

NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI CÁC CHỈ SỐ HUYẾT ĐỘNG CỦA ĐỘNG MẠCH TRUNG TÂM VÕNG MẠC MẮT GLÔCÔM NGUYÊN PHÁT

ĐỖ HOÀNG HÀ, ĐÀO THI LÂM HƯỜNG
Bệnh viện Mắt Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu sự thay đổi các chỉ số huyết động của động mạch trung tâm võng mạc mắt glôcôm nguyên phát. **Đối tượng:** Nhóm bệnh gồm 132 mắt của 66 người bệnh glôcôm nguyên phát điều trị tại khoa Glôcôm bệnh viện Mắt trung ương từ tháng 10/2002 đến 6/2003. Nhóm chứng gồm 94 mắt của 47 người Việt Nam trưởng thành bình thường không mắc các bệnh về mắt và các bệnh toàn thân. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang, có đối chứng. **Kết quả:** Ở nhóm mắt glôcôm các chỉ số trung bình Vs = 9,66 ± 2,19 cm/s, Vd = 2,88 ± 0,46 cm/s, RI = 0,701 ± 0,047, ở nhóm mắt glôcôm góc đóng Vs = 9,36 ± 2,13 cm/s, Vd = 2,73 ± 0,906 cm/s, RI = 0,708 ± 0,045, ở nhóm mắt glôcôm góc mở Vs = 10,00 ± 2,23 cm/s, Vd = 3,058 ± 0,99 cm/s, RI = 0,694 ± 0,047, ở nhóm mắt chứng Vs = 12,19 ± 0,80 cm/s, Vd = 4,22 ± 0,46 cm/s, RI = 0,63 ± 0,023. Sự khác nhau của các chỉ số giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với p < 0,01. Sự khác biệt của các chỉ số giữa 2 nhóm mắt glôcôm nguyên phát góc đóng và góc mở không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Các chỉ số Vs, Vd thay đổi giảm dần, chỉ số RI tăng dần từ giai đoạn tiềm tàng cho đến giai đoạn gần mù và mù, tương ứng với mức độ tổn hại đĩa thị giác. Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê (p < 0,01). **Kết luận:** Trên mắt glôcôm tốc độ dòng chảy của ĐMTTVM bị giảm sút, biểu hiện bằng sự thay đổi các chỉ số Vs, Vd giảm và RI tăng. Bệnh càng ở giai đoạn muộn, tổn hại đĩa thị giác càng nặng thì mức độ suy giảm huyết động của ĐMTTVM càng nhiều.

Từ khóa: Huyết động, động mạch trung tâm võng mạc, glôcôm nguyên phát, siêu âm Doppler màu.

STADY THE CHANGE IN HEMODYNAMIC OF CENTRAL ARTERY IN PRIMARY GLAUCOMA EYES SUMMARY

Purpose: Study the change in hemodynamic of central retinal artery in primary glaucoma eyes.

Subject: 132 eyes of 66 glaucoma patients treated in glaucoma department from 10/2002 to 6/2003. Control group: 94 eyes of 47 normal Vietnamese adult.

Methods: observation, comparative study.

Result: In glaucoma group: Vs (velocity systolic) 9.66 2.19 cm/s; Vd (velocity diastolic) 2.88 0.46 cm/s; RI (Resistance Index) 0.701 0.047. In closure angle glaucoma group: Vs = 9.36 ± 2.13 cm/s, Vd = 2.73 ± 0.906 cm/s, RI = 0.708 ± 0.045. In opened angle glaucoma group: Vs = 10.00 ± 2.23 cm/s, Vd = 3.058 ± 0.99 cm/s, RI = 0.694 ± 0.047. In control group Vs = 12.19 ± 0.80 cm/s, Vd = 4.22 ± 0.46 cm/s, RI = 0.63 ± 0.023. Variation hemodynamic of central retinal artery between glaucoma group and control group is significantly (P < 0.001) and no significantly between closure angle and opened angle glaucoma (P > 0.05). Vs, Vd decrease and RI increase from early to late stage and it correspond to optic disc defect.

