

# تأثير الاستعمال المستمر لأقراص منع الحمل ( واطئة الجرعة ) في وزن الجسم وبعض المعايير الدموية في النساء في محافظة القادسية

وجدان مطرود كاظم العزاوي

كلية التربية/جامعة القادسية

اجريت هذه الدراسة لمعرفة مدى تاثير الاستعمال المستمر لأقراص منع الحمل ( واطئة الجرعة ) في وزن الجسم وبعض المعايير الدموية والتي تشمل زمن التخثر وعدد الصفيحات الدموية ومعدل ترسيب كريات الدم الحمر وتركيز البروتين الكلي في ( ٣٠ ) امرأة بالعمر الانجابي.

وأظهرت النتائج عدم وجود تغير معنوي في معدل وزن الجسم مع استمرار استعمال اقراص منع الحمل .

كما احدثت اقراص منع الحمل انخفاضاً معنوياً (  $P < 0,05$  ) في معدل زمن التخثر ومعدل البروتين الكلي في الشهر الثاني عشر من الاستعمال ، وانخفاضاً معنوياً في معدل عدد الصفيحات الدموية في الشهر السادس والشهر الثاني عشر من الاستعمال .  
وبينت النتائج حدوث ارتفاعاً معنوياً (  $P < 0,05$  ) في معدل ترسيب الكريات الحمر في الشهر السادس والشهر الثاني عشر من المعاملة بهذه الاقراص .

## Summery

This study was done to know the effect of continuous using of low dose oral contraceptives on body weight and some of the blood parameters in ( 30 ) women in the birth age.

The results were appeared no significant change in the rate of body weight with continuous using of oral contraceptives.

The use of oral contraceptives may induce significant decrease (  $p < 0.05$  ) in the rate of clotting time and total protein in the towelveth month from the using , and significant decrease in the rate of platelets count in the sixth and towelveth months from the using.

The results were appeared significant crease (  $p < 0.05$  ) in the erythrocytes sedimentation rate in the sixth and towelveth months from the treatment by this pills.

## المقدمة Introduction

أقراص منع الحمل عبارة عن هرمونات كيميائية مصنعة مشابهة للهرمونات الطبيعية التي يفرزها المبيض وهي الاستروجينات والبروجستينات ، لها القدرة على كبح إطلاق هرمونات مغذيات المناسل النخامية وبالتالي تمنع طرح البويضة في المبيض طوال مدة استعمالها . وهناك انواع من هذه الأقراص ، منها المركبة المحتوية على هرموني الاستروجين والبروجستين والتي تمتاز بفاعلية عالية في منع الحمل مقارنة بالأقراص احادية الهرمون التي قد تسبب نزفا دمويا ( Spencer et al ، ١٩٨٦ ) .

وتتمتاز أقراص منع الحمل بفوائد صحية عديدة بالإضافة الى فعالية منع الحمل، اذ ان استعمال هذه الأقراص لمدة طويلة يقلل من عدم انتظام الدورة الحوضية والام الحيض وحب الشباب وفقر دم نقص الحديد والأكياس المبيضية ( Kaunitz, 1999 ) وكثير من الفوائد الصحية الأخرى .

وقد يقترن استعمال أقراص منع الحمل بالعديد من التأثيرات الجانبية منها الصداع والغثيان والكآبة وانقطاع الحيض وارتفاع ضغط الدم وتصلب الشرايين ( Saleh et al, 1993 ) .

ولكون الدم يعد الوسيلة الناجحة في نقل هرمونات اقراص منع الحمل الى الأعضاء المستهدفة ، لذا استعمل الدم هنا كوسيلة تشخيصية لمعرفة التأثيرات الجانبية التي تحدث في وظائف بعض اعضاء الجسم نتيجة استعمال اقراص منع الحمل والتي تنعكس على خواص ومكونات الدم .

