مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هفدهم، شماره 10، مهر1394، صفحه 38-34

گزارش کوتاه

ارتباط شاخص های استرس اکسیداتیو نوزاد، مادران در مواجهه با انتونوکس

کتایون وکیلیان (PhD)[1*]، اکرم رنجبر (PhD)[2]

1-گروه مامایی، دادنشکده پرستاری مامائی، دانشگاه علوم پزشکی اراک
2-گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

۱

دریافت: 93/12/8، اصلاح:94/2/16، پذیرش:94/5/7

خلاصه

سابقه و هدف: گاز انتونکس گازی بی بو و بی مزه بوده و اولین مادهٔ بیهوشی است که در مامائی مورد استفاده قرار گرفته است. از آنجاییکه مطالعاتی در زمینه تاثیر این گاز روی استرس اکسیداتیو انجام نگرفته است. لذا این مطالعه به منظور بررسی ارتباط شاخص های استرس اکسیداتیو نوزادان و مادران در مواجهه با انتونوکس در طی زایمان طبیعی انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مقطعی بر روی 120 مادر در حال زایمان طبیعی در 2 گروه 60 نفره زایمان با و بدون استفاده از گاز بی دردی انتونوکس انجام شد. پس از زایمان از بندناف نوزادان مادران هر 2 گروه، 5 سی سی خون شریانی گرفته و شاخص های مالون دی الدئید، گروه های تیول و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی اندازه گیری و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که هیچکدام از شاخص های استرس اکسیداتیو شامل ظرفیت تام انتی اکسیدانی به ترتیب در گروه زایمان بدون انتونوکس و با انتونوکس 1/33±1/21 در مقابل 1/59±1/3 (p=0/84)، گروه های تیول 0/363±0/313 در مقابل 0/238±0/225 (p=0/07) لیپید پراکسید اکسیدانت 4/60±2/76 در مقابل 5/31±3/19 (p=1) تفاوت معنی دار نداشتند.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که مواجهه با گاز انتونوکس شاخص های استرس اکسیداتیو نوزاد را تغییر نمی دهد. لذا به نظر می رسد، می توان از انتونوکس به عنوان یک روش بی خطر برای نوزاد در زایمان طبیعی استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، زایمان طبیعی، زایمان بی درد، نوزاد.

مقدمه

استرس اکسیداتیو همان پیروزی رادیکال های آزاد بر دفاع آنتی اکسیدانی بدن است. به بیان دیگر، استرس اکسیداتیو به عنوان عامل برهم زنندهٔ تعادل میان تولید رادیکال های آزاد و دفاع های آنتی اکسیدانی تعریف می شود. گرچه ما به اکسیژن نیاز داریم تا زنده بمانیم، اما غلظت های بالای آن محصولات فرعی خطرناکی مانند رادیکال های آزاد تولید می کنند. رادیکال های آزاد از نظر الکترونیکی اتم ها یا مولکول های ناپایداری هستند. آنها قادر به جدا کردن الکترون ها از هر مولکول دیگری که در تلاش برای دستیابی به ثبات به آنها برخورد می کنند، هستند(1). مطالعات نشان می دهد استرس اکسیداتیو در ساختمان بدن جنین موجب فعال شدن ترتیب ژن هائی است که در التهاب، انعقادی، فیبرینولیز و چرخه سلولی نقش دارند(2). اگر چه امروزه به نقش مثبت گونه های آزاد اکسیژن در فرآیند لقاح و تکامل جنین اشاره شده است ولی این در شرایطی است که دفاع آنتی اکسیدانتی بدن مساعد باشد(3). تحت شرایط خاص تولید رادیکال های آزاد بر دفاع آنتی اکسیدانی بدن غلبه کرده و موجب تخریب بافتی و ارگان های بدن مثل ریه، مغز، رتین نوزاد شده که نه تنها حیات نوزاد را تهدید کرده بلکه کیفیت زندگی او را تحت تاثیر قرار می دهد. مطالعات نشان داده که استرس اکسیداتیو در بروز بیماری های دوران نوزادی از جمله دیسپلازی برونکوپولمونار، رتینوپاتی نوزادان نارس، انتروکولیت نوزادان نقش دارد (5و4). به چند دلیل نوزادان در معرض خطر اثرات سوء رادیکال های آزاد هستند: اول اینکه در لحظه تولد نوزادان با اکسیژن 5 برابر بیشتر از دوران داخل رحمی برخورد دارد (100 تور در برابر 20). دوم اینکه دفاع آنتی اکسیدانتی برای مقابله با اکسیژن زیاد محیط ناقص است. سوم اینکه اگر نوزادان نارس باشند چون در معرض بیماری های مختلفی از قبیل عفونت و التهاب، افزایش آهن آزاد هستند که همگی آنها تولید رادیکال های ازاد را افزایش می دهند لذا این مسئله در سلامت نوزادان حائز اهمیت می باشد(7و6). از طرف دیگر امروزه بر روی زایمان در ایجاد استرس اکسیداتیو مطالعاتی انجام گرفته است (9و8). واسطه های التهابی مثل متابولیت های اسید اراشیدونیک (پروستو گلندین E2)، اینتر لوکین 6 که در شروع زایمان طبیعی نقش دارند می توانند تولید رادیکال های آزاد را افزایش دهند(10). همچنین درد و انقباضات شدید مادر و اکسیژن گیری زیاد در طی زایمان نیز می

