

Tình hình mắc bệnh glôcôm và các yếu tố liên quan của người trên 40 tuổi tại thành phố Huế

Trần Nguyễn Trà My¹, Nguyễn Minh Tâm², Phan Văn Năm³

(1) BSNT, Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế, chuyên ngành Y tế Công cộng

(2) Khoa Y tế công cộng, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(3) Bộ môn Mắt, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Bệnh glôcôm là một bệnh mắt thường gặp, khá nguy hiểm ảnh hưởng đến sức khỏe cộng đồng vì là một trong những nguyên nhân chủ yếu gây mù lòa vĩnh viễn. Mặc dù tình trạng mù lòa do glôcôm có thể phòng tránh được, tuy nhiên phần lớn bệnh nhân glôcôm không được chẩn đoán đòi hỏi phải có một hệ thống sàng lọc để giúp bệnh nhân phát hiện mình bị glôcôm và điều trị kịp thời. **Mục tiêu:** 1) Mô tả tình hình mắc bệnh glôcôm ở trên 40 tuổi tại thành phố Huế. 2) Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến bệnh glôcôm tại địa điểm nghiên cứu. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 2025 người trên 40 tuổi tại 27 phường của thành phố Huế. **Kết quả:** Tỷ lệ glôcôm là 4,7% trong đó glôcôm góc đóng chiếm 55,2%, có 9,1% người dân nghi ngờ glôcôm. 58,3% glôcôm mới được phát hiện lần đầu. Tỷ lệ bệnh nhân glôcôm bị mù chiếm 21,7%. Có sự liên quan giữa bệnh glôcôm và các yếu tố: tuổi, giới, bệnh tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường, bệnh tim mạch, tiền sử gia đình bị glôcôm, tiền sử phẫu thuật mắt. **Kết luận:** Tỷ lệ glôcôm là 4,7% với 21,7% bị mù. Bệnh glôcôm liên quan với tuổi, giới, bệnh tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường, bệnh tim mạch, tiền sử gia đình bị glôcôm, tiền sử phẫu thuật mắt.

Từ khóa: Glôcôm, người trên 40 tuổi.

Abstract

Glaucoma situation and related factors of persons over 40 years old in Hue city

Tran Nguyen Tra My¹, Nguyen Minh Tam², Phan Van Nam³

(1) PhD Student of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Faculty of Public Health, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(3) Ophthalmology Dept., Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Introduction: Glaucoma is a common eye disease that is quite dangerous to public health as one of the major causes of permanent blindness. Although glaucoma can be prevented, most glaucoma patients are underdiagnosed. It's require a screening system to help patients detect glaucoma and treat it promptly. **Objective:** 1) To describe the glaucoma situation of person over 40 years old in Hue city. 2) To find out some factors related to glaucoma at study sites. **Methods:** A descriptive cross-sectional method was conducted with 2025 people over 40 years old in 27 wards of Hue city. **Results:** The percentage of glaucoma is 4.7%, with closed glaucoma accounting for 55.2%, with 9.1% of people suspected of glaucoma. The percentage of glaucoma patients suffering from blindness was 21.7%. There was an association between glaucoma and age, gender, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, family history of glaucoma, previous history of ocular surgery. **Conclusions:** The percentage of glaucoma is 4.7%, blindness is 21.7%, glaucoma is related to age, gender, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, family history of glaucoma, preoperative eye surgery.

