

The Association between Central Corneal Thickness and Retinal Fiber Layer Thickness with Refractive Error

Ghasempour Z¹, Jafarzadehpour E², Kangari H³

Abstract

Purpose: The association between central corneal thickness and retinal fiber layer thickness with refractive error (emmetropic, myopic and hyperopic eyes).

Methods: 180 eyes (64 emmetropic eyes, 70 myopic eyes, 46 hyperopic eyes) in young subjects (18-35 years of age) were randomly selected. The participants in this study didn't have any ocular pathology or any previous surgical history. Pachymetry pattern of RTVUE OCT in central corneal thickness (CCT) and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness were measured.

Results: Mean CCT was 539.36 ± 36.37 microns. Emmetropic eyes had thinner corneas (emmetropic eyes: 536.14, myopic eyes: 539.67, hyperopic eyes: 543.28 microns). Myopic subjects had thinner RNFL thickness (myopic eyes: 114.21, emmetropic eyes: 121.05, hyperopic eyes: 120.45). Univariate analysis revealed that CCT is positively correlated with RNFL in hyperopic and myopic eyes.

Conclusion: Our findings demonstrate that RNFL may have positively correlated with CCT in hyperopic and myopic eyes. RNFL had inversely correlated with the amount of myopia and positively correlated with hyperopia. CCT was not significantly correlated with refractive error.

Keywords: Central Corneal Thickness, Retinal Nerve Fiber Layer, Refractive Error, Optical Coherence Tomography (OCT)

دریافت مقاله: ۹۳/۱/۲۶ تایید مقاله: ۹۳/۶/۲۷

ارتباط بین ضخامت‌های مرکزی قرنیه و لایه‌ی فیبر عصبی شبکیه با عیوب انکساری

زهرا قاسم پور^۱، ابراهیم جعفرزاده پور^۲، هاله کنگری^۳

هدف: بررسی ارتباط بین ضخامت مرکزی قرنیه و ضخامت لایه‌ی فیبر عصبی شبکیه در افراد امتریوپ، مایوپ، هایپروپ.

روش بررسی: ۱۸۰ چشم (۶۴ چشم امتریوپ، ۷۰ چشم مایوپ و ۴۶ چشم هایپروپ) در محدوده‌ی سنی ۱۸-۳۵ سال، به صورت تصادفی انتخاب شدند. افراد شرکت کننده در طرح دارای سلامت عمومی چشم و عدم سابقه‌ی جراحی چشم بودند. الگوی پاکیمتری آنان در بخش مرکزی قرنیه و همچنین پارامترهای شبکیه با استفاده از دستگاه OCT Optovue (Optovue Optical Coherence Tomography) اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: میانگین ضخامت قرنیه در گروه امتریوپ 539.36 ± 36.37 میکرون، مایوپ 536.14 ± 36.37 و در هایپروپها 543.28 ± 36.37 میکرون ($p < 0.05$) بود. ضخامت لایه فیبر عصبی رتین (RNFL) در گروه مایوپها 114.21 ± 17.27 و امتریوپ 121.05 ± 22.84 و هایپروپ 120.45 ± 21.22 میکرون بود ($p < 0.05$). در تحلیل تک متغیری، در گروه مایویی و هایپروپی، ضخامت مرکز قرنیه با ضخامت RNFL، ارتباط مثبت دارد.

نتیجه‌گیری: وجود ارتباط مثبت بین ضخامت مرکزی قرنیه و لایه فیبر عصبی شبکیه (RNFL) در گروه‌های هایپروپ و مایوپ نشان می‌دهد که افراد با قرنیه‌های ضخیم‌تر، RNFL ضخیم‌تری دارند. در چشم‌ها با مایویی بیشتر، انتظار RNFL نازک‌تر و در چشم‌ها با هایپروپی بیشتر انتظار RNFL ضخیم‌تر را داریم. ضخامت مرکزی قرنیه (CCT) با میزان عیوب انکساری رابطه‌ی معنی‌داری از نظر آماری نداشت در حالی که ضخامت لایه فیبر عصبی رتین با تغییر عیوب انکساری مرتبط است ($p < 0.01$).