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره 154 دانشگاه علوم پزشکی اراک می باشد.
* مسئول مقاله: دکتر کتایون وکیلیان
آدرس: اراک، مجتمع پیامبر اعظم، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پرستاری مامائی. تلفن:086-34173524
E-mail: dr.kvakilian @arakmu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.10.5.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.10.34]

تواند تولید آن را افزایش دهد (11). گاز انتونوکس از 50 % اکسیژن و 50% گاز N_2O تشکیل شده است. این گاز بی بو و بی مزه بوده و اولین مادهٔ بیهوشی است که در مامائی مورد استفاده قرار گرفته است. گاز از طریق ریه به سرعت جذب و وارد خون شده و با هموگلوبین ترکیب نمی‌شود. حلالیت کم آن در خون موجب ورود و خروج سریع آن از خون می‌شود. پس از ورود به خون نیتروژن جدا شده و حجم گاز در حفره‌های بدن از جمله گوش میانی، سینوس‌ها، فضای پلور و روده‌ها افزایش می‌یابد انتونوکس به سرعت از طریق ریه مادر دفع می شود به نظر می رسد که روی جنین اثری نا مطلوب نداشته باشد(12). لذا با این پیش فرض که استفاده از گاز انتونکس در ایجاد استرس اکسیداتیو ممکن است بی تاثیر باشد این تحقیق با هدف ارتباط شاخص های استرس اکسیداتیو نوزاد در مواجهه مادران آنها با گاز انتونوکس در طی زایمان طبیعی انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کوهورت بر روی 120 مادر بستری در اتاق لیبر پس از اخذ رضایت نامه کتبی آگاهانه انجام شد. مادرانی که در طی بستری در بخش لیبر با گاز انتونوکس به جهت بی دردی مواجهه داشتند. براساس فرمول مطالعات موردی شاهدی با توان 80% و α=0/05، با odds ratio مورد انتظار 3 و وجود آنتی اکسیدانها در گروه شاهد معادل 40%، حجم نمونه 60نفر در هر گروه محاسبه گردید. پس از کسب مجوز از بیمارستان طالقانی اراک نمونه گیری انجام شد. در این بیمارستان مادران می توانند برای داشتن زایمان بی درد از انتونوکس به صورت انتخابی استفاده کنند. لذا برای ارزیابی شاخص های استرس اکسیداتیو در زایمان طبیعی با انتونوکس نمونه ها را از میان این مادران با استفاده از رضایت نامه کتبی و داشتن شرایط ورود به مطالعه انتخاب شدند. افراد به صورت 2 گروه 60 نفره مادران با زایمان طبیعی بدون مواجهه با گاز انتونوکس و مادران با زایمان طبیعی در مواجهه با انتونوکس قرار گرفتند. مادران گروه انتونکس مادرانی بودند که در فاز فعال زایمان از گاز انتونکس برای کاهش درد آنها استفاده شده بود. افراد هر دو گروه در صورت عدم وجود عارضه حاد و مزمن در