## المواد وطرائق العمل Materials & Methods

### اولا :- جمع العينات Samples collection

أجريت الدراسة في مستشفى الولادة والاطفال التعليمي / محافظة القادسية . واستعملت في هذه الدراسة اقراص منع الحمل واطئة الجرعة نوع ( Microgynon ED / Germany ) بواقع شريط / شهر . يحتوي الشريط الواحد على ( ٢١ ) قرصا ، كل واحد منها مكون من جرعة واطئة من الاثني عشر - استراديول ومقدارها ( ٣٠ ) مايكروغرام تكافئها جرعة واطئة من الليفونوركستريل ومقدارها ( ١٥٠ ) مايكروغرام ، كما يحتوي الشريط على ( ٧ ) اقراص من الحديد على هيئة Ferrous fumarate ومقدارها ( ٧٥ ) ملغم .

وشملت هذه الدراسة ( ٣٠ ) امرأة بالعمر الانجابي ( متزوجات ، سليمات صحيا ، غير حوامل ، غير مستعملات لاي عقار اخر ) من مراجعات مركز تنظيم الاسرة للمستشفى المذكورة ، والمستلمات لأشرطة أقراص منع الحمل واطئة الجرعة .

وجمعت عينات الدم من النساء المشمولات بهذه الدراسة قبل استعمال الأقراص لأول مرة وبعد الاستعمال بواقع مرة كل ستة أشهر وحتى الشهر الثاني عشر من المعاملة بهذه الأقراص .  
وتم سحب عينة من الدم مقدارها ( ٨ ) مل من الوريد ، ثم استعمل ما مقداره ( ٤ ) مل من عينة الدم المسحوب لحساب زمن التخثر ، ونقل ( ٣ ) مل من الدم لمسحوب الى انبوبة تحتوي على مادة مانعة للتخثر ( EDTA ) لحساب معدل عدد الصفيحات الدموية ومعدل ترسيب الكريات الحمر ، كما نقل المتبقي من عينة الدم الى انبوبة اختبار معقمة وجافة وغير محتوية على مادة مانعة للتخثر وقد تم فصل مصل الدم بعملية الطرد المركزي لغرض حساب تركيز البروتين الكلي ، كما وسجلت أوزان جميع النساء قبل استعمال الأقراص لأول مرة وبعد الاستعمال بواقع مرة كل ستة أشهر وحتى الشهر الثاني عشر من المعاملة بهذه الأقراص .

## ثانياً : - دراسة المعايير الدموية Study of blood parameters

### ١ - زمن التخثر Clotting time

استخدمت طريقة لي و وايت لحساب زمن التخثر ، باستخدام أربع ساعات توقيت و أربعة أنابيب اختبار معقمة و جافة بقطر ( ١٠ ) ملم موضوعة في حمام مائي بدرجة حرارة ( ٣٧ ) م . حيث يتم حساب زمن التخثر حال خروج الدم من الوريد إلى المحقنة النبيدة ، ثم نقلت عينة من الدم المسحوب مقدارها ( ١ ) مل إلى كل أنبوبة من أنابيب الاختبار الأربعة الموضوعة في الحمام المائي و لمدة دقيقة واحدة .

بعدها اخرجت أنابيب الاختبار وتم إمالتها بهدوء لمعرفة حصول التخثر ، و تكرر العملية نفسها في حالة عدم حصول التخثر بعد كل ( ٣٠ ) ثانية حتى يتم التخثر ، وفي حالة حصول التخثر في احد الأنابيب توقف ساعة التوقيت لتلك الأنبوبة و كذلك للأنابيب الثلاثة الأخرى ثم استخرج معدل زمن التخثر ( ١٩٨٤ ، de Gruchy et al ) .

### ٢ - عدد الصفيحات الدموية Platelets count

تم حساب الصفيحات الدموية حسب طريقة Visual method for whole blood و باستعمال محلول ammonium oxalate ، حيث تم حساب عدد الصفيحات الدموية في المليمتر المكعب الواحد من الدم باستعمال مقياس الخلايا الدموية Koral Kolb heamocytometer ذي الشريحة الزجاجية من نوع improved Neubauer chamber

باستعمال عداد يدوي hand tally counter لحساب عدد الصفحات الدموية ( ١٩٨٤ ، Dacie & Lewis ) .

