

cứu cho thấy kiểm soát đường huyết tích cực càng làm gia tăng tỉ lệ tử vong cho người bệnh [4].

Khi khai thác tiền sử HĐH chúng tôi nhận thấy 72,4% BN có tiền sử HDM và chỉ 27,6% BN không biết hoặc không có hạ đường huyết. Kết quả này cũng tương tự như tác giả Iram Amad [6] thấy 79% BN có HDM khi theo dõi trên CGM. Thời điểm HDM thường gặp vào đêm và sáng sớm (55,8%). Điều này có thể do BN sử dụng insulin bán chậm liều cao trước bữa tối, ăn ít hoặc có thể do cơ chế điều hòa ngược suy giảm về đêm ở BN ĐTĐ lâu năm và HDM tái diễn nhiều lần.

Chúng tôi tìm thấy có mối liên quan chặt chẽ của việc kiểm soát đường huyết tích cực với hạ đường huyết với $p < 0.05$. HĐH ở nhóm tuổi này có thể liên quan đáng kể với rối loạn chức năng thể chất và nhận thức đặc biệt khi mức lọc cầu thận suy giảm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy có mối liên quan giữa giai đoạn bệnh thận mạn với kiểm soát HbA1c. HbA1c là chỉ số được dùng để đánh giá kiểm soát đường huyết và dự đoán sự tiến triển của các biến chứng mạch máu nhỏ và mạch máu lớn trong bệnh ĐTĐ cũng như liên quan đến tỉ lệ tử vong bao gồm bệnh nhân suy giảm mức lọc cầu thận. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa HbA1c với thời gian mắc bệnh ĐTĐ, nhóm tuổi và tiền sử hạ đường huyết.

V. KẾT LUẬN

- Bệnh nhân ĐTĐ cao tuổi có suy thận mạn thường có thời gian mắc bệnh kéo dài với 82,8% ≥ 10 năm, lứa tuổi thường gặp ≥ 70 tuổi chiếm tỉ

lệ 56,9%. Kiểm soát HbA1c thường kém (58%) và phần lớn có tiền sử hạ đường huyết (72,4%).

- Có mối liên quan chặt chẽ với hạ đường huyết với HbA1c. Không có mối liên quan giữa HbA1c với thời gian mắc bệnh đái tháo đường, tuổi, tiền sử hạ đường huyết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Menke A., Casagrande S., Geiss L. và cộng sự. (2015). Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. JAMA, 314(10), 1021-1029.
2. Stevens L.A., Viswanathan G., và Weiner D.E. (2010). Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. Adv Chronic Kidney Dis, 17(4), 293-301.
3. Lau D.C.W. (2016). Diabetes in the Elderly: A Silent Global Tsunami. Can J Diabetes, 40(1), 2-3.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) (1998). The Lancet, 352(9131), 837-853.
5. Boer I.H. de, Caramori M.L., Chan J.C.N. và cộng sự. (2020). KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney International, 98(4), S1-S115.
6. Ahmad I., Zelnick L.R., Batacchi Z. và cộng sự. (2019). Hypoglycemia in People with Type 2 Diabetes and CKD. Clin J Am Soc Nephrol, 14(6), 844-853.
7. Huy P.T.Á. và Thùy N.H. (2023). ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG KIỂM SOÁT BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THEO KHUYẾN CÁO CỦA HIỆP HỘI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG HOA KỲ NĂM 2021 TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 CAO TUỔI. ctump, (58), 56-63.