Key words: Glaucoma, people over 40 years old.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Glôcôm đứng thứ hai trong các nguyên nhân gây mù, thường chỉ đứng sau đục thể thủy tinh ở những nước đang phát triển hoặc bệnh võng mạc đái tháo đường ở những nước phát triển. Những

tổn hại chức năng và thực thể do glôcôm gây nên sẽ không có khả năng hồi phục. Kết quả điều tra RAAB (Đánh giá nhanh mù lòa có thể phòng tránh được) năm 2015 cho thấy ở Việt Nam tỷ lệ mù hai mắt do glôcôm ở người trên 50 tuổi chiếm khoảng

4,0%, đứng thứ hai trong các nguyên nhân gây mù. Việt Nam hiện nay có khoảng 24,800 người mù do glôcôm [12]. Mặc dù tình trạng mù lòa do glôcôm có thể phòng tránh được, tuy nhiên điều đáng chú ý là phần lớn bệnh glôcôm không được chẩn đoán. Ở những quốc gia phát triển, 50% bệnh nhân không biết mình bị glôcôm. Tỷ lệ này lên đến trên 90% ở những quốc gia đang phát triển [13].

Với một số lượng lớn người mang glôcôm - một bệnh gây mù có thể điều trị lại không được tiếp cận dịch vụ y tế đòi hỏi phải có một hệ thống sàng lọc để giúp bệnh nhân phát hiện mình bị glôcôm và điều trị kịp thời. Điều này sẽ giúp bảo tồn thị lực, cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân glôcôm. Xuất phát từ lý do trên chúng tôi tiến hành đề tài: **Tình hình mắc bệnh glôcôm và các yếu tố liên quan của người trên 40 tuổi tại thành phố Huế**, với mục tiêu:

1) Mô tả tình hình bệnh glôcôm ở người trên 40 tuổi tại thành phố Huế;

2) Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến bệnh glôcôm tại địa điểm nghiên cứu.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Người dân trên 40 tuổi tại 27 phường của thành phố Huế từ tháng 9 năm 2016 đến tháng 11 năm 2017. Ngoại trừ những người không đủ sức khỏe hoặc quá già yếu để khám sàng lọc và tham gia phỏng vấn.

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

2.3. Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ glôcôm

Bảng 1. Phân bố về tỷ lệ glôcôm

Hình thái	n (người)	Tỷ lệ %
Nghi ngờ glôcôm	184	9,1
Glôcôm	96	4,7
Bình thường + Bệnh mắt khác	1866	92,2
Tổng	2025	100

Nhận xét: Tỷ lệ glôcôm là 4,7%, có 9,1% người dân nghi ngờ glôcôm.

3.2. Tỷ lệ glôcôm mới phát hiện

Bảng 2. Phân bố về tỷ lệ glôcôm mới phát hiện

Bệnh glôcôm	n (người)	Tỷ lệ %
Mới phát hiện lần đầu	56	58,3
Được chẩn đoán trước đó	40	41,7
Tổng cộng	96	100,0

Nhận xét: Có 58,3% bệnh nhân glôcôm không biết mình mắc glôcôm, chỉ 41,7% có biết mình mắc bệnh glôcôm trước đó.

$$n = Z^2 \frac{p(1-p)}{e^2} k$$

- $Z_{1-\alpha/2}$: độ tin cậy, với độ tin cậy 95% có $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

- p: Tỷ lệ người có bệnh glôcôm trên quần thể dân số 40 tuổi trở lên: 4,86 %, tương đương $p = 0,0486$ [4].

- e: là sai số dự tính; $e = 1\%$. Tính được $n = 2025$

2.4. Phương pháp thu thập số liệu: Người dân trên 40 tuổi được lựa chọn ngẫu nhiên được mời về phòng khám Bác sĩ Gia đình để tiến hành khám mắt trả lời phỏng vấn. Phiếu điều tra gồm 2 phần chính: phần 1: thông tin của người được điều tra, một số đặc điểm về thói quen khám mắt, các bệnh lý trước đó gồm bệnh lý mắt và bệnh lý toàn thân. Phần 2 là các đặc điểm về thị lực, nhãn áp, bệnh lý mắt.

Chẩn đoán bệnh glôcôm theo tiêu chuẩn của Hiệp hội địa lý và dịch tễ học Nhãn khoa quốc tế ISGEO (International Society for Geographic and Epidemiological Ophthalmology) [14].