**٣ - معدل ترسيب كريات الدم الحمر** Erythrocytes sedimentation rate  
سحبت عينة من الدم مقدارها ( ٢ ) مل بواسطة ماصة ويسترن كرين westergrens pipette أضيفت إلى الأنبوبة المحتوية على ( ٠,٥ ) مل من محلول سترات الصوديوم و رجت باعتناء حتى لا يحدث تكسر الكريات الحمر ، بعدها سحب المزيج بواسطة ماصة ويسترن كرين إلى حد العلامة ( ٠ ) ، ثم علقت الماصة على الحامل الخاص بها بصورة عمودية مدة ساعة كاملة بعيدا عن ضوء الشمس و بعدها تم حساب معدل ترسيب كريات الدم الحمر ( ١٩٨٤ ، Dacie & Lewis ) .

**٤ - تركيز البروتين الكلي في المصل** Serum total protein concentration  
تم استخدام طريقة بايوريث ( Biuret method ) حسب ما ذكره West وجماعته (١٩٦٦) وذلك بأخذ ثلاثة أنابيب اختبار معقمة و جافة ووضع في كل منها ( ١ ) مل من كاشف البايوريث و أضيف ( ٠,٠٢ ) مل من مصل العينة المراد حساب تركيز البروتين الكلي فيها إلى الأنبوبة الأولى و ( ٠,٠٢ ) مل من محلول البروتين القياسي إلى الأنبوبة الثانية و ( ٠,٠٢ ) مل من الماء المقطر إلى الأنبوبة الثالثة و استعملت لمعايرة جهاز المطياف الضوئي ، و تركت الأنابيب لمدة ( ٣٠ ) دقيقة .

وتمت معايرة جهاز المطياف الضوئي بواسطة الماء المقطر أولاً ثم بواسطة كاشف بلانك ثانياً و بطول موجي مقداره ( ٥٤٦ ) نانوميتر ، بعدها نقل المحلول من أنبوبة الاختبار الأولى إلى الأنبوبة الخاصة بجهاز المطياف الضوئي و استخرج مقدار امتصاص عينة مصل الدم للضوء و كررت العملية نفسها لأنبوبة الاختبار الثانية لاستخراج مقدار امتصاص محلول البروتين القياسي للضوء ، ثم استخرج تركيز البروتين الكلي في عينة مصل الدم حسب المعادلة الآتية :

$$\text{Tot. Prot. Conc. ( g/dl )} = \frac{\text{A sample}}{\text{A standard}} \times \text{Standard conc.}$$

## النتائج والمناقشة Results & Discussion

١ - تأثير استعمال أقراص منع الحمل ( واطئة الجرعة ) في معدل وزن الجسم

لقد أثبتت نتائج دراستنا الحالية عدم وجود تغير معنوي في معدل وزن الجسم مع استمرار استعمال أقراص منع الحمل واطئة الجرعة ، كما في جدول رقم ( ١ ) .  
وقد تعزا هذه النتيجة الى عدم حصول تغير معنوي في عمليات أيض البروتينات والدهون والكاربوهيدرات داخل الجسم أثناء استعمال أقراص منع الحمل نتيجة للجرعة الواطئة لليفونوركستريل ( Solerte et al, 1992 ) .

## ٢ - تأثير استعمال اقراص منع الحمل ( واطئة الجرعة ) في معدل زمن التخثر

اوضحت نتائج التحليل الاحصائي حصول انخفاض معنوي (  $P < 0,05$  ) في معدل زمن التخثر في الشهر الثاني عشر من الاستعمال لاقراص منع الحمل فقط ، في حين لم يكن هذا الانخفاض معنوي في الشهر السادس من الاستعمال لهذه الاقراص ، كما في الجدول ( ١ ) .

وان سبب الانخفاض الحاصل في معدل زمن التخثر مع استمرار تناول أقراص منع الحمل يعود بالدرجة الاساس الى الاستروجين المستعمل في تحضير هذه الأقراص ( ١٩٩٢ ) ، Solerte et al ) الذي يعمل على زيادة تركيز عوامل التخثر الاربعة التي يعتمد عليها فيتامين K وهي العوامل II و VII و X و XI ( Jaspersen et al ، ١٩٩٠ ) مما يحفز القابلية التخثرية للدم ( Kelleher ، ١٩٩٠ ) واكد ذلك Wessler ( ١٩٩٢ ) الذي لاحظ زيادة تركيز عوامل التخثر في الدم بتأثير المحتوى الاستروجيني لاقراص منع الحمل .  
كما يقلل الاستروجين من تركيز بروتين S في البلازما ( Wessler ، ١٩٩٢ ) الذي يعد عاملا مساعدا في تنشيط بروتين C ( Esmon ، ١٩٨٣ ) المسؤول عن تثبيط عوامل التخثر V و VIII ( Jaspersen et al, 1990 ) مما يؤدي الى انخفاض عملية تنشيط بروتين C وبالتالي انخفاض عملية تثبيط عوامل التخثر V و VIII وزيادة خطر التعرض لأمراض التجلط.

