

The effect of physical exercise on lung function and clinical manifestations of asthmatic patients

Moghaddasi B^{1*}, Moghaddasi Z², Taheri Nasab P³

1-Emergency Medicine Assistant, Iran Red Crescent Population, Tehran, Iran

2-MA of Educational Programming, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3-MSc of Nursing, Ardebil University of Medical Sciences, Ardebil, Iran

Received 24 Oct 2009 Accepted 9 Dec 2009

Abstract

Background: Research indicates that physical exercise has a great impact on pulmonary rehabilitation in asthmatic patients, and improvement of lung function can play a great role in these patients' health. The purpose of this study is to evaluate the effects of physical exercises on lung function and clinical manifestations, signs, and symptoms of asthmatic patients.

Materials and Methods: This quasi-experimental study, which followed a pretest-posttest design, was conducted on a group of 24 adult asthmatic patients referring to Bou Ali Hospital of Ardebil that participated in a physical exercise program in 2007. Data were collected using an asthma clinical manifestations questionnaire and Spirometry test.

Results: Doing physical exercise was effective in the improvement of lung function of asthmatic patients and decreased such asthmatic signs as wheezing, shortness of breath, chest tightness, and coughing.

Conclusion: Physical exercise has a great role in the improvement of clinical manifestations of asthmatic patients.

Keywords: Asthma, Clinical manifestations, Lung function, Physical exercise

*Corresponding author:

Email: mghds@yahoo.com

Address: Iran Red Crescent Population, Tehran, Iran

تأثیر تمرینات ورزشی بر تظاهرات بالینی و عملکرد ریوی بیماران مبتلا به آسم

دکتر بهروز مقدسی^{1*}، زهرا مقدسی²، پروانه طاهری نسب³

1- دستیار طب اورژانس، جمعیت هلال احمر ایران، تهران، ایران

2- کارشناس ارشد برنامه‌ریزی آموزشی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

3- کارشناس ارشد پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

تاریخ دریافت 88/8/2، تاریخ پذیرش 88/9/18

چکیده

زمینه و هدف: تحقیقات نشان می‌دهد تمرینات ورزشی تأثیر عمده‌ای در بازتوانی ریوی بیماران مبتلا به آسم دارد و بهبود عملکرد ریه‌ها می‌تواند سهم به‌سزایی در سلامتی این بیماران داشته باشد. هدف از این تحقیق تعیین تأثیر تمرینات ورزشی بر عملکرد ریوی، تظاهرات بالینی، علایم و نشانه‌های بیماران مبتلا به آسم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این پژوهش به صورت نیمه تجربی با طرح یک گروهی و آزمون قبل و بعد مربوط به 24 فرد بزرگسال مبتلا به آسم خفیف تا متوسط مراجعه‌کننده به بیمارستان بوعلی اردبیل در سال 1386 بود که در یک برنامه ورزشی شرکت کردند. اطلاعات با استفاده از پرسش‌نامه تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به آسم و آزمون اسپیرومتري جمع‌آوری گردید.

یافته‌ها: انجام تمرینات ورزشی در بهبود عملکرد ریوی بیماران مبتلا به آسم موثر بود. تمرینات باعث کاهش علایم و نشانه‌های بیماری نظیر خس خس سینه، کوتاهی نفس‌ها، تنگی نفس و سرفه شده بود.

نتیجه‌گیری: تمرینات ورزشی نقش موثری در بهبود تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به آسم خواهد داشت.

واژگان کلیدی: آسم، تظاهرات بالینی، عملکرد ریوی، تمرینات ورزشی

مقدمه

بیماری‌های مزمن ریوی در زمره شایع‌ترین بیماری‌های مسبب از کار افتادگی و مرگ و میر در جوامع بشری می‌باشند. در میان خیل عظیم بیماری‌های مزمن، آسم از شایع‌ترین اختلالات دستگاه تنفسی می‌باشد که شیوع و بروز چشم‌گیری دارد (1). در ایالات متحده آمریکا از هر 20 نفر، یک نفر مبتلا به آسم می‌باشد و 14 تا 15 میلیون مبتلا به آسم در ایالات متحده زندگی می‌کنند یعنی 7 درصد از جمعیت ایالات متحده آمریکا و 300 میلیون در کل دنیا به آسم مبتلا هستند (2).

