

Monte Carlo Simülasyonu ile Yenidoğan Transportunda Fizyolojik Stabilite Risk Skor Değişiminin Tahminlemesi

Müfide NARLI^{1,a}

¹Çukurova Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, Adana

^aORCID: 0000-0001-8225-2911

Makale Bilgileri

Geliş : 13.05.2024

Kabul : 27.09.2024

DOI: 10.21605/cukurovaumfd.1560178

Sorumlu Yazar

Müfide NARLI

mnarli@cu.edu.tr

Anahtar Kelimeler

Monte Carlo simülasyonu

Tahminleme

Transport

Skorlama

Atf şekli: NARLI, M., (2024). Monte Carlo Simülasyonu ile Yenidoğan Transportunda Fizyolojik Stabilite Risk Skor Değişiminin Tahminlemesi. Çukurova Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Dergisi, 39(3), 753-758.

ÖZ

Yenidoğan yoğun bakım hastalarının transportu yüksek risk ve mortaliteye sahiptir. Bu nedenle transport süreci dikkatle ele alınmalı ve değerlendirilmelidir. Bu sürecin performansının değerlendirildiği transport skorlama sistemleri bulunmaktadır. Bunlardan hastanın fizyolojik stabilite risk skoru değişimini ölçen Transport Risk Index of Physiologic Stability (TRIPS) skorlaması yaygın olarak kullanılmaktadır. TRIPS skor değeri transportun ilk 15 dakika ve sonunda olmak üzere en az iki defa ölçülür. Bu çalışmada 2011-2022 yılları arasında 1117 sayıda hastanın teslim alındığında ilk TRIPS skoru ve teslim edilmeden hemen önce ölçülen TRIPS skor değerleri ile bebeklerin kayıtlı ağırlık parametre değeri alınmıştır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hastanın ağırlığına bağlı olarak ölçülen iki TRIPS skor değeri arasındaki fark, Monte Carlo simülasyon modeli ile tahminlenmiştir. Her hasta ağırlık grubu için ayrı ayrı ortalama TRIPS skor farkı taminlenerek, farklı hasta gruplarının transport süreci birbirleri ile kıyaslanarak gruplar arası farklar tespit edilmiş ve süreç analiz edilmiştir. Bu analiz sürecin iyileştirilmesi, planlanması ve kararların alınmasına katkı sağlayacaktır.

Estimation of Physiological Stability Risk Score Change in Transport of Newborn Infants by Monte Carlo Simulation

Article Info

Received : 13.05.2024

Accepted : 27.09.2024

DOI: 10.21605/cukurovaumfd.1560178

Corresponding Author

Müfide NARLI

mnarli@cu.edu.tr

Keywords

Monte Carlo simulation

Forecasting

Transport

Scoring

How to cite: NARLI, M., (2024). Monte Carlo Simülasyonu ile Yenidoğan Transportunda Fizyolojik Stabilite Risk Skor Değişiminin Tahminlemesi. Çukurova Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Dergisi, 39(3), 753-758.

ABSTRACT

Transportation of neonatal intensive care unit patients has high risk and mortality. Therefore, the transport process should be handled and evaluated carefully. There are transport scoring systems that evaluate the performance of this process. Among these, Transport Risk Index of Physiologic Stability (TRIPS) scoring, which measures the change in the patient's physiologic stability risk score, is widely used. The TRIPS score value is measured at least twice, in the first 15 minutes and at the end of transport. In this study, the initial TRIPS score and TRIPS score values measured just before delivery and the registered weight parameter value of the infants were obtained from 1117 patients between 2011 and 2022. In this retrospective study, the difference between the two TRIPS score values measured depending on the patient's weight was estimated with the Monte Carlo simulation model. By determining the average TRIPS score difference for each patient weight group separately, the transport process of different patient groups was compared with each other, the differences between the groups were determined and the process was analyzed. This analysis will contribute to the improvement of the process, planning and decision making.