حاملگی، حاملگی تک قلو و طول بارداری بین 40-38 هفته، انتخاب شدند. پس از زایمان و خروج نوزاد 5 سی سی خون شریانی از بندناف نوزادان گرفته شد. اگر در طی انجام تحقیق، نمونه ها دچار هرگونه عارضه می‌شدند و یا نوزادان آپگار زیر 7 داشتند، از مطالعه خارج شدند. 2 مادر در گروه زایمان طبیعی همراه با بی دردی و یک نفر در زایمان طبیعی بدون بی دردی به دلیل سزارین از مطالعه خارج شدند. پس از انتقال نمونه های خون به آزمایشگاه در پلاسمای آنها آزمایشهای زیر انجام گرفت. برای ارزیابی میزان اکسیداسیون پروتئین ها از روش Hu استفاده شد(9). برای بررسی لیپید پراکسیداسیون از روش تیو باربیتوریک اسید (TBA) استفاده شد که ماکزیمم جذب کمپلکس صورتی رنگ MDA+TBA در طول 532 با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر قرائت گردید(9). برای ارزیابی ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم از آزمایش Ferric Reducing Ability Of=FRAP) (Plasma استفاده شد که 3 گروه معرف FRAP که حاوی 2 و 4و 6 تری پیریدیل تریازین 6و4و2 TPTZ بود اضافه شد و ماکزیمم جذب کمپلکس آبی رنگ $TPTZ+Fe^{2+}$ در طول موج 593 nm با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر قرائت گردید (9). برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار Spss و آمار توصیفی (درصد و تعداد) و آمار استنباطی T-Test استفاده شد و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سن مادران در گروه زایمان انتونوکس 24/08±4/08 سال و در گروه زایمان بدون انتونوکس 22/83±0/52 سال بود. میانگین سن بارداری مادران در زایمان با انتونوکس 39/06±0/80 هفته و در زایمان بدون انتونوکس 39/02±0/63 هفته بود. میانگین طول زایمان مرحله اول در زایمان با انتونوکس 4/17±1/14 ساعت و در زایمان بدون انتونوکس 4/52±1/26 ساعت بود. وزن نوزاد در زایمان بدون انتونوکس 3127/6±32/7 گرم و در زایمان با انتونوکس 3142±281/65 گرم بود. مرحله دوم زایمان در گروه با انتونوکس 45/935±20/65 دقیقه و در زایمان بدون انتونوکس 47/67±28/39 دقیقه بود که تفاوت معنی داری در هیچ یک از موارد بالا مشاهده نشد (جدول 1).

جدول 1. میانگین شاخص های استرس اکسیداتیو نوزادان در دو گروه زایمان بدون استفاده از انتونوکس و با استفاده از انتونوکس

شاخص / گروه ها	زایمان بدون انتونوکس Mean±SD	زایمان با انتونوکس Mean±SD	p-value
ظرفیت تام انتی اکسیدانی nμ/mm	1/33±1/21	1/59±1/35	0/84
گروه های تیولmμ/mm	0/363±0/313	0/238±0/225	0/07
لیپید پراکسیداسیونnμ/mm	4/60±2/76	5/31±3/19	1