Conclusion: In glaucoma eyes, the velocity of

central retinal artery decrease and RI increase. In late stage the change is more serious

Keywords: Hemodynamic, central retinal artery, primary glaucoma, color Doppler imaging.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhãn áp (NA) là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây ra những tổn thương thực thể và chức năng mắt glôcôm. Tuy nhiên trong quá trình theo dõi tiến triển của bệnh không phải tất cả những tổn hại thị thần kinh trong glôcôm đều tương xứng với mức độ tăng NA. Trong những năm gần đây, cùng với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, nhiều phương tiện chẩn đoán và điều trị mới được ứng dụng trong y học cũng như trong nhãn khoa. Nhiều phương pháp khác nhau như chụp mạch huỳnh quang, siêu âm Doppler qua sọ, laser Doppler, siêu âm Doppler màu ... được sử dụng để nghiên cứu thăm dò huyết động của mắt người bình thường và mắt glôcôm. Đã có nhiều nghiên cứu phát hiện thấy tầm quan trọng của yếu tố mạch máu trong cơ chế bệnh sinh, góp phần làm trầm trọng thêm những tổn hại thực thể ở mắt glôcôm (19,20). Nhằm tìm hiểu về vai trò của huyết động trên mắt glôcôm chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: Nghiên cứu sự thay đổi các chỉ số huyết động của động mạch trung tâm võng mạc mắt glôcôm nguyên phát

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu:

- Nhóm bệnh: gồm những người bệnh đã xác định chẩn đoán có glôcôm nguyên phát (góc đóng, góc mở) điều trị nội trú tại khoa Glôcôm bệnh viện Mắt trung ương từ tháng 10/2002 đến 6/2003.

Tiêu chuẩn loại trừ: người bệnh glôcôm có kèm các bệnh tắc động mạch trung tâm võng mạc, tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc, các bệnh về đáy mắt, cao huyết áp, đái tháo đường, bệnh huyết học, tâm thần, già yếu không phối hợp.

- Nhóm chứng: gồm những người Việt Nam trưởng thành bình thường không mắc các bệnh về mắt và các bệnh toàn thân, là người nhà người bệnh, nhân viên, học viên học tập tại bệnh viện Lão khoa trung ương.

Chúng tôi loại trừ ra khỏi nhóm chứng nghiên cứu những người có yếu tố nguy cơ cao glôcôm (người ruột thịt bị glôcôm, nhãn cầu nhỏ, tiền phòng nông, lõm đĩa thị giác rộng...)

2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang, có đối chứng

Người bệnh được khám đánh giá về tình trạng chức năng và thực thể của mắt nghiên cứu: Đo thị lực (TL) bằng Landolt, đo nhãn áp (NA) kế Maclakov, quả cân 10g), khám phần trước nhãn cầu bằng sinh hiển vi, soi góc tiền phòng (kính Goldmann 1 mặt gương), khám đĩa thị (kính Volk), đo thị trường (TT) kế Goldmann).

Đối tượng nghiên cứu của 2 nhóm được tiến hành đo tốc độ dòng chảy của động mạch trung tâm võng mạc (ĐMTTVM) 2 mắt bằng máy siêu âm Doppler

Alokkas-1700 đầu dò thẳng tần số 7,5 MHz (siêu âm B kết hợp với Doppler xung ghi phổ và Doppler màu) tại phòng Siêu âm của bệnh viện Lão khoa trung ương. Ghi nhận các chỉ số huyết động ở đỉnh tâm thu Vs (cm/s), ở cuối thì tâm trương Vd (cm/s), và chỉ số cản RI. Tính và so sánh giá trị trung bình các chỉ số của mắt nhóm người bệnh glôcôm nguyên phát và người bình thường, của 2 hình thái glôcôm nguyên phát góc đóng, góc mở ở các mức độ tổn thương chức năng và thực thể của bệnh.