Nghi ngờ glôcôm: nhãn áp: 20 - 21 mmHg với nhãn áp kế Schiotz, 21 - 22 mmHg với nhãn áp kế Goldmann hoặc nhãn áp không cao nhưng có các triệu chứng lâm sàng, có lồi đĩa thị giác rộng và tổn thương thị trường điển hình [1].

Góc mở: Tiền phòng sâu, góc tiền phòng mở rộng hoặc trung bình.

Góc đóng: Tiền phòng nông, nghiệm pháp Van Herrick $< 1/4$ bề dày giác mạc hoặc áp sát mặt sau giác mạc [1].

2.5. Xử lý số liệu: Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

3.3. Hình thái glôcôm

Bảng 3. Phân bố về hình thái glôcôm

Hình thái	n (người)	Tỷ lệ %
Nguyên phát	Góc mở	35
	Góc đóng	53
Thứ phát	8	8,3
Tổng	96	100

Nhận xét: Glôcôm góc đóng chiếm tỷ lệ chủ yếu: 55,2%, 36,5% bệnh nhân bị glôcôm góc mở.

3.4. Mức thị lực của bệnh nhân glôcôm

Bảng 4. Phân bố mức thị lực của mắt người bệnh glôcôm

Các mức thị lực	n (mắt)	Tỷ lệ %
> 7/10	14	10,1
7/10 - 4/10	36	26,1
3/10 - ĐNT 3m	58	42,0
ĐNT < 3m	30	21,7
Tổng	138	100

Nhận xét: Chỉ 10,1% bệnh nhân glôcôm có thị lực > 7/10; 21,7% bệnh nhân glôcôm có mức TL < ĐNT 3m. Theo phân loại thị lực, TL < ĐNT 3m được gọi là mù [2].

3.5. Liên quan giữa glôcôm và các yếu tố

Bảng 5. Liên quan giữa glôcôm và các yếu tố

		Glôcôm	Có		Không		P
		n	%	n	%		
Tiền sử gia đình	Có người bị glôcôm	12	0,6	26	1,3	<0,05	
	Không có người bị glôcôm	84	4,1	1903	94,0		
Giới	Nam	46	2,3	660	32,6	<0,05	
	Nữ	50	2,5	1269	62,7		
Tuổi	≤ 60 tuổi	14	0,7	821	40,5	<0,05	
	> 60 tuổi	82	4,0	1108	54,7		
Đái tháo đường	Có	46	2,3	660	32,6	<0,05	
	Không	50	2,5	1269	62,7		
Tăng huyết áp	Có	32	1,6	378	18,7	<0,05	
	Không	64	3,2	1551	76,6		
Bệnh tim mạch	Có	7	0,3	56	2,8	<0,05	
	Không	89	4,4	1873	92,5		
Tiền sử chấn thương phẫu thuật mắt	Có	33	1,6	224	11,1	<0,05	
	Không	63	3,1	1705	84,2		
Tổng cộng		96	4,7	1929	95,3	100	

Nhận xét: Có sự liên quan giữa glôcôm và tiền sử gia đình bị glôcôm, giới, tuổi, đái tháo đường, tăng huyết áp, tiền sử phẫu thuật mắt với p < 0,05.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ glôcôm là 4,7%, có 9,1% người dân nghi ngờ glôcôm. Một số nghiên cứu về tỷ lệ glôcôm ở Việt Nam cho kết quả

như sau: nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Tâm về tình hình bệnh glôcôm ở 2818 người trên 40 tuổi tại thành phố Đà Nẵng cho kết quả tỷ lệ mắc bệnh glôcôm: 4,86% [8]. Nghiên cứu của Đào Thị Lâm

Hường cho thấy tỷ lệ bệnh glôcôm được phát hiện tại Nam Định là 2,2%, tại Thái Bình là 2,4% [5]. Như vậy, tỷ lệ glôcôm của chúng tôi có cao hơn các nghiên cứu Đào Thị Lâm Hương nhưng tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Tâm.

