر شده بودند (۶ و ۱۰). بحران های پورفیریک نیز در بیماران درمان شده با NTBC دیده نشد (۶). ولی در یک بررسی دیگر که زمان شروع NTBC را مد نظر قرار نداده بودند، افزایش آلفافتوپروتئین در سال دوم درمان و ایجاد کارسینوم هپاتوسلولر را در بیماران علیرغم دریافت دارو بالا گزارش کردند (۴). گزارش های متعدد از منابع مختلف اهمیت کاربرد NTBC را در درمان تیروزیمی نوع ۱ مسجل کرده است. در یک

تحمیل می کند. با توجه به اینکه ادامه زندگی برای این بیماران به دریافت منظم و بموقع این دارو بستگی دارد می باید تدابیر لازم بهبود وضعیت سلامت اندیشیده شود.

دچار چنین عارضه ای نشده است و این شاید به دلیل نبودن بیماران دیگر جهت مقایسه و سایر علل نامشخص باشد.

NTBC مورد نیاز این بیمار توسط هلال احمر ایران از یک شرکت فرانسوی تهیه می شود که هزینه خیلی بالایی برای بیمار

References

1. Rezvani I. Tyrosine. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2000; pp: 347-50
2. Grompe M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia I. Semin Liver Dis. 2001; 21(4): 563-71
3. Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. Pediatr Dev Pathol. 2001; 4(3): 212-21
4. Ros Viladoms J, Vilaseca Busca MA, Lamberuschini Ferri N, Mas Comas A, Gonzalez Pascual E, Holme E. Evolution of a case of tyrosinemia type I treated with NTBC. An Esp Pediatr. 2001; 54(3): 305-9
5. Elpeleg ON, Shaag A, Holme E, Zughayar G, Ronen S, Fisher D, et al. Mutation analysis of the FAH gene in Israeli patients with tyrosinemia type I. Hum Mutat. 2002; 19(1): 80-1
6. Holme E, Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. Clin Liver Dis. 2000; 4(4): 805-14
7. Barkaoui E, Debray D, Habes D, Ogier H, Bernard O. Favorable outcome of treatment with NTBC of acute liver insufficiency disclosing hereditary tyrosinemia type I. Arch pediatr. 1999; 6(5): 540-4
8. Hall MG, Wilks MF, Provan WM, Eksborg S, Lumholtz B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-[2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl]-1,3-cyclohexanedione) and mesotriene, inhibitors of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2001; 52(2): 169-77
9. Lock EA, Ellis MK, Gaskin P, Robinson M, Auton TR, Provan WM, et al. From toxicological problem to therapeutic use: the discovery of the mode of action of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), its toxicology and development as a drug. J Inherit Metab Dis. 1998; 21(5): 498-506
10. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinemia type I and NTBC (2-[2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl]-1,3-cyclohexanedione). J Inherit Metab Dis 1998; 21(5): 507-17
۱۱. خاتمی غ، شفق ح. تیروزینمی و بررسی بیماران مبتلا در مرکز طبی کودکان. پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای تخصصی در رشته کودکان. ۱۳۷۱، صفحه ۶۷.
12. Wyllie R, Hyams J. Pediatric Gastrointestinal Diseases. 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1999; pp: 581