1. GİRİŞ

Yenidoğan transportu, hasta ve durumu kritik olan bir yenidoğanın izlem, bakım ve tedavisinin yapılabilmesi için uygun olan başka bir merkeze hava veya kara yoluyla taşınmasıdır [1]. Bebeklerin transportunda bebeğin durumuna bağlı taşıma performansının değerlendirildiği farklı skorlama sistemleri bulunmaktadır. TRIPS, Neonatal Stabilization Score (NSS), The Transport Score of Hermensen, Alberta Neonatal Transport Stabilization Score (ANTSS), Mortalite Risk at Neonatal Transport (MINT) yaygın olarak kullanılan transport skorlama sistemleridir. Bu skorlama sistemlerinden TRIPS, yenidoğan bebeklerin transportunda fizyolojik stabiliteyi değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır [2]. TRIPS skorlamasında vücut ısısı, solunum sıkıntısı, sistolik kan basıncı, uyarana yanıt parametreleri değerlendirilerek risk şiddeti öngörüsü yapılır. TRIPS skor değeri 0-10 puan arası risk yok, 11-20 puan arası hafif risk, 21-30 puan arası orta risk, 30 puan ve üzeri ise şiddetli risk olarak değerlendirilir. Yenidoğan transportunu gerçekleştiren ekip bu skor değerlerine göre hasta değerlendirilerek hızlı ve etkin müdahale gibi yaşamsal kararları verir.

Transportu yapılacak yenidoğan hastanın transport ekibi tarafından teslim alınmasında ilk 15 dakika içinde ve hastanın yenidoğan yoğun bakıma teslim edilmeden transport sonunda iki defa ölçülerek kaydedilir [2]. İlk değerlendirme ve son değerlendirme arasındaki fark nakil performansı ve bebeklerin durumunun değerlendirilmesinde rehberlik eder.

Farklı yenidoğan transport skorlama sistemlerinde farklı parametreler değerlendirilir. Bebeğin doğum ağırlığı parametresi yenidoğan transport skorlamalarından sadece MINT skorlamasında dikkate alınan bir parametredir [3]. Transport edilen yenidoğan hastalar nakil esnasında birçok parametreden etkilenebilir. Bu çalışmada hastaların doğum ağırlığı parametresi dikkate alınarak TRIPS skor değişiminin tahminlemesi yapılmıştır. Hastaları doğum ağırlığına göre kategorize edip değerlendirmek ağırlık parametresinin sürece etkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Yenidoğan bebeklerle ilgili yapılan klinik çalışmalarda ve yaşamsal durumlarını etkilemesine bağlı olarak yapılan değerlendirmelerde doğum ağırlığı kategorilere ayrılmıştır. Birçok grupta doğum ağırlığı 1000 gr altı, 1000-1250, 1251-1500 ve 1501-2500 ve 2500 üstü olarak beş kategoriye ayrılmaktadır ve Çizelge 1'de gruplama verilmiştir. Doğum ağırlığı 1500 gram veya daha az olan bebekler çok düşük doğum ağırlığı (Very Low Birth Weight - VLBW) olan bebeklerdir. Doğum ağırlığı 1000 gram veya daha az olan bebekler ise aşırı derece düşük doğum ağırlıklı (Extremely Low Birth Weight - ELBW) olarak ifade edilir [4-6].

Çizelge.1. Yenidoğan bebeklerin ağırlık grupları

Doğum Ağırlık Grubu	Ağırlık (Gr)
Grup I	<1000
Grup II	1000 -1250
Grup III	1251- 1500
Grup IV	1501-2500
Grup V	>2500

Yenidoğan doğum ağırlığı <1000-2500+ gram aralığında değişmekte olup, hastaların bu gruplara göre yaşamsal risk ve nakilden etkilenme derecesi farklılık göstermektedir [4]. Bu nedenle çalışmada hastaların doğum ağırlığı gruplandırılarak ağırlığa bağlı iki TRIPS skor değeri arasındaki fark tahminlenmiştir.