کلمات کلیدی: ضخامت قرنیه، ضخامت شبکیه، عیوب انکساری، دستگاه توموگرافی همودوسی نوری

نویسنده مسئول: ابراهیم جعفرزاده پور، jafarzadehpour.e@iums.ac.ir

آدرس: تهران، میرداماد، میدان مادر، خیابان شهیدشاه نظری، دانشکده توانبخشی، گروه اپتومتری

۱- کارشناسی ارشد اپتومتری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران

۲- دانشیار گروه اپتومتری، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- استادیار گروه اپتومتری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران

مقدمه

با گذشت زمان ثبت و تغییرات را نشان داد (۹). ناهنجاری در لایه‌ی فیبر عصبی شبکیه ممکن است منجر به کاهش میدان بینایی در بیماران با فشار داخل چشمی بالا و نهایتاً منجر به گلوکوم گردد، گردد. مشخص گردیده ناهنجاری‌های لایه‌ی فیبر عصبی شبکیه، ۶ سال قبل از بروز نقایص میدان بینایی که با پریمتری هامفری مشخص می‌شود، در گلوکوم قابل پیش بینی است (۱۰) و این مطلب در بیماری‌های چشمی حائز اهمیت است (۱۱).

برای دستیابی به ضخامت دقیق پارامترهای مورد بررسی لازم است از دستگاهی با دقت بالا استفاده گردد. OCT با قدرت تفکیک ۱۵۰ میکرون می‌تواند ضخامت بخش‌های قدامی و خلفی را مشخص کند و همچنین نقایص مرکزی RNFL را به خوبی نشان دهد. اگرچه پاکیمتری اولتراسوند روش اندازه‌گیری استاندارد برای ضخامت مرکزی قرنیه (CCT) می‌باشد، اما بدلیل تماس با سطح چشم و ناراحتی بیمار و ایجاد خطای اندازه‌گیری که ثانویه به جابجایی و یا فشرده‌سازی قرنیه است از دقت بالایی برخوردار نیست و غالباً از OCT برای اندازه‌گیری CCT استفاده می‌شود (۱۲).

به نظر می‌رسد اطلاعات به دست آمده از ضخامت قرنیه و شبکیه بتواند کمک مهمی در توصیف ارتباطات بیومتریک چشم فراهم ساخته و بتواند مبنای پیشگیری از بیماری‌هایی نظیر گلوکوم گردد.

روش بررسی

با توجه به در نظر گرفتن معیارهای ورود (سن بین ۳۵-۱۸، عدم هرگونه اختلال پاتولوژیک چشمی، $IOP \leq 20$ و میزان عیب‌انکسار: $-5 < RE < +5$) و با استناد به مطالعه Sushmita Kaushik (۱۳) و رابطه زیر:

$$n = \frac{z^2 \delta^2}{d^2}$$

با افزایش سن، تغییرات اپتیکی و بیومتریک در پارامترهای فیزیولوژیک-آناتومیک بافت‌های مختلف چشمی رخ می‌دهد (۱) بدین صورت که اجزای مختلف چشم دارای رشد مجزا و مستقل اما هماهنگ با هم هستند که نشان‌دهنده‌ی رشد مرتبط اجزای بیومتریک چشم است و منجر به پدیده‌ی Emmetropization می‌گردد (۲) و در صورت عدم بروز این پدیده، بین اجزای چشم، رشد هماهنگ صورت نمی‌گیرد (۳) و منجر به بروز عیوب انکساری (هایپروپی، مایوپی) می‌گردد. هایپروپی یک وضعیت فرکتیو شایع در بین جمعیت کودکان است، اغلب نوزادان هایپروپ هستند و حداقل ۹۵٪ آنها هایپروپی بالای ۳/۵ دیوپتر را در هنگام تولد دارند (۴).