3. **Xử lý số liệu:** Sử dụng phần mềm SPSS. So sánh các giá trị trung bình bằng T test.

KẾT QUẢ

Nghiên cứu đã được tiến hành trên 132 mắt của 66 người bệnh glôcôm nguyên phát tại khoa Glôcôm bệnh viện Mắt trung ương, 33 nam, 33 nữ, tuổi trung bình là $50 \pm 17,16$, tuổi thấp nhất là 16, tuổi cao nhất là 80. 68 mắt glôcôm góc đóng (nhóm I), 64 mắt glôcôm góc mở (nhóm II). Về giai đoạn bệnh: 29 mắt tiềm tàng, 28 mắt sơ phát, 28 mắt tiến triển, 22 mắt trầm trọng, 25 mắt gần mù và mù.

Nhóm chứng gồm 94 mắt của 47 người, 22 nam và 25 nữ, tuổi từ 19 đến 75, trung bình là $46 \pm 11,86$ tuổi. Về tuổi và giới không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm người bình thường và nhóm người bệnh glôcôm ($p > 0,05$).

Bảng 1. Chỉ số huyết động ĐMTTVM của nhóm mắt người bình thường và nhóm mắt glôcôm

Nhóm mắt	Nhóm mắt người bình thường (n = 94)	Nhóm mắt glôcôm (n = 132)	P
Chỉ số			
Vs (cm/s)	$12,19 \pm 0,80$	$9,66 \pm 2,19$	$< 0,01$
Vd (cm/s)	$4,22 \pm 0,46$	$2,88 \pm 0,46$	$< 0,01$
RI	$0,63 \pm 0,023$	$0,701 \pm 0,047$	$< 0,01$

Ở nhóm mắt glôcôm tốc độ dòng chảy của ĐMTTVM giảm so với người bình thường, thể hiện bằng sự thay đổi của các chỉ số huyết động của ĐMTTVM: chỉ số Vs, Vd giảm, RI tăng. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 2. Tình trạng huyết động ĐMTTVM của mắt glôcôm góc đóng nguyên phát (nhóm I), glôcôm góc mở nguyên phát (nhóm II) và nhóm chứng

Chỉ số	Vs(cm/s)	Vd (cm/s)	RI
Nhóm glôcôm			
Nhóm I (n = 68)	$9,36 \pm 2,13^{**}$	$2,73 \pm 0,906^{**}$	$0,708 \pm 0,045^{**}$
Nhóm II (n = 64)	$10,00 \pm 2,23^{**}$	$3,058 \pm 0,99^{**}$	$0,694 \pm 0,047^{**}$
Nhóm chứng (n = 94)	$12,19 \pm 0,80$	$4,22 \pm 0,46$	$0,63 \pm 0,023$

** $p < 0,01$ (so sánh với nhóm chứng)

Bảng trên cho thấy các chỉ số Vs, Vd của cả nhóm glôcôm góc đóng và góc mở đều thấp hơn so với nhóm người bình thường ($p < 0,01$). Chỉ số cản (RI) của nhóm glôcôm góc đóng ($0,708 \pm 0,045$) và nhóm glôcôm góc mở ($0,694 \pm 0,047$) đều cao hơn so với nhóm người bình thường.