Tahminlemede veri türü ve belirsizlik düzeyine bağlı olarak zaman serileri analizi, çok değişkenli regresyon analizi, Monte Carlo simülasyonu ve yapay zeka gibi birçok metod kullanılmaktadır. Monte Carlo simülasyonu 1940 yıllarda nükleer silah geliştirilen Manhattan Projesinde çalışan J.Von Neumann, Stanislaw Ulam ve Nicholas Metropolis adlı bilim adamları tarafından bulunmuş ve geliştirilmiştir. Monte Carlo simülasyonu finans, mühendislik ve sağlık gibi farklı disiplinlerde uygulanmaktadır. Monte Carlo simülasyonu belirsizliğin ve rastgeleliğin olduğu analitik çözümün zor olduğu, deney yapmanın maliyetli ve zaman alıcı olduğu problemlerde tercih edilen bir yöntemdir. Sağlık ile ilgili çalışmalarda belirlenen hava yolu ile bulaşan bulaşıcı hastalıkların bulaşmasının taminlenmesinde [7], hastanede sırada bulunan hasta sayısını tahminlenmesinde [8], hastalıklara bağlı maliyetlerin modellenmesi ve tahminlenmesinde [9-12] uygulanmıştır.

Bu çalışmada hasta ağırlığına bağlı olarak iki TRIPS skor değeri arasındaki farkın hasta ağırlığına bağlı değişimi Monte Carlo simülasyonu ile tahminlenmiştir. Bu tahminleme ile iki TRIPS skor değeri arasındaki farkın beklenen farktan sapması durumunda transport koşulları gözden geçirilerek hastanın ve nakil sürecinin değerlendirilecektir.

2. YÖNTEM

Adana bölgesinde özel sağlık hizmeti veren ve özel yenidoğan yoğun bakım hasta ambulansına sahip hastanenin bu ambulans ile 2011-2022 yılları arasında transportu gerçekleştirilen 1117 yenidoğan yoğun bakım hastalarına ait iki TRIPS skor değeri ve hastaların doğum ağırlık verileri alınmıştır. Monte Carlo simülasyon metodu ile yapılan tahminleme Microsoft Excel @RISK programı kullanılarak uygulanmıştır. Monte Carlo Simülasyonunda aşağıdaki adımlar izlenir [13]:

- Monte Carlo simülasyonunda ilk adımda çözülecek problem tanımlanır ve problemi etkileyen parametreler ve çıktı belirlenir.
- İkinci adımda ise simülasyon için gerçek süreci temsil eden bir matematiksel veya istatistiksel model oluşturulur.
- Üçüncü adımda ise, simülasyonda kullanılacak değişken girdi parametreleri için olasılık dağılımları belirlenir.
- Bu dördüncü adımda ise girdi değişkenler ile belirli iterasyonda simülasyon gerçekleştirilir ve çıktı parametresi elde edilir.
- Sonraki adım olan beşinci adımda ise simülasyon tekrar çalıştırılarak sonuçlar kaydedilir ve kıyaslanır. Bir sonraki adımda elde edilen bu sonuçlar analiz edilir.
- Son adımda ise simülasyon sonuçları raporlanır ve değerlendirilir [13]. Bu simülasyon sonuçları sürecin değerlendirilmesinde, iyileştirilmesinde, planlamasında ve süreci etkileyen veya sürecin etkilediği sistemlerle ilgili karar vermede kullanılabilir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

1. adım: Transportun başında ve sonunda ölçülen TRIPS skorları arasındaki farkın hasta ağırlık gruplarına bağlı olarak ayrı ayrı tahminlenmesi süreç içindeki değişimin gözlemlenmesi ve analizini sağlayacaktır. Çalışmada hastanın hastaneden alındığı ilk 15 dakika içerisinde ölçülen ve hastanın nakledildiği hastaneye teslim edildiği andaki TRIPS değerleri girdi parametresi olarak belirlenmiştir.

2. adım: Simülasyon için gerçek sürecini temsil eden bir matematiksel veya istatistiksel model oluşturulmalıdır. Bu tahminleme Monte Carlo Simülasyon metodu ile yapılacaktır. Bu adımda elde edilen matematiksel ilişki Eşitlik (1) ile verilmiştir.