KẾT QUẢ SỚM SAU NONG VAN HAI LÁ QUA DA BẰNG BÓNG INOUE TẠI VIỆN TIM THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Bích Diễm¹, Đỗ Quang Huân²,
Đặng Duy Gia¹, Đặng Duy Phương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả sớm của nong van hai lá (NVHL) qua da bằng bóng Inoue trong điều trị hẹp van hai lá (HHL) khít. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu đoàn hệ

hồi cứu bệnh nhân được NVHL tại Viện Tim TP. Hồ Chí Minh từ tháng 1/2015 đến tháng 5/2021. **Kết quả:** Nghiên cứu trên 66 bệnh nhân với tuổi trung vị 39,00 (35,00 - 46,00) tuổi được NVHL. 93,94% bệnh nhân được NVHL thành công, 1,52% bệnh nhân gặp biến chứng hở van hai lá (HoHL) nặng. Sau NVHL, hầu hết bệnh nhân từ triệu chứng khó thở NYHA II-III về mức độ khó thở NYHA I, diện tích mở van (DTMV) hai lá tăng từ giá trị trung vị 0,86 (0,72 - 1,00) cm² lên 1,70 (1,60 - 1,90) cm², chênh áp trung bình qua van hai lá giảm từ 14,00 (10,75 - 20,25) mmHg xuống 6,00 (5,00 - 8,00) mmHg, áp lực nhĩ trái từ 21,00 (15,00 - 27,00) mmHg giảm xuống 13,00 (10,00 - 17,50) mmHg, áp lực động mạch phổi thì tâm thu từ 49,00

¹Viện Tim Thành phố Hồ Chí Minh

²Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Duy Phương

Email: dangduyphuong.vientimhcm@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.2.2024

Ngày duyệt bài: 20.3.2024

(35,00 - 60,00) mmHg giảm còn 31,50 (30,00-35,00) mmHg và đường kính nhĩ trái giảm từ 45,00 (42,00 - 50,00) mm xuống 43,00 (39,00 - 46,75) mm. **Kết luận:** NVHL bằng bóng Inoue là phương pháp điều trị khả thi, hiệu quả và an toàn trong điều trị HHL khít.

Từ khóa: Hẹp van hai lá, nong van hai lá qua da, bóng Inoue.

SUMMARY

IMMEDIATE RESULTS OF PERCUTANEOUS MITRAL BALLOON VALVULOTOMY WITH INOUE BALLOON AT HEART INSTITUTE OF HO CHI MINH CITY

Objectives: To assess the immediate results of percutaneous mitral balloon valvotomy (PMBV) in management of severe mitral stenosis. **Subjects and Methods:** Retrospective cohort study with a data base of 66 patients. We included all the patients proceeding at the Heart Institute of Ho Chi Minh city from January 2015 to May 2021. **Results:** We reported the results in 66 patients with median age 39.00 (35.00 - 46.00) years old undergoing PMBV. Success with optimal results was achieved in 93.94% patients and severe mitral regurgitation complication occurred in 1.52% patients. After PMBV, most patients from NYHA functional class II-III recovered to NYHA class I, mitral valve area (MVA) increased from the median value of 0.86 (0.72 - 1.00) cm² to 1.70 (1.60 - 1.90) cm², mean mitral gradient decreased from 14.00 (10.75 - 20.25) mmHg to 6.00 (5.00 - 8.00) mmHg, left atrial pressure was from 21.00 (15.00 - 27.00) mmHg to 13.00 (10.00 - 17.50) mmHg, systolic pulmonary pressure decreased from 49.00 (35.00 - 60.00) mmHg to 31.50 (30.00 - 35.00) mmHg and left atrial diameter also decreased from 45.00 (42.00 - 50.00) mm to 43.00 (39.00 - 46.75) mm. **Conclusions:** PMBV with Inoue balloon was a feasible, effective and safe procedure for patients with severe mitral valve stenosis.

Keywords: Mitral stenosis, percutaneous mitral balloon valvotomy, Inoue balloon.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh HHL mà nguyên nhân chủ yếu là do thấp tim, điều trị nội khoa với HHL khít chỉ mang tính tạm thời, để điều trị triệt để cần phải tách rộng lỗ van hai lá bị hẹp.

Năm 1984, NVHL bằng bóng qua da của Kanji Inoue ra đời tại Nhật Bản, đến nay phương pháp này đã được áp dụng rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới, nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước đã chứng minh được hiệu quả của NVHL bằng bóng¹.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả sớm của NVHL bằng bóng Inoue.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu.