Một điều đáng chú ý là có tới 58,3% người bị glôcôm không biết mình mắc glôcôm, chỉ 41,7% người bệnh biết mình bị bệnh. Tương tự như vậy, phần lớn các nghiên cứu đều nhận thấy trong các đợt khám sàng lọc thì hầu hết bệnh glôcôm mới được phát hiện bệnh lần đầu. Theo Myron Yanoff, phần lớn bệnh nhân glôcôm không được chẩn đoán, 50% bệnh nhân glôcôm không biết mình mắc bệnh. Tỷ lệ này lên đến 62% - 75% ở người Tây Ban Nha sống tại Mỹ. Ở các nước đang phát triển, tỷ lệ này lên đến 90% do những hạn chế về tiếp cận dịch vụ y tế [13]. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Tâm, trong tỷ lệ 4,86% người bị glôcôm, glôcôm mới được phát hiện lần đầu qua khám điều tra: 3,26% trong đó 66,9% bệnh nhân glôcôm trong cộng đồng không biết mình bị bệnh và chưa được khám và điều trị [8].

Về hình thái glôcôm, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận glôcôm góc đóng chiếm tỷ lệ chủ yếu: 55,2%, góc mở chỉ chiếm 36,5%. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác là tỷ lệ glôcôm góc đóng và mở khác nhau theo chủng tộc: Người Châu Âu, Châu Mỹ thường mắc glôcôm góc mở trong khi glôcôm góc đóng chiếm ưu thế ở Châu Á đặc biệt là Nam Á [15]. Một số nghiên cứu tương tự như nghiên cứu Bùi Thị Như Quỳnh khi khảo sát trong tất cả các đối tượng trên 40 tuổi đến khám mắt tại bệnh viện, tỷ lệ của glôcôm góc đóng là 4,82%, glôcôm góc mở 1,61% [7]. Nghiên cứu của Đào Thị Lâm Hương trên 2 tỉnh Nam Định và Thái Bình cho kết quả glôcôm góc đóng và góc mở với tỷ lệ: góc đóng 60%, góc mở 25,4% ở Nam Định và tỷ lệ này ở Thái Bình tương ứng là 64,6% và 27,3% [5].

Theo Lang Gerhard, glôcôm là nguyên nhân gây mù thứ hai sau bệnh võng mạc đái tháo đường ở những nước phát triển. Glôcôm chịu trách nhiệm cho 15-20% nguyên nhân gây mù [6]. Điều tra dân số ở Mông Cổ nhận thấy glôcôm chịu trách nhiệm cho 35% nguyên nhân gây mù ở người trưởng thành (36% là do đục thủy tinh thể) [6]. Ở Hồng Kông, glôcôm là bệnh lý mắt gây mù hàng đầu chiếm 16% [10]. Ở Nhật, ba nguyên nhân gây mù hay gặp nhất là bệnh võng mạc đái tháo đường (18%), đục thủy tinh thể (16%), glôcôm (15%) [15]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận glôcôm chịu trách nhiệm gây mù cho 21,7% bệnh nhân mắc glôcôm (thị lực < ĐNT 3m). Tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Tâm: tỷ lệ bệnh nhân glôcôm bị mù chiếm: 11,66%

và thấp hơn nghiên cứu của Đào Thị Lâm Hương: mù do glôcôm lần lượt chiếm 43,5% và 31,4% ở Nam Định và Thái Bình [5], [8].