TRIPS skor değeri transportun ilk 15 dakikasında ölçülen değer: $TRIPS_{ilk}$
 Transprt sonunda ölçülen TRIPS değeri: $TRIPS_{son}$

$$TRIPS_{son} - TRIPS_{ilk} = TRIPS_{fark} \quad (1)$$

3. adım: Çizelge 1'de verilen doğum ağırlığı gruplaması dikkate alınarak yenidoğanların $TRIPS_{son}$ değerlerine göre ANOVA analizi yapılmıştır. ANOVA analizi sonucunda %95 güvenle doğum ağırlığına bağlı oluşturulan grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (sig. değeri <0.05) [14].

Gruplararası farkın olduğu durumda, farklılığın hangi gruptan kaynaklı olduğunu tespit eden istatistik Post-Hoc olarak bilinmektedir. Bu nedenle Post-Hoc analizi yapılmıştır. % 95 güven aralığında p değeri 0.05'in altında olan grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaktadır ve bu durum Çizelge 2'ye yansıtılmıştır. Çizelge 2'ye göre Grup I ile tüm gruplar arasında; Grup II ile Grup IV-V; Grup III ile Grup II arasında, Grup IV ve V'in ise Grup I-II ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Bu durum ağırlığın TRIPS skorundaki etkisini ve ağırlığa bağlı gruplamanın gerekliliğini göstermiştir. Bu elde edilen bu sonuçlarda Grup IV ve Grup V' in birleştirilebileceği görülmektedir. Ancak sonuçların daha detaylı olarak gözlemlenebilmesi açısından grup sayısı azaltılmamıştır.

Çizelge 2. Gruplar arası Post-Hoc analizi

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
Grup I		✓	✓	✓	✓
Grup II				✓	
Grup III	✓				
Grup IV	✓	✓			
Grup V	✓	✓			

Her ağırlık grubunun $TRIPS_{ilk}$ ve $TRIPS_{son}$ dağılımları @Risk programında yer alan input analyzer kullanılarak bulunmuş ve sonuçlar Çizelge 3’de verilmiştir. *Average log-Likelihood* performans metriği olarak seçilmiştir.

Çizelge 3. Grupların dağılım çizelgesi

Grup	Olasılık dağılım parametreleri		Örnekleme sayısı (adet)
	$TRIPS_{ilk}$	$TRIPS_{son}$	
Grup I	Geomet (0,035034)	Poisson (27,34)	103
Grup II	Poisson (24,307)	Poisson (23,933)	75
Grup III	Poisson (21,186)	Geomet (0,045132)	70
Grup IV	Geomet (0,046256)	Geomet (0,046112)	252
Grup V	Poisson (24,307)	Poisson (23,933)	580

4.adım: Bu adımda çalışmada tahminlenecek olan TRIPS değerleri arasındaki fark Eşitlik (1) ile elde edilmektedir. Monte Carlo simülasyonunda iterasyon sayısı 100000 olarak alınmıştır.

5. adım: 100000 iterasyonla %95 güvenle ‘ortalama’ değer için elde edilen değerler Çizelge 4’de verilmiştir.

Çizelge 4. Monte Carlo simülasyon çıktıları

Kilo Grupları	Kilo grup aralıkları (gr)	Her grup için beklenen $TRIPS_{fark}$ ortalaması
I	<1000	-0,203
II	1001-1250	-0,374
III	1251-1500	-0,0286
IV	1501-2500	0,0675
V	>2500	0,0639

6. adım: Çizelge 4’te Monte Carlo Simülasyonu ile elde edilen sonuçlar literatür incelemesi ve uzmanlarla yapılan görüşmelere göre değerlendirilmiştir. TRIPS skor değeri hasta yenidoğan bebeğin durumunun ve transport performansının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. TRIPS skoru hasta teslim alındığında transportun ilk 15 dakikasında ve transportun sonunda ölçülerek risk şiddeti öngörüsü yapılır. TRIPS skor değeri arttıkça hastanın risk şiddeti artar. Bu nedenle transport sırasında amaç TRIPS skor değerinin yükselmesini engellemek hatta düşmesini sağlamaya çalışmaktır. Transportun sonunda bebeğin nakledilen hastaneye/sağlık kurumuna teslim edildiğindeki skor değerinin $TRIPS_{son}$ teslim alındığındaki $TRIPS_{ilk}$ değerinden daha düşük olması durumunda $TRIPS_{fark}$ negatif değer olacaktır. Çizelge 4’te görüldüğü gibi 1500 gramın altındaki bebeklerde $TRIPS_{fark}$ negatif değer alması $TRIPS_{son} < TRIPS_{ilk}$ olmasından kaynaklandığı için bu durum transport performansının artışı olarak değerlendirilebilir. Çok düşük (<1 500 gr) ve aşırı düşük (<1 000 gr) doğum ağırlıklı olarak gruplandırılan yenidoğan bebeklerin yaşamsal olarak kritik olmalarına bağlı olarak transporttan daha çok etkilenmesi beklenir [15].