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân HHL khít được NVHL tại Viện Tim Tp. Hồ Chí Minh từ

tháng 1/2015 đến tháng 5/2021.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- HHL với DTMV $\leq 1,0\text{cm}^2$ và có triệu chứng cơ nặng (NYHA \geq II)

- Hình thái van phù hợp cho NVHL (điểm Wilkins ≤ 8), không có huyết khối trong nhĩ trái, không có HoHL nặng và hẹp hoặc hở van động mạch chủ nặng kèm theo.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Có biến cố tắc mạch xảy ra trong vòng 3 tháng
- Đang có nhiễm trùng tiến triển hoặc bệnh lý nặng khác cần giải quyết.

Các tiêu chí đánh giá

- Hình thái van hai lá: đánh giá bằng thang điểm Wilkins trên siêu âm qua thực quản.

- Triệu chứng lâm sàng: tình trạng khó thở theo phân độ NYHA.

- Thông số siêu âm tim qua thành ngực và thông tim: DTMV hai lá (đo trên siêu âm 2D), chênh áp qua van hai lá (đo trên siêu âm doppler), động mạch phổi tâm thu (đo trên siêu âm doppler), áp lực nhĩ trái (đo trực tiếp trên thông tim sau chọc vách liên nhĩ), đường kính nhĩ trái (đo trên siêu âm kiểu M-mode, mặt cắt cạnh ức trực dọc, ngang qua gốc động mạch chủ).

- Kết quả sớm là kết quả trong vòng 1 tuần sau NVHL.

- NVHL thành công về kết quả là những bệnh nhân được tiến hành trọn vẹn thủ thuật, có DTMV hai lá sau nong van $\geq 1,50\text{cm}^2$ và không có các biến chứng nặng như hở van hai lá nặng (độ hở $\leq 2/4$ và không tăng độ hở so với trước nong > 1 độ), chèn ép tim cấp, biến cố tắc mạch hoặc tử vong.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 01/2015 đến tháng 05/2021, chúng tôi đã lấy mẫu trên 66 bệnh nhân. Trong đó, NVHL thành công về kết quả đạt được trên 62 bệnh nhân (93,94%), 4 bệnh nhân (6,07%) có kết quả NVHL thất bại, nguyên nhân do 1 trường hợp (1,52%) gặp biến chứng HoHL nặng cấp tính khi đang nong van và 3 trường hợp (4,55%) DTMV hai lá sau nong không đạt tiêu chuẩn $\geq 1,50\text{cm}^2$.

Đặc điểm dân số nghiên cứu. Bệnh nhân trong nghiên cứu có tuổi trung vị là 39,00 (35,00 - 46,00) tuổi, trong đó 68,18% bệnh nhân trong độ tuổi từ 30 đến dưới 50 tuổi. Bệnh nhân nữ chiếm đa số với 58 bệnh nhân (chiếm 87,88%), tỉ lệ nữ/nam là 7,25/1. Điểm Wilkins trung vị là 7,00 (6,00 - 7,25) điểm, trong đó 90,90% bệnh nhân có điểm Wilkins từ 6 đến 8 điểm.

Về tiền căn, có 5 trường hợp (7,58%) đã từng NVHL trong khoảng từ 4 năm đến hơn 15

năm trước; 11 bệnh nhân (16,67%) có rung nhĩ; 5 bệnh nhân (7,58%) được NVHL trong lúc đang có thai, với tuổi thai từ 21 tuần đến 29 tuần trong đó có 1 trường hợp song thai; 62 bệnh nhân (93,94%) có HoHL nhẹ hoặc trung bình và 23 bệnh nhân (34,85%) có hở van ĐMC nhẹ hoặc trung bình kèm theo.

Trước khi được NVHL, tất cả bệnh nhân đều có triệu chứng khó thở NYHA II hoặc NYHA III, trong đó chủ yếu là triệu chứng NYHA II với tỉ lệ 87,88%.