بالاضافة الى ذلك فان الاستروجين يقلل من تركيز وفعالية مضاد الثرومبين III في البلازما ( de Ligneres et al ، ١٩٨٦ ) من خلال تحفيز العامل المضاد X في البلازما .  
في حين يعمل الاستروجين على زيادة تركيز بروتين الفيبرينوجين في الدم ( ١٩٩٠ ، Kelleher ) وتحفيز تكتل الصفائح الدموية وزيادة عددها ( Kunz et al ، ١٩٩٠ ) مما يؤدي الى زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والتجلط .  
ونستنتج مما تقدم ، ان استمرار تناول اقراص منع الحمل يؤدي الى اختزال الزمن اللازم لتكون البروثرومبين ( Samsioe ، ١٩٩٤ ) وبالتالي اختزال معدل زمن التخثر .

٣ - تأثير استعمال اقراص منع الحمل ( واطئة الجرعة ) في معدل عدد الصفائح الدموية  
اظهر معدل عدد الصفائح الدموية انخفاضا معنويا (  $P < 0,05$  ) في الشهر  
السادس والشهر الثاني عشر من استعمال اقراص منع الحمل واطئة الجرعة ، كما في جدول رقم  
( ١ ) . وهذه النتيجة متفقة مع ما توصل إليه ( Kunz et al ، ١٩٩٠ ) .

ويمكن ان يعزى سبب هذا الانخفاض المعنوي في معدل عدد الصفائح الى زيادة تكتل  
الصفائح الدموية في الدورة الدموية مما يقلل من عددها نتيجة للفعالية العالية للتخثر بتأثير  
المحتوى الاستروجيني لأقراص منع الحمل ( Kunz et al ، ١٩٩٠ ) .

كما يسبب الاستروجين احتباس الماء والسوائل الجسمية محدثا زيادة في حجم البلازما  
( Avery ، ١٩٧٦ ) وهذه الزيادة الحجمية تعكس الانخفاض في عدد الصفائح الدموية .

٤ - تأثير استعمال أقراص منع الحمل ( واطئة الجرعة ) في معدل ترسيب كريات الدم الحمر  
بينت الدراسة الحالية حدوث ارتفاع معنوي (  $p < 0,05$  ) في معدل ترسيب الكريات  
الحمر في الشهر السادس و الشهر الثاني عشر من الاستعمال لأقراص منع الحمل ، كما في  
الجدول ( ١ ) .

ويمكن ان يرجع سبب الارتفاع المعنوي في معدل الترسيب إلى الاثثيل - استراديول  
المستعمل في تصنيع أقراص منع الحمل والذي يحفز الكبد فيزيد من تصنيع الكلوبولين من النوع  
(  $\alpha_2$  ) مؤدياً إلى ارتفاع تركيزه في الدم ( Meyers et al ، ١٩٧٦ ) وهذا الكلوبولين يحفز  
التكون اللفائفي مما يسبب ارتفاع معدل ترسيب الكريات الحمر ( ١٩٨٨ ،  
Turgon ) .

كما أن استعمال أقراص منع الحمل يحدث ارتفاعا معنويا في معدل تركيز بروتين الفايبرينوجين  
في الدم ( Wessler ، ١٩٩٢ ) الذي يحفز التكون اللفائفي و بالتالي ارتفاع معدل الترسيب  
( Pittiglio & Sacher ، ١٩٨٧ ) .

وينخفض تركيز بروتين الالبومين في المصل كثيرا بتأثير المحتوى الاستروجيني لاقراص منع  
الحمل ( Honger & Rossing ، ١٩٦٩ ) مما يزيل تأثيره المعرقل لعملية التكون اللفائفي  
مؤديا إلى ارتفاع معدل الترسيب ( Dacie & Lewis ، ١٩٨٤ ) .