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که هیچیک از شاخص های استرس اکسیداتیو نوزادان متولد شده در مادران در معرض گاز انتونوکس با گروه نوزادانی که مادران آنان با گاز انتونوکس مواجهه نداشتند تفاوت معنی داری نداشت. مطالعات نشان می دهد که روش زایمان در میزان مواد آنتی اکسیدانی به جنین و نوزاد نقش دارد. نتایج یک مطالعه نشان داد که میزان آنتی اکسیدان توکوفرول و سوپر اکسید دسموتاز در خون بندناف نوزادانی که از طریق سزارین به دنیا آمده بودند در مقایسه با نوزادان متولد شده در زایمان بدون انتونوکس پائین تر بود (11). مطالعه ای که روی موش‌ها انجام شده بود نشان داد که بیهوشی توسط گاز N_2O سبب افزایش لیپیدپراکسیداسیون در کبد موش‌ها شده است (13). با توجه به اینکه در مطالعه حاضر این گاز تفاوتی را در لیپید پراکسید نوزاد ایجاد نکرد به نظر می رسد سیستم آنتی اکسیدانی جنین می تواند با رادیکالهای آزاد به خوبی برخورد کند از جمله بیلیروبین و گلبول های قرمز جنینی منابع خوبی از آنتی اکسیدانی محسوب می شوند (14). مطالعه حاضر نشان داد که ظرفیت تام آنتی اکسیدانت ها در نوزادان در زایمان با انتونوکس بالاتر از بدون انتونوکس بود یعنی اینکه دفاع آنتی اکسیدانی در نوزادان با زایمان انتونوکس افزایش یافته بود ولی این افزایش از نظر

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.10.5.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.10.34]

آماری معنی دار نبود. شاخص های استرس اکسیداتیو مادر از جفت عبور می کند و به جنین می رسد ولی جنین به دلیل ظرفیت بالای آنتی اکسیدانی که توسط مقادیر بالای بیلیروبین تامین می شود با این استرس مقابله می کند(14). این مسئله در مطالعه Vakilian و همکاران نشان داده شد که جنین دارای سیستم آنتی اکسیدانی است که با استرس اکسیداتیو مادر ممکن است مقابله کند به طوری که بین ظرفیت تام آنتی اکسیدانی مادر و نوزاد ارتباط معنی دار وجود نداشت(15). یعنی اینکه نوزاد دارای سیستم احتمالا متفاوتی با مادر می باشد. مطالعه حاضر نشان داد که میزان گروه های تیول در نوزادان با زایمان طبیعی بدون استفاده از گاز انتونوکس بالاتر بود اما تفاوت معنی دار نبود. مطالعه ای نشان داد گلوتاتیون که یکی از مواد گروه های تیول می باشد در زایمان طبیعی بالاتر از نوزادان سزارینی بود(16). مطالعه ای دیگر نشان داد که ذخیره آنتی اکسیدانتی غیر آنزیمی در نوزادان با زایمان طبیعی بالاتر بود(17).

محققان، مطالعه ای که نشان دهد استفاده از انتونوکس چه تغییراتی در سیستم آنتی اکیسدانتی مادر و نوزاد ایجاد می کند، پیدا نکردند. اما در سایر مطالعاتی که در زمینه روش های مختلف زایمان انجام شده است مطالعات نشان داد میزان ظرفیت تام آنتی اکسیدانتی خون نوزادان سزارینی پائینتر بود (8و18). اما مطالعات بسیاری در مقایسه شاخص های استرس اکسیداتیو مادران با زایمان سزارین و طبیعی یافت شدند. مطالعه ای نشان داد نوزادانی که از طریق سزارین به دنیا می آیند نسبت به زایمان طبیعی استرس اکسیداتیو کمتری داشتند که علت این امر زمان طولانی تر زایمان و بودن جنین در کانال زایمانی بوده است(19). Mehmetoglu و همکاران در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که پراکسیداسیون لیپیدهای نوزادانی که از طریق واژینال زایمان می شوند پایین تر است از نوزاد از طریق سزارین زایمان می شوند(14). Erisir و همکاران در مطالعه خود عکس مطالعه Mehmetoglu و همکاران را مشاهده کردند؛ بدین ترتیب که استرس اکسیداتیو در نوزادانی که از طریق واژینال زایمان می کنند بیشتر از نوزادان سزارینی شود. محققان تفاوت یافته های خود را احتمالا به دلیل تولید آنتی اکسیدان جبرانی که رادیکال آزاد را خنثی می کنند نسبت دادند(20). نشان داده شد که مواجهه با گاز N_2O شاخص های استرس اکسیداتیو نوزاد را تغییر نمی دهد یعنی اینکه نه مواد ناشی از تخریب اکسیداسیون چربی مثل مالون دی الدئید افزایش یافت و نه مواد آنتی اکسیدانی مثل گروه های تیول و ظرفیت تام انتی اکسیدانتی در اثر اکسیداسیون کاهش معنی دار یافت. لذا به نظر می رسد می توان از انتونوکس به عنوان یک روش بی خطر برای نوزاد در زایمان طبیعی استفاده کرد.