همچنین مایوپی نیز از شایع‌ترین علل نقص بینایی اصلاح‌پذیر در جوامع توسعه‌یافته و یکی از دلایل کوری با قابلیت پیشگیری در جوامع در حال توسعه می‌باشد (۵). ویژگی‌های بیومتریک و توپوگرافیک چشم، اندازه‌گیری‌های مهمی را در فیلدهای مختلف چشم پزشکی فراهم می‌کند (۶). از این‌رو اهمیت بررسی در مورد این پارامترها منجر به کسب اطلاعات کیفی و کمی دقیق از مورفولوژی و آناتومی قرنیه و سگمان قدامی می‌شود که کمک شایانی به جراحان می‌کند، این اطلاعات کیفی می‌تواند روی نتایج برخی جراحی‌ها اثرگذار باشد و باعث افزایش ایمنی جراحی و کاهش عوارض بعد از آن گردد (۷). اندازه‌گیری ضخامت مرکزی قرنیه پارامتر تشخیصی مهمی برای بیماران کاندید جراحی انکساری و بیماران با خطر پیشرفت گلوکوم با فشار داخلی چشمی بالا می‌باشد (۸). گلوکوم دومین دلیل نابینایی در جهان است، این بیماری باعث آسیب سلولهای گانگلیونی و نازک‌شدگی لایه فیبر عصبی شبکیه می‌شود. اندازه‌گیری ضخامت لایه‌های مختلف شبکیه از طریق تصویربرداری بسیار ارزشمند است، زیرا می‌توان اختلالات مربوط به شبکیه را

(جدول ۱).

بحث و نتیجه گیری

یافته های این مطالعه حاکی از آن است که پارامترهای بیومتریکی چشمی تحت تاثیر یکدیگر می باشند، چنانچه پارامترهای شبکیه از عیوب انکساری اثر می پذیرند. میانگین RNFL در گروه امتریوپ، مایوپ و هایپروپ، دارای تفاوت معنی دار می باشد که حاکی از اثرگذاری عیوب انکساری بر این پارامتر است. در گروه مایوپ با افزایش میزان مایوپیی از ضخامت RNFL کاسته و در گروه هایپروپ با افزایش میزان هایپروپیی، RNFL نیز ضخیم تر می گردد. در ارتباط با ویژگی های آناتومیک و بیومتریکی RNFL و ارتباط آن با نژاد، جنس، سن، طول محوری و دیسک اپتیک مطالعات فراوانی انجام شده است (۱۳،۱۴،۱۵،۱۷).

مطالعه ای که در سال ۲۰۰۶ صورت گرفت نیز تاییدکننده این امر است که ضخامت RNFL بسیار تحت تاثیر سن و وضعیت اپتیکی چشم می باشد (۱۶). در چشم های مایوپ با افزایش طول محوری کاهش در ضخامت RNFL دیده می شود چنانچه طی مطالعات بدین گونه نشان داده شده است که به ازای هر میلی متر افزایش طول محوری ۲/۲ میکرون کاهش در ضخامت RNFL صورت می گیرد (۱۸). مطالعه ای ما نقض کننده ی اظهارات Hartman و همکاران است که حاکی از عدم رابطه ی بین ضخامت شبکیه و عیوب انکساری می باشد (۱۹)، اما هارتمن در بخشی از مطالعه ی خود نشان داده است که بین ضخامت دو چشم رابطه ی معنی داری وجود دارد که ما نیز در مطالعه ی خود به این نتیجه دست یافته ایم ($p < 0.05$). همچنین گزارش گردیده که با افزایش میزان مایوپیی، افزایش ضخامت فووا و کاهش ضخامت محیطی RNFL صورت می گیرد (۲۰).