Về một số yếu tố liên quan với bệnh glôcôm, chúng tôi nhận thấy glôcôm hay gặp ở giới nữ hơn, tỷ lệ glôcôm tăng dần theo tuổi, ≤ 60 tuổi chỉ 0,7% mắc glôcôm thì > 60 tỷ lệ này lên đến 4%. Như theo Leydhecker độ tuổi bệnh nhân glôcôm từ 6 tuổi đến 70 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh là 1,47% dân số và tỷ lệ 2,31% dân số với những người trên 40. Nguyễn Thị Ngọc Liên cũng nhận thấy nguy cơ glôcôm tăng theo tuổi và tỷ lệ nữ gấp 3,5 lần nam [6]. Một số nghiên cứu cũng cho kết quả glôcôm liên quan với các tiền sử gia đình có glôcôm: người ruột thịt của bệnh nhân glôcôm có nguy cơ mắc bệnh gấp 5-6 lần bình thường. Phương thức di truyền còn chưa rõ ràng, có khả năng bệnh di truyền theo nhiều gen và bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố di truyền và môi trường khác nữa.

Chúng tôi nhận thấy có sự liên quan giữa bệnh glôcôm với bệnh tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường, bệnh tim mạch, tiền sử gia đình bị glôcôm với $p < 0,05$. Một số tác giả nhận thấy tỷ lệ glôcôm cao hơn ở các bệnh nhân đái tháo đường [15]. Đái tháo đường được xem là yếu tố dẫn đến các biến chứng trong quá trình phát triển glôcôm. Nhiều giả thuyết được đưa ra để lý giải sự liên quan giữa đái tháo đường và glôcôm. Đầu tiên, đái tháo đường sẽ dẫn đến tổn thương mao mạch, giảm lượng máu đến võng mạc và thần kinh thị giác gây thiếu oxy và dinh dưỡng cho các tế bào sợi trục dẫn đến sự thoái hóa của lớp tế bào hạch là khởi đầu cho tổn thương của glôcôm. Giả thuyết thứ 2 là sự tăng đường máu và lipid máu gây tổn thương tế bào thần kinh, điều này dường như khiến lớp tế bào hạch dễ bị tiêu diệt. Thứ 3, sự tăng lượng đường trong thủy dịch sẽ kích thích tổng hợp và tích lũy fibronectin trong mạng lưới bè dẫn đến suy giảm dòng chảy qua vùng bè [15]. Tăng huyết áp là yếu tố làm nặng glôcôm. Nhiều nghiên cứu ghi nhận có sự tương quan thuận giữa huyết áp và nhãn áp ở một số bệnh nhân glôcôm có tăng huyết áp. Cơ chế được lý giải liên quan đến sự vận chuyển Natri qua biểu mô bị thay đổi. Tăng huyết áp gây tăng vận chuyển Natri qua biểu mô dẫn đến thừa Natri trong thủy dịch [11]. Cơ chế chuyển hóa thần kinh-nội mô bất thường của kiểm soát trương lực mạch máu ở bệnh nhân tăng nhãn áp có liên quan đến tác động của các yếu tố hoạt động mạch, Sự thay đổi mức độ của các yếu tố này dẫn đến rối loạn chức năng nội mô tạo ra cơ mạch và thiếu máu cục bộ đầu dây thần kinh thị giác [9].

Chúng tôi ghi nhận có mối liên quan giữa glôcôm và tiền sử chấn thương, phẫu thuật. Theo

Hội Nhãn khoa Mỹ, chấn thương đụng dập hoặc chấn thương xuyên có thể gây ra glôcôm bởi chấn thương trực tiếp vùng bệ hoặc tắc nghẽn vùng bệ do máu và các thành phần của quá trình viêm. Các phẫu thuật như lấy thể thủy tinh, mổ lỗ rò, ghép giác mạc có thể kéo theo tăng nhãn áp [3].

5. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ glôcôm của thành phố Huế ở đối tượng trên 40 tuổi là 4,7%, có 9,1% người dân nghi ngờ glôcôm. 58,3% người bị glôcôm không biết mình mắc glôcôm.

- Tỷ lệ bệnh nhân bị mù do glôcôm là 21,7%.