Ancak Çizelge 4’te görüldüğü gibi elde edilen sonuçlarda doğum ağırlığı azaldıkça, nakilden etkilenme durumu beklendiği gibi olumsuz olmamıştır. Doğum ağırlığı azaldıkça, transport sürecinden olumsuz etkilenmemesi durumunun tıbbi olarak yorumlanmasında yenidoğan yoğun bakım ekibi ile bir görüşme yapılmıştır. Bu durumu üst düzey nakil hizmeti veren bir merkez olması ve özel eğitimli ve deneyimli nakil ekibi transporttaki başarısı olarak değerlendirilmiştir. Bu durum yüksek transport performansı ile ilişkilendirilmiştir. Nitekim nakilde personelin önemi birçok çalışmada bildirilmiştir [16,17]. Yenidoğan nakli deneyim ve yetkinlikler gerektiren bir ekip işidir. yenidoğan bebeğin transport sürecinin

değerlendirilmesi ve geliştirilmesi, ekip ve ekipman ile ilgili koşulların değerlendirildiği rehber çalışmalar bulunmaktadır.

Transport sürecinde doğum ağırlığı 1500 gr fazla olan bebeklerde ise $TRIPS_{fark}$ hasta durumuna bağlı olarak transport performansının daha iyiye gitmesi beklenir. Çünkü düşük doğum ağırlıklı bebeklerin nakilden daha çok etkilendiği düşünülmektedir [15]. Bu beklenmeyen durumun analizi için uzmanlarla yapılan görüşmelerde bu kategorideki bebeklerin doğuştan kalp hastalığı gibi içinden çıkılamayan kritik vakaların erken doğum dışı nedenlerle transportun üst düzey hastanelere yapılmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Bu duruma örnek olarak kalp hastalığı gibi yaşamsal riski daha fazla olan kritik bebeklerin kabul edildiği bir merkez olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir.

TRIPS gibi transport değerlendirme skorlamalarında hangi parametrelerin skorlama parametresi olması gerektiği ve bu parametrelerin nasıl puanlanması gerektiği dikkatlice ele alınmalıdır. Örneğin, transport değerlendirme skorlamalarından MINT skorlamasında ağırlık parametresi doğum ağırlığı 750 gr altı olan bebekler için skor puanı 5, 751-1000 gr arası bebekler için 2, 1001-1500 gr olan bebeklere 1 ve 1500 gr. üstü için 0 puan verilmektedir [3]. Yani düşük doğum ağırlıklı bebeklerin transport performans skorlamasındaki risk şiddeti daha yüksek değer olarak alınmıştır. Transport skorlamalarında ele alınan parametrelerin belirlenmesi ve puanlanması bu açıdan değerlendirilebilir.

4. SONUÇLAR

TRIPS skor farkının doğum ağırlığına bağlı olarak Monte Carlo simülasyonu ile tahmini, yenidoğan transport sürecindeki potansiyel risklerin anlaşılması ve yenidoğan bebeklerin stabilitesinin yorumlanması açısından faydalı olmuştur.

Bu tahminleme ile iki TRIPS skor değeri arasındaki fark beklenen ortalama farktan sapması durumunda nakil koşullarının ve nakli gerçekleştirilen hastaların durumunun gözden geçirilmesi açısından uyarıcı olacaktır.