مطالعه ای حاضر نشان می دهد عیوب انکساری روی CCT اثر نداشته است. در طی مطالعاتی که در سال ۲۰۰۵ انجام شد، بیان گردیده که CCT معمولاً در چشم های مایوپ تغییر نمی کند و با پیشرفت مایوپیی، میزان اثر بر روی CCT قابل تعیین اندازه گیری نمی باشد (۲۱) و همچنین گزارش شده که ارتباط معنی دار بین طول محوری چشم و CCT وجود ندارد و در چشم های با طول محوری بیشتر، قرنیه های ضخیم تر دیده نمی شود

تعداد ۹۰ نفر که غالباً دانشجوی بودند انتخاب شدند. ابتدا معاینات مقدماتی شامل: اندازه گیری حدت بینایی (چارت اسنلن)، اتورفرکشن (Topcon)، رتینوسکوپیی بدون قطره (هاین)، تعیین فشار داخل چشمی (گلدمن) و ارزیابی سطح قدامی و خلفی توسط دستگاه بیومیکروسکوپ انجام گردید و سپس پارامترهای مربوط به شبکیه و قرنیه به کمک دستگاه OCT تعیین گردید (مدل Optovue، رزولوشن عرضی $15\mu\text{m}$ ، طول موج پرتو اسکن $840 \pm 10\text{nm}$ با دامنه فوکوس ۱۵- تا ۱۲+ دیوپتر).

RNFL و سایر پارامترهای شبکیه در یک بار اندازه گیری به صورت همزمان در یک صفحه مشخص شدند. میزان ضخامت مرکزی قرنیه (CCT Values) نیز در صفحه ای جداگانه ثبت گردید. میزان عیوب انکساری به صورت معادل اسفریک در نظر گرفته شد و مقادیر بالای ۵ دیوپتر در هر دو گروه مایوپ و هایپروپ به منظور عدم ورود موارد پاتولوژیک، در نظر گرفته نشد. ابتدا پارامترهای مربوط به مرکز شبکیه تعیین گردید و سپس با قراردادن لنز L-CAM، پاکیمتری قرنیه انجام شد و CCT ثبت شد. پارامترهای فوق برای افراد مورد مطالعه اندازه گیری و در فرم مخصوص ثبت گردید. نتایج به دست آمده توسط روش های آمار توصیفی طبقه بندی و آزمون T مستقل و رگرسیون برای مقایسه نتایج ثبت شده در ۳ گروه استفاده گردید.

یافته ها

۷۵٪ از جمعیت حاضر خانمها بودند و میانگین سنی افراد $22/9 \pm 2/9$ سال بود. در جدول ۱، میانگین پارامترهای مختلف شامل: (میانگین ضخامت لایه فیبر عصبی شبکیه و ضخامت مرکزی قرنیه) نشان داده شده است. افراد امتریوپ، ضخامت قرنیه کمتری نسبت به دو گروه دیگر داشته و گروه مایوپها RNFL کمتری نسبت به دو گروه دیگر داشتند ($p < 0.001$). در تحلیلی که بر اساس عیوب انکساری انجام شده، ضخامت RNFL با تغییر عیوب انکساری تغییر کرده ($p < 0.001$) اما CCT با تغییر عیوب انکساری تغییر معنی داری نداشته است ($p = 0.24$). در گروه هایپروپ و مایوپ، ضخامت مرکزی قرنیه با RNFL ارتباط مثبت داشته، به این معنی که قرنیه های ضخیم تر، RNFL ضخیم تر دارند ($p < 0.05$)

جدول ۱: میانگین پارامترهای مورد بررسی (آمار توصیفی)

پارامترهای مورد بررسی	مایوپ	هایپروپ	امتروپ
میانگین ضخامت لایه فیبر عصبی شبکیه (میکرون)	۱۱۴/۲۱±۱۷/۲۷	۱۲۰/۴۵±۲۱/۲۲	۱۲۱/۰۵±۲۲/۸۴
ضخامت مرکزی قرنیه (میکرون)	۵۳۹/۶۷±۳۳/۰۵	۵۴۳/۲۸±۴۳/۴۰	۵۳۶/۱۴±۳۳/۸۶

رابطه در تشخیص بیماری‌هایی چون گلوکوم، می‌تواند به عنوان یک مدل پاتوفیزیولوژیک در درمان بیماری‌های درگیرکننده بافت‌های قرنیه و شبکیه موثر واقع شود.

سپاسگزاری:

این مطالعه قسمتی از طرح پژوهشی مصوب دانشکده توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد. از ریاست محترم دانشکده‌ی توانبخشی و مسئولین کلینیک اپتومتری قدردانی می‌شود (کد طرح: ۶۸۷).