- Về thể glôcôm: góc đóng chiếm tỷ lệ chủ yếu: 55,2%, góc mở chỉ chiếm 36,5%.

- Có sự liên quan giữa bệnh glôcôm với các yếu

tố: tuổi, giới, bệnh tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường, bệnh tim mạch, tiền sử gia đình bị glôcôm, tiền sử phẫu thuật mắt.

6. KIẾN NGHỊ

- Tăng cường và duy trì thường xuyên công tác tuyên truyền về bệnh tật để nâng cao nhận thức của cộng đồng.

- Tập huấn nâng cao năng lực chuyên môn cho cán bộ y tế cơ sở.

- Thực hiện đo nhãn áp đầy đủ như một qui trình bắt buộc cho người trên 40 tuổi và các đối tượng nguy cơ cao đến khám tại phòng khám mắt từ huyện trở lên.

- Xây dựng mô hình mô hình quản lý bệnh glôcôm ở cộng đồng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ban chỉ đạo phòng chống mù lòa quốc gia – Bệnh viện mắt Trung ương (2010), *Hướng dẫn, chẩn đoán, điều trị Glôcôm nguyên phát*, NXB Y học, tr 1 – 40.

2. Bộ môn Mắt Trường Đại học Y Dược Huế (2014), “Chẩn đoán nguyên nhân mờ mắt”, *Giáo trình nhãn khoa*, tr 88.

3. Hội nhãn khoa Mỹ (1994), “Bệnh glôcôm”, *Giáo trình khoa học cơ sở và lâm sàng*, tr.80.

4. Đỗ Như Hân (2014), “Glôcôm”, *Nhãn khoa*, NXB Y học, tập 234-340.

5. Đào Thị Lâm Hường (2014), “Điều tra thực trạng bệnh glôcôm tại một số tỉnh thành của Việt Nam và xây dựng và thử nghiệm mô hình quản lý, chăm sóc, điều trị người bệnh glôcôm từ tuyến cơ sở đến tuyến trung ương”, *Công trình nghiên cứu khoa học cấp Bộ*, tr 40-55.

6. Nguyễn Thị Ngọc Liên (2011), “Khảo sát tần suất góc tiền phòng hẹp ở người trên 40 tuổi”, *Tạp chí Nhãn khoa* số 2, tr 1-8.

7. Bùi Thị Như Quỳnh (2014), “Khảo sát tình hình nhãn áp của bệnh nhân trên 40 tuổi đến khám tại bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế”, *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ đa khoa Trường Đại học Y Dược Huế*, tr 45 – 46.

8. Nguyễn Thị Thanh Tâm (2014), “Tình hình bệnh glôcôm ở người trên 40 tuổi, và các giải pháp phát hiện

sớm, quản lý và điều trị bệnh tại thành phố Đà Nẵng”, *Công trình nghiên cứu khoa học cấp thành phố*, tr 1-12.

9. Andrzej Grzybowski, Mariusz Och (2020), “Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019”, *Journal of Clinical Medicine*, 9, 761.

10. Lang Gerhard K. (2017), “Glaucoma”, *Pocket Textbook Atlas*, pp 239-246.

11. Langman M. J. S., Lancashire R. J. et al (2005), “Systemic hypertension and glaucoma: mechanisms in common and co-occurrence”, *Br J Ophthalmol*; 89:960–963.

12. Ministry of Health Medical Service administration (2015), “Introduction”, *Results of National Survey on Avoidable Blindness in Viet Nam*, pp 6-7.

13. Myron Yanoff (2019), “Glaucoma”, *Ophthalmology fifth edition*, 1(10) pp 1001-1006.

14. Paul J Foster, Ralf Buhrmann, Harry A Quigley, Gordon J Johnson (2002), “The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys”, *Br J Ophthalmol*; 86:238–242.

15. Xi Zhao Ying (2017), “Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies, Relationship between diabetes and glaucoma”, *Int J Ophthalmol*; 10(9):1430-1435.