از محدودیت های این مطالعه این است که میزان برخورد مادران با گاز انتونوکس یکسان نبود که پیشنهاد می شود در مطالعات بعدی این موضوع مد نظر قرار گیرد. پیشنهاد می شود مطالعاتی در زمینه شاخص های استرس اکسیداتیو در مادران با زایمان انتونوکس انجام گیرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک و تمام کسانی که در این تحقیق ما را یاری کردند، تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.10.5.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.10.34]

Associations of Oxidative Stress Indices in Infants Born via Natural Delivery with Entonox Exposure

K. Vakilian (PhD)*[1], A. Ranjbar (PhD)[2]

1.Department of Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Arak University of Medical Sciences, Arak, I.R.Iran

2.Pharmacology Department, Hamedan University of Medical Sciences , Hamedan, I.R. Iran

J Babol Univ Med Sci; 17(10);Oct 2015; PP:34-8

Received: Feb 27th 2015, Revised: May 6th 2015, Accepted: Jul 29th 2015.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Entonox is an odorless, tasteless gas and the first anesthesia agent used in obstetrics. To date, no studies have evaluated the effects of Entonox on oxidative stress. This study aimed to investigate the association between infant oxidative stress indices in mothers exposed to Entonox gas during vaginal delivery.

METHODS: This cohort study was conducted on 120 pregnant women undergoing natural labor. Subjects were divided into two groups of delivery with and without exposure to analgesic Entonox (N=60). After delivery, 5 ml of arterial blood was obtained from the umbilical cords of all infants, and indicators such as malondialdehyde, thiols and total antioxidant capacity were measured and evaluated in each group.

FINDINGS: In this study, there were no significant differences in the indicators of oxidative stress between the study groups. Values obtained in groups with and without Entonox exposure were respectively as follows: total antioxidant capacity (1.33±1.21 vs. 1.59±1.3, p=0.84), thiols (0.363±0.313 vs. 0.238±0.225, p=0.07), lipid peroxidation (4.60±2.76 vs. 5.31±3.19, p=1).

CONCLUSION: According to the results of this study, exposure to Entonox had no significant effects on the indicators of infant oxidative stress. Therefore, Entonox exposure could be used as a safe analgesic approach in natural delivery.

KEY WORDS: *Oxidative Stress, Natural Delivery, Painless Delivery, Infant.*

Please cite this article as follows:

Vakilian K, Ranjbar A. Associations of Oxidative Stress Indices in Infants Born via Natural Delivery with Entonox Exposure. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(10):34-8.

***Corresponding Author: K. Vakilian (PhD)**

Address: Faculty of Nursing and Midwifery, Arak University of Medical Sciences, Payambar A'zam Department, I.R.Iran

Tel: +98 86 34173524

Email: dr.kvakilian@arakmu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.10.5.0]

[DOI: 10.22088/jbums.17.10.34]

References

1.Negi R, Pande D, Kumar A, Khanna RS, Khanna HD. In vivo oxidative DNA damage and lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress in preterm low-birthweight infants. J Trop Pediatr. 2012, 58(4):326-8.