منابع

1. Atchison, D. A., Markwell, E. L., Kasthurirangan, S., Pope, J. M., Smith, G. & Swann, P. G. Age-related changes in optical and biometric characteristics of emmetropic eyes. *J Vis* 2008; 8(4): 29.1-20. doi: 10.1167/8.4.29.
2. Wallman, J. & I Adams, J. Developmental aspects of experimental myopia in chicks: susceptibility, recovery and relation to emmetropization. *Vision Res* 1987 ;27(7): 1139-1163.
3. Tproilo, D. & Wallman, J. The regulation of eye growth and refractive state: an experimental study of emmetropization. *Vision Res* 1991; 31(7-8): 1237-50.
4. Cordonnier, M. & Dramaix, M. Screening for abnormal levels of hyperopia in children: a non-cycloplegic method with a hand held refractor. *Br j ophthalmol* 1998; 82(11): 1260-1264.
5. Rudnicka, A. R., Owen, C. G., Nightingale, C. M., Cook, D. G. & Whincup, P. H. Ethnic differences in the prevalence of myopia and ocular biometry in 10-and 11-year-old children: the Child Heart and Health Study in England (Chase). *Invest Ophthalmol Vis. Sci* 2010; 51(12): 6270-6276.

(۲۲). در بررسی که بر روی ۵۰۰ چشم با محدوده‌ی سنی ۴۰ تا ۸۰ سال صورت گرفت نشان داد که CCT با عیوب انکساری، انحناى قرنیه و عمق اتاق قدامی و طول محوری مرتبط نبوده و فاکتور مستقلی از دیگر پارامترهای چشمی می‌باشد (۲۳).

KUONi-Wen و همکاران نشان دادند که در چشم با مایوپی بیشتر/هایپروپی کمتر، عمق اتاق قدامی (AC) بیشتر و طول قدامی، خلفی چشم (AL) طول‌تر و ضخامت بخش نازک قرنیه بیشتر از چشم‌های دیگر است (۲۴). این بررسی با مطالعه‌ی ما همسویی ندارد، بدین خاطر که در گروه آنیزومتروپ‌ها صورت گرفته که اختلاف دیوپتریک بین چشم‌ها بالای ۴ دیوپتر بوده است و موارد بالای ۵± نیز شامل این مطالعه بوده است و اثرات مایوپیای پاتولوژیک حذف نشده است، اما در مطالعه‌ی ما حداکثر میزان آنیزومتروپی ۱ دیوپتر بوده و موارد بالای ۵± برای حذف موارد پاتولوژیکال، در نظر گرفته نشده‌اند. مطالعات بسیار محدودی به منظور ارزیابی ارتباط بین CCT و RNFL صورت گرفته‌اند. رگرسیون مثبت موجود بین CCT و ضخامت RNFL در جمعیت مورد مطالعه ما نشان می‌دهد که ضخامت RNFL در چشم‌های مایوپ و هایپروپ که قرنیه‌ی ضخیم‌تری دارند، بیشتر است و برعکس. هر چند این ارتباط در جمعیت مورد مطالعه‌ی ما از نظر آماری قابل استناد نمی‌باشد بدین علت که دامنه‌ی عیوب انکساری بسیار گسترده نبوده است. در مطالعه‌ی نسبتاً مشابه که در جمعیت نرمال و گلوکومی صورت گرفته، نتایج حاکی از این است که در گروه نرمال CCT فقط با میانگین RNFL رابطه دارد (۲۰/۴۸۲) (۲۶، ۲۵).

