

Bronşektazili Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Genişliğinin Değerlendirilmesi

Assessment of Mean Platelet Volumes and Platelet Distribution Widths In Patients with Bronchiectasis

İbrahim Koç¹, Yusuf Doğan², Ayşen Dökme¹, Abdülaziz Kaya³, Zeynel Abidin Karataş⁴, Eray Mandollu³, Adem Bayraktar⁵

¹Viranşehir Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

²Viranşehir Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji, Şanlıurfa, Türkiye

³Viranşehir Devlet Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

⁴Viranşehir Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

⁵Viranşehir Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliğinin (PDW) bronşektazide belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız MPV ve PDW'nin bronşektazide önemini araştıran ilk çalışmadır.

Materyal ve Metot: Kliniğimizce bronşektazi tanısı konan başka kronik bir hastalığı olmayan hastalar ile sigara içen ve içmeyen sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Toplamda 45 bronşektazili, 50 sigara içmeyen ve 50 sigara içen hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: MPV değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Trombosit (PLT) değerlerinin ise bronşektazili hastalarda hem sigara içmeyen (p <0,001) hem de sigara içen (p <0,008) gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. PDW değerlerinin bronşektazili hastalarda sigara içen (p <0,04) ve sigara içmeyen (p <0,02) gruba oranla daha düşük olduğu görüldü. Beyaz küre değerleri beklenildiği üzere bronşektazili hastalarda sigara içen (p <0,001) ve sigara içmeyen (p <0,004) gruplara oranla yüksek saptandı. Eozinofil değerlerine bakıldığında bronşektazili hastalarda sigara içmeyen (p <0,001) ve sigara içen (p <0,002) gruplara oranla düşük saptandı. Yine bazofil değerleri de bronşektazili hastalarda sigara içmeyen (p <0,003) ve sigara içen (p <0,005) gruplara oranla düşük saptandı.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları bronşektazide MPV'nin kullanılmasının anlamlı olmadığını ancak PDW değerlerinin düştüğünü dolayısıyla negatif reaktan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Bronşektazi, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği

Summary

Objectives: Aim of this study is to evaluate whether mean platelet volume (MPV) and Platelet Distribution Width (PDW) can be used as markers in bronchiectasis. To the best of our knowledge our study is the first study investigating the importance of MPV and PDW in patients with bronchiectasis.

Materials and Methods: Patients in our clinic diagnosed with bronchiectasis but has no other chronic diseases, smoking and nonsmoking healthy subjects included in the study. Totally data of 45 patients with bronchiectasis, 50 nonsmoking healthy subjects and 50 smoking healthy subjects were retrospectively enrolled.

Results: MPV levels were insignificant between all groups. Platelets (Plt) were high in patients with bronchiectasis when compared with nonsmokers (p <0,001) and smokers (p <0,008). PDW levels were lower in patients with bronchiectasis when compared with nonsmokers (p <0,02) and smokers (p <0,04). White blood cells were higher in patients with bronchiectasis as were expected when compared with nonsmokers (p <0,001) and smokers (p <0,004). Eosinophil levels were lower in patients with bronchiectasis when compared with nonsmokers (p <0,001) and smokers (p <0,002). Also basophil levels were lower in patients with bronchiectasis when compared with nonsmokers (p <0,003) and smokers (p <0,005).

Conclusion: Results of this study suggest that MPV may not be used as a marker in bronchiectasis whereas the decreased PDW may be used as negative reactant for evaluation of bronchiectasis.