یکی از روش‌های شناخته شده برای درمان بیماران آسمی بازتوانی می‌باشد (3). برنامه‌های بازتوانی، ارزش مکمل درمان دارویی برای بیماران آسمی داشته و باعث بهبودی قابل توجهی در این بیماران می‌شود (4). تمرینات ورزشی یکی از اجزاء اساسی و مهم بازتوانی ریوی می‌باشند (5).

تحقیقات متعدد نشان می‌دهد انجام تمرینات ورزشی منظم به واسطه کاهش علائم تنفسی آسم و کاهش احساس تنگی نفس توسط مکانیسم‌هایی نظیر تقویت عضلات تنفسی، کاهش بستری شدن در بیمارستان، کاهش مصرف برونکودیلاتورها و نهایتاً بهبود عملکرد ریه‌ها طبق مطالعات اسپیرومتری می‌تواند سهم به‌سزایی در سلامتی بیماران آسمی داشته باشد (6). طبق تحقیقات انجام شده در خارج از کشور در این زمینه، تمرینات ورزشی اثرات سودمندی بر تحمل، ظرفیت و کارآیی تهویه‌ای و عملکرد ریه‌ها دارند، از جمله ورزش آیروبیک و کوهنوردی که نقش مهمی در این امر دارد (7، 8) زیرا تمرینات ورزشی باعث کاهش تعداد تنفس در طول ورزش می‌شود (9). متأسفانه در کشور ما، بیماران مبتلا به آسم به علت احتمال ایجاد آسم ناشی از ورزش و ترس از ایجاد تنگی نفس در طی فعالیت‌های ورزشی، دچار محدودیت در این گونه فعالیت‌ها شده و نگرشی منفی نسبت به ورزش در مبتلایان به آسم وجود دارد؛ در نتیجه این افراد حتی آنهایی که به ندرت دچار تنگی راه هوایی می‌شوند اغلب سبک زندگی

بی‌حرکتی دارند و نسبت به همسالان خود از آمادگی جسمانی و آمادگی قلبی - تنفسی کمتری برخوردارند (10)؛ لذا انجام این تحقیق ضرورتی مبرهن بوده است.

تحقیقات بیانگر آن است که انجام تمرینات ورزشی 2-3 بار در هفته به مدت 4 هفته و هر بار 30-40 دقیقه، طبق نتایج اسپیرومتری می‌تواند باعث بهبود عملکرد ریه‌ها شود (11). فعالیت جسمانی از نیازهای اساسی زندگی روزمره انسان می‌باشد. پژوهشگر طی تجربیات بالینی خود در بیمارستان‌ها، درمانگاه‌ها و نیز هنگام مواجهه با بیماران مبتلا به آسم دریافته است که آسم بر بسیاری از فعالیت‌های جسمانی این بیماران تاثیر گذاشته است. این افراد از اجرای اقداماتی مطلوب جهت پیش‌گیری از بروز علائم و حملات آسم بی‌اطلاع بوده و ضمناً از انجام هرگونه فعالیت ورزشی و شرکت در مسابقات و انجام تمرینات جسمانی به علت ترس از ایجاد حمله جدید خودداری می‌نمایند. با توجه به اهمیت روز افزون پیش‌گیری و کنترل بیماری‌ها به عنوان اساس برنامه‌ریزی‌های بهداشتی و درمانی در کشور ما بر آن شدیم تا پژوهشی با هدف تعیین تاثیر تمرینات ورزشی بر تظاهرات بالینی و شاخص‌های اسپیرومتری بیماران مبتلا به آسم انجام دهیم.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه نیمه تجربی با طرح یک گروهی و آزمون قبل و بعد است که در آن گروه کنترل و آزمایش یکی بودند. افراد تحت مطالعه 24 نفر از بزرگسالان مبتلا به آسم مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی اردبیل بودند که مشخصات واحدهای مورد پژوهش را داشته و به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. شرایط ورود به مطالعه شامل داشتن آسم برونشیل خفیف تا متوسط طبق تشخیص متخصص بیماری‌های تنفسی، سابقه بیش از یک سال ابتلا به آسم و ذکر تمایل و توانایی انجام ورزش‌ها و محدوده سنی بزرگسالان (59-16 سال) بود و معیارهای عدم پذیرش در مطالعه نیز شامل داشتن مشکلات عضلانی استخوانی و نقص عضو، بیماری‌های قلبی عروقی یا بیماری‌های حاد که با ورزش کردن منافات داشته باشد، بارداری در صورت