٥ - تأثير استعمال أقراص منع الحمل ( واطئة الجرعة ) في معدل تركيز البروتين الكلي في  
المصل

بينت النتائج المستحصلة حصول انخفاض معنوي (  $p < 0,05$  ) في معدل تركيز البروتين  
الكلي في الشهر الثاني عشر من تناول اقراص منع الحمل . ويعزى هذا الانخفاض المعنوي في  
معدل تركيز البروتين الكلي في المصل مع استمرار استعمال اقراص منع الحمل إلى تخفيف الدم

Haemodilution لزيادة حجم البلازما و الناتج عن احتباس الماء و السوائل الجسمية بتأثير الاستروجين المستعمل في تحضير أقراص منع الحمل ( Avery ، ١٩٧٦ ) .

كما قد يفسر الانخفاض في معدل تركيز البروتين الكلي إلى انخفاض التصنيع الحيوي للالبومين و بالتالي انخفاض معدل تركيز الالبومين في المصل و المتسبب عن المحتوى الاستروجيني لأقراص منع الحمل من خلال تأثيره المباشر على الكبد ( Honger & Rossing ، ١٩٦٩ ) وبما أن الالبومين يؤلف الجزء الأكبر من تركيز البروتين الكلي في المصل لذا فإن الانخفاض المعنوي في معدل تركيزه يحدث انخفاضا معنويا في معدل تركيز البروتين الكلي في المصل .

وأيد ذلك Song و جماعته ( ١٩٧٠ ) الذين لاحظوا انخفاضا معنويا في معدل تركيز الالبومين في المصل خلال فترة الحمل وقد عزوا سبب ذلك الانخفاض إلى هرمونات الحمل وبخاصة الاستروجين الذي يرتفع تركيزه في الدم مع تقدم الحمل .

#### جدول ( ١ )

يبين تأثير الاستعمال المستمر لأقراص منع الحمل ( واطئة الجرعة ) على وزن الجسم و بعض المعايير الدموية في النساء .

| المعاملات                           | وزن الجسم<br>( كغم ) | زمن التخثر<br>( دقيقة ) | عدد الصفائح<br>الدموية<br>( $\times 10^3$ /ملم <sup>٣</sup> ) | معدل ترسيب<br>الكريات الحمر<br>( ساعة/ملم <sup>٣</sup> ) | تركيز البروتين<br>الكلي<br>(غم/ديسيلتر) |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| قبل الاستعمال                       | ٥٧,٩٦±<br>١,٠٩ a     | ٧,٠٢ ±<br>٠,٢٥ a        | ٢٤٩,٥±<br>١٠,٣٣ a                                             | ٥,٥٠±<br>٠,٧٦ c                                          | ٧,٥٢±<br>٠,٠٨٥ a                        |
| الشهر السادس<br>من الاستعمال        | ٥٩,٩٥±<br>١,٦٤ a     | ٦,٥٠±<br>٠,٢٤ a         | ٢١٥,٢ ±<br>١٣,٢ b                                             | ٩,٨٢±<br>٠,٧٧ b                                          | ٧,٣٣±<br>٠,٠٣٨ a                        |
| الشهر الثاني<br>عشر من<br>الاستعمال | ٦٠,٠٥±<br>١,٤٩ a     | ٦ ±<br>٠,٢٦ b           | ١٩٠,٣±<br>٢٠,٢٥ c                                             | ١٣,١٥ ±<br>٠,٥١ a                                        | ٩,٧٠±<br>٠,٠٥٦ b                        |

- الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي .
- الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية (  $p < ٠,٠٥$  ) .