Kết quả sớm sau nong van hai lá bằng bóng Inoue trên 66 bệnh nhân. Những thay đổi sớm về các biến số lâm sàng và siêu âm tim, thông tim của bệnh nhân sau NVHL được trình bày trong các bảng dưới đây:

Bảng 1: Tóm tắt kết quả sớm sau NVHL

Biến số	Giá trị
Thành công về kỹ thuật, n (%)	66 (100)
Thành công về kết quả, n (%)	62 (93,94)
Thất bại về kết quả, n (%)	4 (6,07)
Do biến chứng HoHL nặng, n (%)	1 (1,52)
Sau NVHL mà DTMV <1,50 cm ² , n(%)	3 (4,55)
Biến chứng sau NVHL, n (%)	10 (15,15)
Biến chứng HoHL nặng, n (%)	1 (1,52)
Nhiễm trùng, n (%)	1 (1,52)
Tồn lưu thông liên nhĩ, n (%)	8 (12,12)

Bảng 2: Thay đổi về lâm sàng sau NVHL

Biến số	Trước NVHL (n=66)	Sau NVHL (n=65*)	p
Triệu chứng khó thở theo NYHA			
I, n(%)	0 (0)	63 (95,45)	< 0,001
II, n(%)	58 (87,88)	2 (3,03)	< 0,001
III, n(%)	8 (12,12)	0 (0)	0,008
IV, n(%)	0 (0)	0 (0)	

Bảng 4: So sánh một số đặc điểm lâm sàng với các nghiên cứu khác

Tác giả	Tuổi (năm)	Điểm Wilkins (điểm)	Nữ (%)	NYHA III-IV (%)	Rung nhĩ (%)	Từng mỡ tách van/NVHL (%)	HoHL 1-2/4 (%)
Fawzy ² (2007)	31,00	8,00	70,70	86,58	13,0	-	18,30
Tomai ³ (2014)	55,30	7,90	83,30	73,20	45,20	7,20	11,00
Jorge ⁴ (2016)	50,00	-	85,00	-	46,00	11,00	-
PM Hùng ¹ (2007)	38,40	7,16	72,50	62,20	48,20	15,50	34,20
ĐTT Hà ⁵ (2016)	36,47	7,73	84,00	27,80	30,80	3,40	91,32
Chúng tôi (2023)	39,00	7,00	87,88	12,12	16,67	7,58	93,94

Bệnh nhân của chúng tôi được NVHL trong tình trạng tương đối ổn định, chỉ 12,12% bệnh nhân khó thở NYHA III, khá tương đồng với các nghiên cứu tác giả trong nước như Đỗ Thị Thu Hà⁵ và thấp hơn các nghiên cứu trên thế giới.

Kết quả sớm sau nong van hai lá bằng bóng Inoue trên 66 bệnh nhân. Tỉ lệ thành công về kết quả NVHL của chúng tôi đạt 93,94%, tương đương với hầu hết các nghiên cứu trong

* 1 trường hợp biến chứng HoHL nặng cấp tính được chuyển đi phẫu thuật.

Bảng 3: Thay đổi các biến số trên siêu âm tim và thông tim sau NVHL

Biến số	Trước NVHL (n=66)	Sau NVHL (n=65*)	P
Thay đổi trên siêu âm tim qua thành ngực			
DTMV trên siêu âm 2D, Median (IQR), cm ²	0,86 (0,72-1,00)	1,70 (1,60-1,90)	< 0,001
Đường kính nhĩ trái, Median (IQR), mm	45,00 (42,00-50,00)	43,00 (39,00-46,75)	< 0,001
Áp lực ĐMP thì tâm thu, Median (IQR), mmHg	49,00 (35,00-60,00)	31,50 (30,00-35,00)	< 0,001
Chênh áp tối đa qua van hai lá, Median (IQR), mmHg	25,50 (18,75-30,00)	12,00 (10,50-15,00)	< 0,001
Chênh áp trung bình qua van hai lá, Median (IQR), mmHg	14,00 (10,75-20,25)	6,00 (5,00-8,00)	< 0,001
Thay đổi trên thông tim			
Áp lực nhĩ trái, Median (IQR), mmHg	21,00 (15,00-27,00)	13,00 (10,00-17,50)	< 0,001