هرگونه تغییر در نوع و مقدار دارو درمانی آسم، حمله شدید آسم در طی ماه اخیر و از بین رفتن هر یک از شرایط ورود به مداخله در حین انجام پژوهش نظیر بیماری یا ایجاد تغییرات جدید در زندگی بود.

شایان ذکر است که کلیه نمونه‌ها سابقه بیش از یک سال ابتلا به آسم برونشیا داشتند و تحت نظر یک پزشک متخصص و تحت درمان با یک پروتکل دارویی یکسان و مشخص بودند. چنانچه این پروتکل از سوی پزشک یا خود بیمار دچار تغییر می‌شد، نمونه از مطالعه حذف می‌شد.

ابزار گردآوری داده‌ها پرسش‌نامه‌ای سه قسمتی بود که بخش اول آن حاوی اطلاعات دموگرافیک و بخش دوم شامل 14 سوال در مورد علایم و نشانه‌های آسم می‌گردید. با مجموع این 14 سوال وضعیت تنفسی سنجیده می‌شد. پاسخ به هر سوال با مقیاس 5 مرحله‌ای لیکرت (اصلاً، به ندرت، تا حدودی، زیاد و خیلی زیاد) امتیازبندی شد، یعنی امتیاز وضعیت تنفسی عددی بین 14 تا 60 برای هر بیمار تعیین می‌گردید. بخش سوم پرسش‌نامه جدول شاخص‌های اسپیرومتری بود (12) که در این پژوهش شامل حجم بازدمی با فشار در ثانیه اول (Forced Expiratory Volume in first second- FEV1)، ظرفیت حیاتی اجباری (Forced Vital Capacity- FVC)، نسبت حجم بازدم فعال در ثانیه اول به ظرفیت حیاتی اجباری (FEV1/FVC)، حداکثر جریان بازدمی (PEF- Peek Expiratory Flow rate)، جریان بازدمی حداکثر در 75 درصد ظرفیت حیاتی (Forced Expiratory Flow rate %75- FEF 75%) و جریان بازدمی حداکثر بین 25 تا 75 درصد ظرفیت حیاتی (Forced Expiratory Flow rate %25 - %75 - FEF 25-75%) بود که پس از انجام تست اسپیرومتری در پرسش‌نامه ثبت گردید.

دستگاه اسپیرومتری ساخت شرکت رادپا، مدل تستو (Testo) آلمان که در محیط پژوهش از آن استفاده شد، قبل و بعد از مداخله برای کلیه نمونه‌ها یکی بود. روش کار به این صورت بود که پژوهش‌گر به منظور جمع‌آوری نمونه‌های مورد نیاز در ساعات کار بیمارستان بوعلی به