2.Wagenaar GT, ter Horst SA, van Gastelen MA, Leijser LM, Mauad T, van der Velden PA, et al. Gene expression profile and histopathology of experimental bronchopulmonary dysplasia induced by prolonged oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2004;36(6):782-801.

3.Dennery PA. Effects of oxidative stress on embryonic development. Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews. 2007;81(3):155-62.

4.Mondal N, Bhat BV, Banupriya C, Koner BC. Oxidative stress in perinatal asphyxia in relation to outcome. Indian J Pediatr. 2010;77:515–517

5. Escobar J, Cernada M, Vento M. oxygen and oxidative stress in the neonatal period. Neoreviews. 2011;12(11):e613-24.

6.Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia–oxidative stress and antioxidants. Semin Neonatol. 2003;8(1):39-49.

7.Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn. A 30-year perspective. Biol Neonate. 2005;88(3):228-36.

8.Vakilian K , Ranjbar A, Zarganjfard A, Mortazavi M, Vosough-Ghanbari S, Mashaiee S, et al. On the relation of oxidative stress in delivery mode in pregnant women; a toxicological concern. Toxicol Mech Methods. 2009;19(2):94-9.

9.Hracsko Z, Safar Z, Orvos H, Novak Z, Pal A, Varga IS. Evaluation of oxidative stress markers after vaginal delivery or caesarean section. in Vivo. 2007;21(4):703-6.

10.Díaz-Castro J, Florido J, Kajarabille N, Prados S, Paco C, Ocon O, et al. A new approach to oxidative stress and inflammatory signaling during labour in healthy mothers and neonates. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:178536.

11.Biswas S, Bhattacharyya S, Ghosh C, Banerjee S, Mukherjee K, Basu A. Assessment of oxidative stress and antioxidant status among newborns in relation to mode of delivery. Int J Cur Res Rev. 2014; 6(7):65-73.

12. Reynolds F. The effects of maternal labour analgesia on the fetus. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010;24(3): 289-302.

13.Chinev S, Bakalova R, Peneva V, Uzunova P, Galabova T, Sokolova Z, et al. Nitrous oxide with fentanyl and droperidol minimizes lipid peroxidation in the liver. Eur J Anesthesiol. 1995;12(2):155-62.

14.Mehmetoglu I, Kart A, Caglayan O, Capar M, Gokce R. Oxidative stress in mothers and their newborns in different type of labor. Turk J Med Sci. 2002;32(5):427-9.

15.Vakilian K Ranjbar A, Davood Abadi M Seyyed Zadeh Aghdam N. Comparison of oxidative stress markers to pregnancy, labor and correlations birth indices of oxidative stress in infants. Sci J Hamedan Nurs Midwif. 2015;22(4):5-11. [In Persian]

16.Raijmakers MT, Roes EM, Steegers EA, van der Wildt B, Peters WH. Umbilical glutathione levels are higher after vaginal birth than after cesarean section. J Perinat Med. 2003;31(6):520-2.

17.Buhimschi IA, Buhimschi CS, Pupkin M and Weiner CP. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):181-8.

18.Mutlu B, Aksoy N, Cakir H, Celik H, Erel O. The effects of the mode of delivery on oxidative-antioxidative balance. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med 2011. 24, 1367-1370.

19.Calderon T, Wu W, Rawson R, Sakala EP, Sowers LC, Boskovic DS, et al. Effect of mode of birth on purine and malondialdehyde in umbilical arterial plasma in normal term newborns. J Perinatol. 2008;28(7):475-81.

20.Erisir M, Kandemir FM, Yüksel M. The effects of caesarean section on lipid peroxidation and some antioxidants in the blood of newborn Calves. Vet Arhiv. 2013;83(2):153-9.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.10.5.0]
[DOI: 10.22088/jbums.17.10.34]