## المصادر References

- Avery , G.S. ( 1976 ) . Drug treatment principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics . 2th.ed. , A Dispress . Australasia . P:370 – 380 .
- Corson , S.L.(1990) . Efficacy and clinical profile of a new oral contraceptive containing norgestimate . Acta . Obstet. Gynecol . Scand . 152 ( suppl) : 25 – 31 .
- Dacie , J.V. & Lewis , S.M. (1984) . Practical haematology . 6<sup>th</sup>.ed.,Edinburgh. Churchill.
- de Gruchy , G.C. ; Rush ,.B. & Castaldi , P.(1984) . Clin-Ical haematology in medical practice . 4<sup>th</sup>.ed. , CBS . Publishers and distributors . Delhi. India .
- de Lignires, B . ; Thomas, G. ; Conard , J; Corrol, P. ( 1986 ) . Biological effects of estradiol – 17 – B in postmenopansal women . J . Clin . Endocrinol. Metab. 62 : 536 – 541 .
- Durand , P. ; Prost, M. : Blache ,D(1997) . Folic acid deficiency enhance oral contraceptive induced platelet hyperactivity . Arteriocler . Thromb. Vase. Biol. 17(10) : 1934 – 46.
- Esmon , C.T. ( 1983) .Protein – C: biochemistry , physiology and clinical implications . Blood. 62 : 1155 – 58 .
- Honger , P . E & Rossing , N . ( 1969 ). Albumin metabolism and oral contraceptive . Clin . Sci . 36: 41 .
- Huber, J . ( 1992 ) . Clinical experience with anew norgestimate containing oral contraceptive . Int. J . Fertil. 37 ( suppl) : 47:53.
- Jespersen, J ; Petersen, K . &Skouby , S. ( 1990 ), Effects of Newer oral contraceptive on the inhibition of coagulation and fibrinolysis . Am. J. Obstet . Gynecol . 163 : 396 – 403 .
- Karpatkin , S. ; Gorg , S . K . & Freedman , M . ( 1974 ). Role of iron as regulator of thrombopoiesis. Am J. Med. 57 : 521.
- Kaunitz, A.M. ( 1999) . Oral contraceptive health benefits: perception versus reality . contracept , 59( Suppl ) : 29S -33S.
- Kelleher , C.C.(1990). Clinical aspects of the relationship between oral contraceptive and abnormalities of hemostatic system . Am. J . Obstet. Gynecol . 163 : 392 – 396 .
- Kunz , F. ; Pechlaner , C . ; Solder , E . & Zwierzina , W . D . (1990) . Influence of oral contraceptives on coagulation test in native blood and plasma . Am . J.Obstet . Gynecol . 163 : 417 – 420 .
- Meyers , F.H.; Jawetz , E. & Goldfien , A . (1976) . Review of medical pharmacology . 5<sup>th</sup> . ed . Canada P: 390 – 401 .
- Pittiglio , D . & Sacher , R. (1987) . Clinical haematology and fundamentals of hemostasis Philadelphia . P : 413 – 414 .

- Saleh , W.A.; Burkman , R.t.;Zacur, H.A.; Kimball,A.W.& Bell , W. K . (1993) . Arandomized trial of three oral contraceptives : comparison of bleeding patterns by contraceptive types and steroid levels . Am . J. obstet . Gynecol ., 168 : 1740 – 7 .
- Samsioe , G . (1994) . Coagulation and anticoagulation effects of contraceptive steroids . Am.J.Obstet . Gynecol . 170 : 1523 – 1527 .
- Shoupe , D. (1994) . New progestins – clinical experiences : gestodene . Am .J. Obstes . Gynecol . 170 : 1562 – 68 .
- Solerte , S . ; Fioravanti , M . ; Ferrari , E. & Guaschino , S . (1992) . Influence of triphasic oral contraceptive on blood rheology and hemostatic and metab-lic patterns in young women . J.Reprod . Med. 8 : 725 – 730 .
- Song , C.S.; Merkatz , I.R.; Gillette , P.N.& Kappas , A . (1970) . The influence of pregnancy and oral contraceptive steroids on the concentration of plasma proteins . Am.J. Obstet . Gynecol . 108 (2) : 227 .
- Spencer, R.; Nichols , L.; Fortune , M. & Torres , C. (1986) . Clinical pharmacology . 2th .ed.J.B.Lippincott Comp. Philadelphia . : 786 – 794 .
- Turgeon , M.L. (1988) . Clinical hematology theory and procedures . 1th .ed . Little . Brown Comp . Boston . Toronto . P : 359 – 361 .
- Wessler , S. (1992) . Estrogen – associated thromboembo – Lism . Ann. Epidemiol . 2(4) : 439 – 443 .
- West , E.S. ; Told , W.R. & Bruggen , J.T.(1966) . Text book of biochemistry 4<sup>th</sup> . ed . Macmillan Comp . London . P : 339 – 342 .