بیمارستان مراجعه نموده و با بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند مصاحبه می‌نمود و در صورت تمایل، جهت شرکت در جلسات ورزش دعوت می‌شدند. پس از انتخاب تعداد مورد نیاز، در ابتدا جلسه‌ای با حضور نمونه‌ها تشکیل شد. در طی جلسه در مورد اهداف پژوهش، تعداد جلسات، نحوه تکمیل پرسش‌نامه و شیوه انجام تمرینات ورزشی توضیحات لازم داده شد. در طی همین جلسه برای کلیه نمونه‌ها تست اسپیرومتری نیز انجام گردید (13). برنامه تمرینات شامل 6 گروه تمرینات سبک، تعدیل شده، اندام فوقانی و تحتانی، تمرینات دست و پا، تمرینات شانه و تمرینات هوایی نظیر پیاده روی بود که در سه مرحله گرم کردن، تمرین و سرد کردن انجام می‌شد؛ بدین ترتیب که در هر جلسه پس از این که نمونه‌ها راحت لباس می‌پوشیدند و علایم حیاتی ثبت می‌شد، انجام تمرینات ورزشی مخصوص گرم کردن شروع می‌شد. در طی این مرحله که 10-5 دقیقه به طول می‌انجامید، نمونه‌های مورد پژوهش همگام و هم‌زمان با پژوهشگر حرکات کششی و سبک اندام فوقانی و تحتانی را در سه حالت خوابیده، نشسته بر روی زمین و نشسته روی صندلی انجام می‌دادند، پس از مرحله گرم کردن، مرحله انجام تمرین بود که 30-20 دقیقه به طول می‌انجامید و تمرینات شانه و دست و پا در چهار حالت نشسته، خوابیده روی زمین، نشسته روی صندلی و ایستاده توسط نمونه‌ها همراه با پژوهشگر انجام می‌شد به طوری که هر حرکت 10-15 مرتبه تکرار می‌گردید. مدت انجام هر حرکت 40 ثانیه بود و بعد از هر حرکت 20 ثانیه زمان استراحت بود، ضمناً در این مرحله نمونه‌ها به مدت 6 دقیقه در محیط پژوهش تمرین پیاده روی انجام می‌دادند. پس از مرحله تمرین، مرحله سرد کردن بود که 10-5 دقیقه طول می‌کشید. پس از این مرحله در پایان هر جلسه مجدداً علایم حیاتی اندازه‌گیری می‌شد. جلسات تمرین برای هر نمونه 3 بار در هفته به مدت 4 هفته و هر بار 45 دقیقه طول می‌کشید. پس از اتمام دوره تمرینات در پایان 4 هفته، مجدداً پرسش‌نامه علایم و نشانه‌های آسم توسط نمونه‌ها تکمیل و تست اسپیرومتری برای آنها انجام شد و نتایج مورد مقایسه

قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش‌های آماری توصیفی (میانگین و انحراف معیار) و استنباطی (آزمون‌های تی زوج و ویلکاکسون) استفاده شد.

محرمانه بودن اطلاعات مکتسبه از بیماران و اخذ رضایت نامه از آنها، از جمله ملاحظات اخلاقی در این پژوهش بود.

یافته‌ها

اکثریت واحدهای مورد پژوهش (28/5 درصد) در محدوده سنی 30-40 سال، مونث (66/7 درصد)، متاهل (76/2 درصد) و غیر شاغل (57/1 درصد) بودند؛ همچنین

تحصیلات اکثر آنها (42/9 درصد) در سطح ابتدایی بود. طول مدت ابتلا به آسم در بیشتر نمونه‌ها (57/1 درصد) بین 1-3 سال بود. توزیع فراوانی علایم و نشانه‌های آسم بر حسب تغییرات پس از مداخله در جدول 1 نمایش داده شده است.

هم چنین نتایج نشان داد که انجام تمرینات ورزشی باعث افزایش میانگین امتیاز شاخص اسپرومتری جریان بازدمی (PEF) شده است ($p < 0/05$) (جدول 2).

جدول 1. توزیع فراوانی علایم و نشانه‌های آسم بر حسب تغییرات بعد از مداخله ورزشی

p	تغییری نکرده تعداد(درصد)	بدتر شده تعداد(درصد)	بهبود شده تعداد(درصد)	
0/0009	(19)4	(4/8)1	(76/2)16	کوتاهی نفس‌ها یا کم آوردن نفس
0/004	(38/1)8	(4/8)1	(57/1)12	خس خس سینه
0/003	(23/8)5	(14/3)3	(61/9)13	دفع خلط
0/005	(52/4)11	(0)0	(47/6)10	سرفه
0/004	(42/9)9	(4/8)1	(52/3)11	حملات تنگی نفس
0/007	(57/1)12	(0)0	(42/9)9	احساس خفگی و سنگینی سینه
0/01	(66/7)14	(0)0	(33/3)7	بیدار شدن از خواب در طول شب به علت سرفه و خس خس سینه