Khi so sánh giữa nhóm mắt glôcôm góc đóng và nhóm mắt glôcôm góc mở chúng tôi thấy, ở nhóm glôcôm góc đóng chỉ số Vs thấp hơn, RI cao hơn nhóm glôcôm góc mở, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số Vd của nhóm mắt glôcôm góc mở cao hơn so với nhóm mắt glôcôm góc đóng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Tình trạng huyết động của ĐMTTVM theo giai đoạn của người bệnh glôcôm

Bảng 3. Tình trạng huyết động của nhóm người bệnh glôcôm theo giai đoạn

Chỉ số	Vs (cm/s)	Vd (cm/s)	RI
Giai đoạn			
Tiềm tàng (n = 29)	$11,94 \pm 2,13$	$4,13 \pm 0,63$	$0,64 \pm 0,015$
Sơ phát (n = 28)	$10,07 \pm 2,01^*$	$3,04 \pm 0,81^*$	$0,69 \pm 0,044^*$
Tiến triển (n = 28)	$9,54 \pm 1,83^*$	$2,82 \pm 0,705^*$	$0,707 \pm 0,028^*$
Trầm trọng (n = 22)	$8,43 \pm 1,49^{**}$	$2,19 \pm 0,45^{**}$	$0,738 \pm 0,032^{**}$
Gần mù và mù (n = 25)	$7,85 \pm 1,56^{**}$	$2,04 \pm 0,67^{**}$	$0,73 \pm 0,038^{**}$

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ (so sánh với giai đoạn tiềm tàng)

Kết quả bảng trên cho thấy, các chỉ số Vs, Vd thay đổi giảm dần, chỉ số RI tăng dần từ giai đoạn tiềm tàng cho đến giai đoạn gần mù và mù, sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Mức độ giảm tốc độ dòng chảy của ĐMTTVM càng nhiều khi càng về giai đoạn cuối của bệnh. Ở giai đoạn tiềm tàng các chỉ số Vs, Vd thấp hơn, RI cao hơn với nhóm chứng, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Sự khác biệt của các chỉ số giữa nhóm glôcôm góc đóng và nhóm glôcôm góc mở ở cùng giai đoạn không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4. Tình trạng huyết động của ĐMTTVM theo mức độ tổn hại đĩa thị giác

L/Đ	< 3/10 (n = 52)	3/10 – 7/10 (n = 28)	> 7/10 (n = 52)
Chỉ số			
Vs (cm/s)	$11,29 \pm 2,00$	$9,98 \pm 1,76^*$	$8,12 \pm 1,55^{**}$
Vd (cm/s)	$3,63 \pm 0,87$	$2,91 \pm 0,66^*$	$2,13 \pm 0,501^{**}$
RI	$0,66 \pm 0,375$	$0,704 \pm 0,0367^*$	$0,735 \pm 0,0325^{**}$

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ (so với nhóm lờm gai <3/10)

Tương tự như giai đoạn, tổn hại đĩa thị giác càng nhiều thì sự rối loạn huyết động ĐMTTVM càng trầm trọng (Vs, Vd giảm, RI tăng), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

BÀN LUẬN

Từ trước đến nay, tăng nhãn áp được xem như là nguyên nhân gây ra tổn hại thực thể và chức năng thị giác mắt người bệnh glôcôm. Các phương pháp điều trị nội hay ngoại khoa đều nhằm mục đích hạ NA trở về mức độ an toàn, không gây tổn hại tiếp tục chức năng thị giác. Tuy nhiên, theo kết quả của một số nghiên cứu cho thấy khi NA đã được điều trị trở về bình thường sự tổn hại thị trường vẫn tiếp tục. Vì vậy một số tác giả đã đưa ra một số giả thuyết khác trong đó yếu tố mạch máu là một trong những cơ chế góp phần gây tổn hại đĩa thị giác trong bệnh glôcôm nguyên phát.

Khi so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với Nguyễn Trung Anh về các chỉ số huyết động của ĐMTTVM ở mắt nhóm người Việt Nam trưởng thành bình thường chúng tôi nhận thấy chỉ số Vs không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), nhưng chỉ số Vd ($4,22 \pm 0,46$ cm/s) lớn hơn và chỉ số RI ($0,63 \pm 0,23$) thấp hơn ($Vd = 3,0 \pm 0,85$ cm/s; $RI = 0,70 \pm 0,05$) [1] có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Các chỉ số của chúng tôi gần giống với kết quả của tác giả Nong T.[5] ($Vs = 11,94 \pm$

3,12cm/s; Vd = 4,63 ± 1,298cm/s; RI = 0,6074 ± 0,011), sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi cho rằng có sự khác nhau này là do vị trí đo khác nhau. Theo Dennis cùng cộng sự, sự khác nhau về vị trí đo cho các chỉ số khác nhau. Vị trí đo càng gần đầu thị thần kinh thì tốc độ dòng chảy của ĐMTTVM càng cao [3].