علی‌رغم محدودیت‌های مشخص شد که بین ضخامت مرکزی قرنیه و ضخامت لایه فیبر عصبی شبکیه در گروه‌های مایوپ و هایپروپ که فاقد هرگونه اختلال پاتولوژیکال بوده‌اند، رابطه‌ی معنی‌دار وجود دارد. این

6. Chang, P.-Y. & Chang, S.-W. Corneal Biomechanics, Optic Disc Morphology, and Macular Ganglion Cell Complex in Myopia. *J glaucoma* 2013; 22(5): 358-62.
7. Yuen, L. H., He, M., Aung, T., Htoon, H. M., Tan, D. T. & Mehta, J. S. Biometry of the cornea and anterior chamber in Chinese eyes: an anterior segment optical coherence tomography study. *Invest ophthalmol Vis. Sci* 2010; 51(7); 3433-40.
8. LI, H., Leung, C. K. S., Wong, L., Cheung, C. Y. L., Pang, C. P., Weinreb, R. N. & Lam, D. S. C. Comparative study of central corneal thickness measurement with slit-lamp optical coherence tomography and visante optical coherence Tomography. *Ophthalmology* 2008; 115(5): 796-801.e2.
9. Shahidi, M., Wang, Z. & Zelkha, R. Quantitative thickness measurement of retinal layers imaged by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139(6): 1056-61.
10. Henderson, P. A., Medeiros, F. A., Zangwill, L. M. & Weinreb, R. N. Relationship between central corneal thickness and retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients. *Ophthalmology* 2005; 112(2): 251-6.
11. Jonas, J., Nguyen, N. & Naumann, G. The retinal nerve fiber layer in normal eyes. *Ophthalmology* 1989; 96(5): 627-32.
12. Fishman, G. R., Pons, M. E., Seedor, J. A., Liebmann, J. M. & Ritch, R. Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31(4): 707-11.
13. Kaushik S, Gyatsho J, Jain R, Pandav SS, Gupta A. Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and central corneal thickness in patients with ocular hypertension: an optical coherence tomography study. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(5): 884-90. e2.
14. Quigley, H. A. & Addicks, E. M. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 1982; 100(5): 807-14.
15. Hoyt, W. F., Frisen, L. & Newman, N. M. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis. Sci* 1973; 12(11): 814-829
16. Hougaard, J. L., Ostensfeld, C., Heijl, A. & Bengtsson, B. Modelling the normal retinal nerve fibre layer thickness as measured by Stratus optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244(12):1607-14.
17. Budenz, D. L., Anderson, D. R., Varma, R., Schuman, J., Cantor, L., Savell, J., Greenfield, D. S., Patella, V. M., Quigley, H. A. & Tielsch, J. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007; 114(6): 1046-52
18. Rauscher, F. M., Sekhon, N., Feuer, W. J. & Budenz, D. L. Myopia affects retinal nerve fiber layer measurements as determined by optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2009; 18(7): 501-5.
19. Göbel, W., Hartmann, F. & Haigis, W. Determination of retinal thickness in relation to the age and axial length using optical coherence tomography]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2001; 98(2): 157-62.
20. Choi, S.-W. & Lee, S.-J. Thickness changes in the fovea and peripapillary retinal nerve fiber layer depend on the degree of myopia. *Korean J Ophthalmol* 2006; 20(4): 215-9.
21. Pedersen, L., Hjortdal, J. & Ehlers, N. Central corneal thickness in high myopia. *Acta Ophthalmol. Scand* 2005; 83: 539-542.
22. Shimmyo, M. & Orloff, P. N. Corneal thickness and axial length. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(3): 553-4.
23. Chen, M.-J., Liu, Y.-T., Tsai, C.-C., Chen, Y.-C., Chou, C.-K. & Lee, S.-M. Relationship between central corneal thickness, refractive error, corneal curvature, anterior chamber depth and axial length. *J Chin Med Assoc* 2009; 72(3): 133-7.
24. Kuo, N.-W., Shen, C.-J. & Sheu, S.-J. The ocular biometric and corneal topographic characteristics of high-anisometropic adults in Taiwan. *J Chin*

Med Assoc 2011; 74(7): 310-5.

25. Henderson, P. A., Medeiros, F. A., Zangwill, L. M. & Weinreb, R. N. Relationship between central corneal thickness and retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients. *Ophthalmology* 2005; 112(2): 251-6.
26. MiSiR, R. & Sarıcaoglu, S. 2014. Investigation of the Relationship between Central Corneal Thickness and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Ocular Hypertension. *Acta Med Anatol* 2014; 2(1): 1-5.