*1 trường hợp biến chứng HoHL nặng cấp tính được chuyển đi phẫu thuật.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm dân số nghiên cứu. Về tuổi, bệnh nhân của chúng tôi khá trẻ với tuổi trung vị 39,00 (35,00 – 46,00) tuổi, chủ yếu là nhóm tuổi từ 30 đến dưới 50 tuổi. Về giới, bệnh nhân nữ chiếm đa số. Tương đồng với các nghiên cứu khác.

nước như của tác giả Phạm Mạnh Hùng, Đỗ Thị Thu Hà, Trương Đình Cẩm (94,99% đến 95,20%)^{1,5,6} và thể giới như của tác giả Fawzy, Tomai (với tỉ lệ từ 91,00% đến 96,00%)^{2,3}.

Thay đổi về lâm sàng: triệu chứng khó thở theo phân độ NYHA giảm rõ rệt so với trước khi nong van, 95,45% bệnh nhân trở về mức độ khó thở NYHA I sau NVHL, tương đồng với các nghiên cứu khác.

Bảng 5: So sánh sự thay đổi các biến số trên siêu âm tim và thông tim

Tác giả	DTMV (cm ²)		Chênh áp qua van (mmHg)		Áp lực nhĩ trái (mmHg)		Áp lực ĐMP (mmHg)	
	Trước nong	Sau nong	Trước nong	Sau nong	Trước nong	Sau nong	Trước nong	Sau nong
Fawzy ²	0,84	1,83	14,40	5,40	20,00	14,80	49,90	40,00
Tomai ³	0,99	1,90	17,00	6,60	-	-	-	-
Jorge ⁴	1,00	2,20	14,00	6,00	-	-	52,00	41,00
PM Hùng ¹	0,73	1,81	15,62	6,53	-	-	60,12	40,57
ĐTT Hà ⁵	0,85	1,87	15,50	4,49	-	-	63,98	39,76
Chúng tôi	0,86	1,70	14,00	6,00	21,00	13,00	49,00	31,50

Thay đổi về DTMV và chênh áp qua van: Việc nong rộng được lỗ van hai lá giải quyết được sự bế tắc về huyết động trong buồng nhĩ trái, dẫn đến giảm chênh áp qua van hai lá, áp lực nhĩ trái và áp lực động mạch phổi. Trong nghiên cứu, DTMV hai lá tăng được 0,84 cm² (tăng 1,98 lần) so với trước nong và chênh áp trung bình qua van sau nong cũng giảm được 8,00 mmHg. DTMV sau nong của chúng tôi tăng ít hơn các nghiên cứu trong nước^{1,5,6} và thế giới²⁻⁴ với DTMV tăng được từ 1,00 đến 1,20 cm². Bệnh nhân của chúng tôi còn tương đối trẻ, trong đó một số trường hợp đang có thai và một số trường hợp có áp lực động mạch phổi rất cao (90 mmHg đến 115 mmHg), đồng thời có đến 93,94% bệnh nhân có HoHL kèm theo, do đó với thủ thuật NVHL điều chúng tôi mong muốn nhiều nhất là cải thiện triệu chứng lâm sàng và bảo tồn được van hai lá tự nhiên cho bệnh nhân lâu nhất có thể, hạn chế xảy ra biến chứng do NVHL phải phẫu thuật van.

Về thay đổi áp lực nhĩ trái, đường kính nhĩ trái và áp lực động mạch phổi: Các biến số trên đều giảm đáng kể ngay sau khi NVHL, áp lực nhĩ trái giảm 8,00 mmHg, áp lực động mạch phổi từ giảm 17,50 mmHg, đường kính nhĩ trái giảm 2,00 mm tương đương với các nghiên cứu khác.