Ayrıca çalışma transport performansının değerlendirildiği skorlama sistemlerinin geliştirilmesinde doğum ağırlığı gibi parametrelerin hasta durumu ve risk düzeyine etkisinin farklı bir bakış açısı ile değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu sadece transport skorlama sistemlerinin değerlendirilmesinde değil hasta durumunun değerlendirildiği diğer tüm skorlama sistemlerinin iyileştirilmesinde ve geliştirilmesinde dikkate alınabilecek bir bakış açısı sunmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Narli, N., Kırımı, E., Uslu, S., 2018. Turkish neonatal society guideline on the safe transport of newborn. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi, 53(Suppl 1), 18.
2. Lee, Sk., Zupancic, Ja., Pendray, M., Tiessen, P., Schmidt, B., Whyte, R., Shorten, D., Stewart, S., 2001. Transport risk index of physiologic stability: a practical system for assessing infant transport care. The Journal of Pediatrics, 139(2), 220-226.
3. Broughton, S.J., Berry, A., Jacobe, S., Cheeseman, P., Tarnow-Mordi, W.O., Neonatal intensive care unit study group, & Greenough, A., (2004). The mortality index for neonatal transportation score: a new mortality prediction model for retrieved neonates. Pediatrics, 114(4), e424-e428.
4. Perinatal care of the extremely preterm baby, https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0023/142259/g-viability.pdf, Erişim tarihi: 02.05.2024.
5. <https://emedicine.medscape.com/article/975909-overview>., Erişim tarihi: 02.05.2024.
6. Hogue, C.J., Buehler, J.W., Strauss, L.T., Smith, J.C., 1987. Overview of the national infant mortality surveillance (NIMS) project--design, methods, results. Public Health Reports, 102(2), 126.
7. Beggs, C.B., Shepherd, S.J., Kerr, K.G., 2010. Potential for airborne transmission of infection in the waiting areas of healthcare premises: stochastic analysis using a Monte Carlo model. BMC Infectious Diseases, 10, 1-8.
8. Muthoni, G.J., Kimani, S., Wafula, J., 2014. Review of predicting number of patients in the queue in the hospital using Monte Carlo simulation. International Journal of Computer Science Issues (IJCSI), 11(2), 219.

9. Goswami, M., Daultani, Y., Paul, S.K., Pratap, S., 2023. A framework for the estimation of treatment costs of cardiovascular conditions in the presence of disease transition. *Annals of Operations Research*, 328(1), 577-616.
10. Cooper, N.J., Lambert, P.C., Abrams, K.R., Sutton, A.J., 2007. Predicting costs over time using Bayesian Markov chain Monte Carlo methods: an application to early inflammatory polyarthritis. *Health Economics*, 16(1), 37-56.
11. Richter, A., Mauskopf, J.A., 1998. Mml Monte Carlo simulation in health care models. *Value in Health*, 1(1), 84-85.
12. Cooper, N.J., Sutton, A.J., Mugford, M., Abrams, K.R., 2003. Use of Bayesian Markov chain Monte Carlo methods to model cost-of-illness data. *Medical Decision Making*, 23(1), 38-53.
13. Krajewski, L.J., Ritzman, L.P., Malhotra, M.K., 2014. *Operations management: processes and supply Chains* (9. Baskı). Ankara: Nobel Yayınevi.
14. Di Leo, G., Sardanelli, F., 2020. Statistical significance: p value, 0.05 threshold, and applications to radiomics-reasons for a conservative approach. *European Radiology Experimental*, 4, 1-8.
15. Kaneko, M., Yamashita, R., Kai, K., Yamada, N., Sameshima, H., Ikenoue, T., 2015. Perinatal morbidity and mortality for extremely low-birthweight infants: a population-based study of regionalized maternal and neonatal transport. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41(7), 1056-1066.
16. McPherson, M.L., Jefferson, L.S., Graf, J.M., 2008. A validated pediatric transport survey: How is your team performing? *Air Medical Journal*, 27(1), 40-45.
17. De Vries, S., Wallis, L.A., Maritz, D., 2011. A retrospective evaluation of the impact of a dedicated obstetric and neonatal transport service on transport times within an urban setting. *International Journal of Emergency Medicine*, 4, 1-6.