جدول 2. مقایسه میانگین امتیازات شاخص‌های اسپرومتری قبل و بعد از مداخله ورزشی

p	قبل از مداخله میانگین (انحراف معیار)	بعد از مداخله میانگین (انحراف معیار)	
0/16	(11/61)98/64	(13/01)101/80	ظرفیت حیاتی اجباری
0/56	(14/42)91/6	(12/80)93/56	حجم بازدم فعال در ثانیه اول
0/6	(7/14)78/71	(4/39)77/96	نسبت حجم بازدم فعال در ثانیه اول به ظرفیت حیاتی اجباری
0/047	(21/98)85/89	(18/67)95/27	حداکثر جریان بازدمی
0/12	(20/11)56/09	(13/20)49/67	جریان بازدمی حداکثر در 75 درصد ظرفیت حیاتی
0/62	(19/36)64/68	(14/95)62/68	جریان بازدمی حداکثرین 25 درصد تا 75 درصد ظرفیت حیاتی

بحث

نتایج پژوهش تفاوت معنی‌داری بین میانگین امتیاز و وضعیت تنفسی (علایم و نشانه‌های آسم) قبل و بعد از

مداخله را نشان می‌دهد. طبق نظر بیماران انجام تمرینات ورزشی باعث کاهش تنگی نفس، ناتوانی در نفس کشیدن و کاهش بیداری از خواب در طول شب به علت سرفه و خس خس سینه شده است. پژوهشگر معتقد است که تمرینات ورزشی، برونکواسپاسم راه هوایی را کاهش داده و موجب کاهش التهاب آن شده و در نتیجه منجر به بهبود علایم ریوی و تنگی نفس و کاهش تعداد تنفس مبتلایان به آسم می‌شود. نتایج این پژوهش با نتایج بسیاری از تحقیقات مشابه هم‌خوانی دارد (11). امتر و همکاران همچنین کامباج و همکاران در نتایج پژوهش خود بر روی بیماران مبتلا به آسم خفیف تا متوسط اظهار نمودند که انجام 8 هفته باز توانی ریوی با تاکید بر تمرینات جسمی باعث کاهش علایم و تعداد حملات آسم و بهبودی تنگی نفس این بیماران می‌شود (13، 14). همچنین در خصوص میانگین امتیازات پارامترهای اسپرومتری نتایج نشان داد که میانگین ظرفیت حیاتی اجباری و حجم بازدم فعال در ثانیه اول و حداکثر

اجرای طرح مذکور از هیچ منبع مالی خاصی استفاده نشده است.

منابع

1. Cypcar D, Lemanske RJ. Asthma and exercise. Clin Chest Med. 1994 Jun;15(2):351-68.
2. Lewis S, Heitkemper MM, Dirksen SR. Textbook of medical surgical Assessment and Management of clinical problem . 5thed. Mosby publishers;2000.
3. Barandun J. [Value and costs of pulmonary rehabilitation]. Praxis (Bern 1994). 1997 Dec; 86(50): 1979-83.
4. Emtner M, Herala M, Stalenheim G. High-intensity physical training in adults with asthma. A 10-week rehabilitation program. Chest. 1996 Feb;109(2):323-30.
5. Ries A. The importance of exercise in pulmonary rehabilitation. Clin Chest Med. 1994 Jun;15(2):327-37.
6. Malkia E, Impivaara O. Intensity of physical activity and respiratory function in subjects with and without bronchial asthma. Scand J Med Sci Sports. 1998 Feb;8(1):27-32.
7. Kuepper T, Morrison A, Gieseler U, Schoeffl V. Sport climbing with pre-existing cardio-pulmonary medical conditions. Int J Sports Med. 2009 Jun;30(6):395-402.
8. Vieira R, de Andrade V, Duarte A, Dos Santos A, Mauad T, Martins M, et al. Aerobic conditioning and allergic pulmonary inflammation in mice. II. Effects on lung vascular and parenchymal inflammation and remodeling. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008 Oct;295(4):L670-9.
9. Ram F, Robinson S, Black P. Effects of physical training in asthma: a systematic review. Br J Sports Med. 2000 Jun;34(3):162-7.
10. Moein M. Asthma; basic and clinical science. Tehran: Tehran University Publishing Center, 2003. p.22-4.
11. Ram F, Robinson S, Black P. Review: physical training increases cardiopulmonary fitness in asthma and does not decrease lung function. Evidence Based Nursing. 2006 April 2006; 9(2): 44.