Tiến hành so sánh các chỉ số trung bình huyết động Vs, Vd và RI thu được từ nghiên cứu của hai nhóm đối tượng người bình thường và người bệnh glôcôm chúng tôi nhận thấy có sự giảm rõ rệt các chỉ số Vs, Vd ở mắt nhóm glôcôm (Vs=9,66±2,23cm/s; Vd = 2,87 ± 0,96cm/s) so với nhóm người bình thường (Vs = 12,19 ± 0,80cm/s; Vd = 4,22 ± 0,032cm/s), chỉ số cân RI của mắt nhóm bệnh nhân glôcôm (RI = 0,70 ± 0,047) tăng so với người bình thường (RI = 0,63 ± 0,047), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,01). Để giải thích hiện tượng này, các nhà nghiên cứu cho rằng các mạch máu võng mạc và ĐMTTVM của người bình thường có hệ thống tự điều chỉnh dòng máu. Hệ thống này duy trì hằng định lưu lượng máu nuôi dưỡng đĩa thị giác khi có sự thay đổi áp lực tưới máu do thay đổi huyết áp, nhãn áp thoáng qua. Ở người bệnh glôcôm dưới tác động của tăng NA kéo dài hệ thống tự điều chỉnh này bị rối loạn, dẫn đến sự thay đổi huyết động học của ĐMTTVM. Từ những kết quả thu được chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt nhiều về thay đổi huyết động của ĐMTTVM giữa hai nhóm glôcôm góc đóng và góc mở. Các chỉ số Vs của nhóm glôcôm góc đóng thấp hơn, RI cao hơn so với nhóm glôcôm góc mở nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Chỉ có chỉ số Vd của nhóm glôcôm góc đóng thấp hơn so với nhóm glôcôm góc mở có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Cheng C.Y., Nong T. [2, 5] cũng đưa ra nhận xét tương tự rằng mặc dù cơ chế gây tăng NA của mắt glôcôm góc đóng và góc mở khác nhau nhưng sự rối loạn huyết động của ĐMTTVM của hai hình thái glôcôm này chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi sự thay đổi tốc độ dòng chảy của ĐMTTVM có liên quan với mức độ tổn thương thực thể và chức năng của mắt glôcôm. Ở các giai đoạn khác nhau thì sự thay đổi các chỉ số huyết động cũng khác nhau. Mức độ thay đổi các chỉ số huyết động càng rõ ràng ở giai đoạn muộn khi mức độ tổn hại thị trường càng trầm trọng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở giai đoạn tiền tàng glôcôm các chỉ số huyết động (Vs = 11,94 ± 2,13cm/s; Vd = 4,13 ± 0,63cm/s và RI = 0,64 ± 0,015) không có sự khác biệt so với mắt nhóm người bình thường (Vs = 12,19 ± 0,80cm/s; Vd = 4,22 ± 0,46cm/s và RI = 0,63 ± 0,047). Kết quả này cũng giống với kết quả của Cheng C.Y. [2]. Tác giả cũng thấy không có sự khác biệt các chỉ số huyết động của ĐMTTVM ở nhóm mắt glôcôm giai đoạn tiền tàng so với nhóm chứng. Tác giả cho rằng ở bệnh nhân góc đóng, rối loạn huyết động học hậu nhãn cầu có thể xảy ra sau khi đã có sự biến đổi thị trường.