Keywords: Bronchiectasis, mean platelet volume, platelet distribution width

Giriş

Bronşektazi havayollarında kalıcı genişleme, duvar kalınlaşması ve yoğun miktarda mukus sekresyonu ile karakterize kronik havayolu hastalığıdır. Tetiği

çeken enfeksiyon ve enflamasyon arasında kısır döngüyle sonuçlanmaktadır.¹ Bronşektaziye bağlı ekonomik yük oldukça fazladır. Kronik bir hastalık

Yazışma Adresi/Correspondence

İbrahim Koç

Şanlıurfa Viranşehir Devlet Hastanesi

e-posta: ibrahimkoc1981@gmail.com

Geliş Tarihi:22.10.2014

Kabul Tarihi:29.12.2014

olması nedeniyle sık poliklinik başvuruları, hastane yatışları, antibiyotik kullanımı olmakta tekrarlayan enfeksiyonlar ve hastalığın ilerlemesinin engellenmesi amaçlanmaktadır. Alevlenmelerin çoğunda hastaların yatışı gerekmekte olup uzun süreli intravenöz veya oral antibiyotik ihtiyacı da olabilmektedir.² Temelde birçok edinsel ve kalıtsal sebep vardır. Kalıtsal olarak birçok sebep olmakla beraber en sık rastlanana kistik fibrozistir. 20. yüzyılın sonlarında az bilinen bir hastalık olduğu vurgusu yapılmış ve son dekatlara kadar fazla çalışma yapılmamıştır.³

Ülkemizde edinsel sebepler arasında enfeksiyonlar ve özellikle tüberküloz önemli bir sorun teşkil etmektedir. Batılı ülkelerde hayat standartlarının yükselmesi ve yaşam kalitesinin iyileşmiş olmasıyla beraber ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı bronşektazisi hala ciddi problem oluşturmaktadır.⁴ Sigara içmeyen kesimde de kronik havayolu obstrüksiyonuna yol açabilmektedir.⁵ Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) ve astımdan farklı olarak bronşektazi için yeterince araştırma yapılmamıştır. Son dekatlarda üzerinde durulmasına rağmen bronşektazi hala birçok bilinmeyenleri olan öksüz bir hastalıktır.⁶⁻⁸ Kronik hava yolu hastalığı olan hastalarda aynı zamanda platelet disfonksiyonu pulmoner hipertansiyon ve pulmoner emboli görülebilmektedir. Bronşektazide tedavi alternatiflerinde kısıtlılık olduğu gibi hastalığın takibinde kullanılan parametrelerde azdır. Son dönemde MPV üzerinde birçok çalışmalar yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı MPV ve RDW değerlerini bu iki parametreyi etkileyebilecek başka bir hastalığı olmayan bronşektazili hastalarda, sigara içen sağlıklı ve sigara içmeyen sağlıklı bireylerde değerlendirmektir.

Materyal ve Metot

Bu çalışma Ocak 2012 –Haziran 2014 tarihleri arasında Şanlıurfa Viranşehir Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran yapılan tetkiklerde bronşektazi dışında, koroner arter hastalığı, KOA, astım, pulmoner emboli gibi çalışılan parametreleri etkilemesi muhtemel bir hastalık saptanmayan hastalar ile sigara içen ve içmeyen sağlıklı bireyler alındı. Veriler hastane bilgi bankası üzerinden taranarak retrospektif

olarak yapıldı. Hastalar üç gruba ayrıldı, birinci grupta sigara içmeyen sağlıklı bireyler, ikinci grupta sigara içen ancak kronik havayolu hastalığı gelişmeyenler üçüncü gruba ise sadece bronşektazi tanısı konan hastalar dahil edildi. Çalışma için etik kurul izni alındı.