جریان بازدمی (PEF) بعد از مداخله بیشتر از قبل از مداخله می‌باشد و آزمون مقایسه زوج‌ها نیز تفاوت معنی‌داری بین میانگین حداکثر جریان بازدمی قبل و بعد از مداخله نشان داد. به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی باعث افزایش مقاومت عضلات تنفسی و به دنبال آن بهبود تهویه و افزایش حداکثر جریان بازدمی می‌شود (15). در این زمینه در پژوهشی که هالستراند و همکاران در سال 2000 بر روی 36 بیمار مبتلا به آسم انجام دادند، مشاهده کردند که 10 هفته تمرینات هوازی روی حجم بازدم فعال در ثانیه اول به ظرفیت حیاتی تأثیری ندارد اما باعث بهبودی (Maximal Voluntary Ventilation- MVV) شده و اثرات سودمندی روی کارآیی تهویه‌ای و عملکرد ریه دارد (16). آلفارو و همکاران همچنین رام و همکاران نتایج پژوهش خود بر روی پسران مبتلا به آسم خفیف تا متوسط نشان دادند که انجام تمرینات اندام فوقانی و تحتانی به مدت 4 هفته، باعث بهبودی بارزی در حجم بازدم فعال در ثانیه اول مبتلایان به آسم خفیف تا متوسط می‌شود (17، 18). بنابر این با توجه به اثربخش بودن تمرینات ورزشی در بهبود علائم و نشانه‌های بیماران مبتلا به آسم و بهبودی عملکرد ریوی آنها، آموزش به بیماران به عنوان مکمل درمان دارویی جهت ارتقاء و پیشرفت درمان آنان، همچنین به منظور کاهش علائم و تعداد حملات آسم کاملاً ضروری و مبرهن است. چنین شیوه‌ای متعاقباً منجر به کاهش مصرف اسپری‌های استنشاقی و کورتیکواستروئیدهای خوراکی شده و این امر نیز خود موجب کاهش هزینه‌های درمانی و از همه مهم‌تر عوارض دارویی می‌شود (17).

نتیجه گیری

تمرینات ورزشی می‌تواند علاوه بر تظاهرات بالینی، عملکرد ریه بیماران آسمی را نیز بهبود بخشد.

تشکر و قدردانی

از همکاری بی‌شائبه بیماران مبتلا به آسم مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی اردبیل که ما را در اجرای این پژوهش یاری نمودند، صمیمانه سپاسگزار هستیم. ضمناً در

12. Marks G, Dunn S, Woolcock A. A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma. *J Clin Epidemiol*. 1992 May;45(5):461-72.
13. Emtner M, Finne M, Stålenheim G. A 3-year follow-up of asthmatic patients participating in a 10-week rehabilitation program with emphasis on physical training. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998 May;79(5):539-44.
14. Cambach W, Wagenaar R, Koelman T, van Keimpema A, Kemper H. The long-term effects of pulmonary rehabilitation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a research synthesis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999 Jan;80(1):103-11.
15. Weiner P, Berar-Yanay N, Davidovich A, Magadle R, Weiner M. Specific inspiratory muscle training in patients with mild asthma with high consumption of inhaled beta(2)-agonists. *Chest*. 2000 Mar;117(3):722-7.
16. Hallstrand T, Bates P, Schoene R. Aerobic conditioning in mild asthma decreases the hyperpnea of exercise and improves exercise and ventilatory capacity. *Chest*. 2000 Nov;118(5):1460-9.
17. Alfaro V, Torras R, Prats M, Palacios L, Ibáñez J. Improvement in exercise tolerance and spirometric values in stable chronic obstructive pulmonary disease patients after an individualized outpatient rehabilitation programme. *J Sports Med Phys Fitness*. 1996 Sep; 36(3): 195-203.
18. Ram F, Robinson S, Black P, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;3(4): CD001116.