Trong nghiên cứu của mình Nicolale và cộng sự nhận thấy, trên những người bệnh glôcôm ở mắt chưa có tổn hại đĩa thị và thị trường đã có suy giảm tốc độ dòng máu ở mạch máu hậu nhãn cầu. các tác giả cho

rằng trong mắt glôcôm sự rối loạn tuần hoàn hậu nhãn cầu xảy ra trước tổn hại thực thể và chức năng [4]. Sự khác nhau giữa kết quả của chúng tôi, Cheng C.Y. với Nicolale ở giai đoạn sớm có thể do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân khác nhau. Trong nghiên cứu của Nicolale có 8 bệnh nhân (25%) glôcôm nhãn áp không cao. Đó là hình thái glôcôm được cho là gắn liền với các yếu tố cơ thắt mạch hoặc các bệnh tim mạch, do đó biểu hiện bất thường huyết động hậu nhãn cầu xảy ra sớm hơn các hình thái glôcôm khác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi mức độ thay đổi các chỉ số huyết động của ĐMTTVM càng nhiều khi lõm teo đĩa thị càng lớn. Điều đó có thể giải thích là khi đĩa thị bị teo lõm rộng thì cấu trúc giải phẫu bị thay đổi, các thành phần của đĩa thị như lớp lá sàng bị đẩy ra phía sau, lượng collagen ở các lỗ lớp lá sàng tăng, lượng elastin giảm làm giảm tính đàn hồi của tổ chức đĩa thị, giảm số lượng và kích thước các vi mạch máu đĩa thị... dẫn đến làm cản trở lưu thông huyết động của đĩa thị trong đó có ĐMTTVM. Ngoài ra, sự thay đổi huyết động này có thể là do hệ thống tự điều chỉnh mạch máu đĩa thị dưới sự tác động của tăng NA kéo dài dẫn đến rối loạn không phục hồi, do vậy ở nhóm bệnh nhân teo lõm gai rộng, sự phục hồi các chỉ số huyết động sau điều trị hạ NA rất kém.

KẾT LUẬN

Trên mắt glôcôm tốc độ dòng chảy của ĐMTTVM bị giảm sút, biểu hiện bằng sự thay đổi các chỉ số Vs, Vd và RI (Vs, Vd giảm, RI tăng). So với mắt người bình thường sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với p<0,01. Sự khác biệt của các chỉ số giữa 2 nhóm mắt glôcôm nguyên phát góc đóng và góc mở không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Bệnh càng ở giai đoạn muộn, tổn hại đĩa thị giác càng nặng thì mức độ suy giảm huyết động của ĐMTTVM càng nhiều. Rối loạn huyết động là một trong những yếu tố quan trọng góp phần làm trầm trọng thêm những tổn hại do glôcôm gây nên vì vậy người thầy thuốc cần quan tâm trong phác đồ điều trị và theo dõi bệnh glôcôm nguyên phát

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Trung Anh (2000): Nghiên cứu phổ doppler động mạch trung tâm võng mạc ở bệnh nhân đái tháo đường và người bình thường. Luận văn thạc sỹ y học. Trường đại học Y Hà Nội.
2. Cheng C.Y; Liu C.J; Chiou H.J (2002): Color Doppler imaging study of retrobulbar hemodynamics in chronic angle closure glaucoma. *Ophthalmology* 108; 1445-1451.
3. Dennis K.J; Dixon E.D; Winsberg F.(1995): Variability in the measurement of central retinal artery velocity using color doppler imaging. *Journal of Ultrasound in medicine* 14, 463-466.
4. Nicolela M.T; Drance S.M; Ranhin S.J(1996): Color doppler imaging in patient with asymmetric glaucoma and unilacral visual field loss. *Am.J.Ophthalmology* 121; 502-510.
5. Nong T; Ninghua F.(1997): Color doppler imaging in the study of retrobulbar hemodynamic changes of primary angle closure glaucoma. *Yan Ke Xue Bao* 13, 113-115.