Về thất bại và biến chứng: Chúng tôi có 4 trường hợp NVHL thất bại (6,07%), trong đó có 3 trường hợp (4,55%) có DTMV < 1,5cm² sau nong, tương đồng với hầu hết nghiên cứu khác. Những thất bại của chúng tôi chủ yếu do lỗ van hai lá hẹp quá khít với bệnh cảnh đã lâu làm biến dạng van, dẫn đến NVHL nhiều lần mà DTMV không đạt mục tiêu chứ không phải do biến chứng nặng phải ngừng thủ thuật.

Về biến chứng nặng, chúng tôi gặp 1 trường hợp (1,52%) bị HoHL nặng cấp tính và không có các biến chứng nặng khác. Hầu hết các nghiên cứu của các tác giả trong nước và quốc tế đều cho thấy tỉ lệ biến chứng nặng liên quan thủ thuật trong đó có biến chứng HoHL nặng đều thấp (biến chứng nặng < 4%, HoHL nặng < 3%)^{1-3,5}. Trường hợp HoHL nặng của chúng tôi do rách lá trước van hai lá, chúng tôi sử dụng bóng Inoue

26mm (phù hợp với chiều cao 160cm), nong 2 lần với đường kính 21 đến 22mm thì xuất hiện tình trạng HoHL nặng. Bệnh nhân được chuyển đi phẫu thuật thay van cấp cứu. Nguyên nhân HoHL nặng có thể do bệnh nhân có DTMV trước nong khá nhỏ chỉ 0,6cm², bộ máy dưới van dày dính nặng với điểm Wilkins 8 và áp lực động mạch phổi rất cao 100mmHg nên dù lên bóng với đường kính nhỏ cũng làm rách van.

V. HẠN CHẾ

Nghiên cứu của chúng tôi lấy mẫu trong thời gian xảy ra đại dịch Covid, do đó số lượng bệnh nhân được NVHL có hạn chế so với các nghiên cứu khác. Chúng tôi cũng không đủ điều kiện thực hiện tất cả các phương pháp thông tim chẩn đoán trên bệnh nhân hẹp van hai lá khít để có sự đánh giá khách quan về hiệu quả của NVHL.

VI. KẾT LUẬN

NVHL bằng bóng Inoue là phương pháp điều trị khả thi, hiệu quả và an toàn với tỉ lệ thành công cao về kết quả (93,94%), tỉ lệ biến chứng nặng thấp (1,52%), NVHL cải thiện đáng kể triệu chứng khó thở, DTMV hai lá và các thông số huyết động trên siêu âm tim, thông tim rất rõ rệt và từ rất sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Phạm Mạnh Hùng.** Kết quả sớm và trung hạn của nong van hai lá bằng bóng Inoue trong điều trị bệnh hẹp van hai lá khít. Luận văn Tiến sĩ Y học. Đại học Y Hà Nội; 2007.
- Fawzy ME et al.** Seventeen years' clinical and echocardiographic follow up of mitral balloon valvuloplasty. J Heart Valve Dis. 2007;16(5):454-60.
- Tomai F et al.** Twenty year follow-up after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty. Int J Cardiol. 2014;177(3):881-5.
- Jorge E et al.** Predictors of Very Late Events After Percutaneous Mitral Valvuloplasty in Patients With Mitral Stenosis. Am J Cardiol. Jun 15 2016;117(12):1978-84.
- Đỗ Thị Thu Hà.** Nghiên cứu các yếu tố tiên đoán kết quả dài hạn của nong van hai lá bằng bóng Inoue. Luận văn Tiến sĩ Y học. Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh; 2016.
- Trương Đình Cẩm.** Kết quả nong van hai lá qua da bằng bóng Inoue tại bệnh viện quân y 175 Tạp chí Y học Việt Nam. 2018;467(1):1-5.