İstatistiksel değerlendirmeler için Graph-Pad Prism-5 programı kullanıldı. Gruplar arası kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile incelendi. Sürekli değişkenler normal dağılım yönünden Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Çoklu grupların ortalamalarında One-Way ANOVA testi, ikili grupların değerlendirmesinde ise student-t test kullanıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında üç hasta grubunda da MPV değerlerinin farklılık göstermediği saptandı. Trombosit değerlerinin ise bronşektazili hastalarda hem sigara içmeyen ($p < 0,001$) hem de sigara içen ($p < 0,008$) gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. Beyaz küre değerleri beklenildiği üzere bronşektazili hastalarda sigara içmeyen ($p < 0,001$) ve sigara içen ($p < 0,004$) gruplara oranla yüksek saptandı. Nötrofil değerleri bronşektazili hastalarda sigara içen ($p < 0,002$) gruplara oranla yüksek saptandı. Lenfosit değerlerinin bronşektazili hastalarda sigara içen kontrollere göre ($p < 0,03$) daha düşük olduğu görüldü. Monosit değerlerinin ise bronşektazili hastalarda sigara içmeyen kontrollere göre düşük ($p < 0,001$) olduğu saptandı. Eozinofil değerlerinin hem sigara içmeyen ($p < 0,001$) hem de sigara içen ($p < 0,002$) kontrollere göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Bazofil oranlarının eozinofil değerlerinde olduğu gibi bronşektazili hastalarda hem sigara içmeyen ($p < 0,003$) hem de sigara içen ($p < 0,005$) gruplara göre daha düşük olduğu görüldü. Hemoglobin (HB) değerlerinin sigara içen grupta sigara içmeyen ($p < 0,05$) ve bronşektazili ($p < 0,03$) hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerlerinin sigara içen grupta sigara içmeyen ($p < 0,03$) gruba oranla daha yüksek olduğu saptandı. Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerlerinin sigara içen grupta sigara içmeyen ($p < 0,01$) gruba oranla daha yüksek olduğu saptandı. PDW değerlerine bakıldığında bronşektazili hastalarda hem sigara içmeyen ($p < 0,02$) hem de sigara içen ($p < 0,04$)

Tablo1.Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Sonuçları

Parametreler	I-Sigara içmeyen (n=50)	II-Sigara içen (n=50)	III-Bronşektazili (n=45)	P		
				I-II	I-III	II-III
Yaş	32 (32-39)	35(34-41)	41(40-52)	0,1	0,8	0,7
Cinsiyet E/K	36/14	33/17	26/19	0,6	0,2	0,06
MPV(fL)	8,6±1,9	8,6±1,5	8,1±1,4	0,4	0,6	0,9
PLT(x10 ⁹ /L)	253±62	258±66	316±122	0,9	0,001	0,008
WBC(/mm ³)	7308±2213	7599±2209	8889±2737	0,1	0,001	0,004
Nötrofil(/mm ³)	4713±2071	4666±1877	5554±2158	0,8	0,5	0,02
Lenfosit(/mm ³)	3112±2165	2976±1676	2380±1072	0,3	0,6	0,03
Monosit(/mm ³)	1043±853	1155±965	527±252	0,6	0,001	0,5
Eozinofil(/mm ³)	917±949	1056±1037	279±209	0,8	0,001	0,002
Bazofil(/mm ³)	829±1021	950±1114	76±145	0,6	0,003	0,005
HB(gr/dl)	13.5±1,7	14.5±1,9	13.7±1,8	0,05	0,9	0,03
MCV (fL)	86±7,15	88±7,06	87±6,8	0,03	0,6	0,8
MCH(gr/dl)	28.3±3,1	29±3	28.7±2,5	0,01	0,6	0,9
PDW	17,2±9,9	16,5±1,2	16,1±0,9	0,9	0,02	0,04
RDW	0.12 ±0.02	0.12±0.009	0.13±0.01	0,7	0,005	0,006

Tüm sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. **E:**Erkek, **K:**Kadın, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **PLT:** Trombosit, **WBC:** Beyaz kan değerleri, **HB:** Hemoglobini, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **MCH:** Ortalama eritrosit hemoglobini, **PDW:** Trombosit dağılım genişliği, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

kontrollere göre daha düşük olduğu görüldü. PDW değerlerinde olduğu gibi eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerlerinin de bronşektazili hastalarda hem sigara içmeyen(p <0,005) hem de sigara içen (p <0,006) kontrollere göre daha düşük olduğu görüldü.

Tartışma

Bu çalışmada kliniğimizde bronşektazi tanısı konan, sigara içen ve içmeyen sağlıklı bireylerde sık kullanılan ve içerisinde birçok parametreyi barındıran tam kan değerlerinde MPV, PDW, RDW, nötrofil ve lenfosit gibi değerlerin bu üç grup arasında farklılık gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlandı. Bildiğimiz kadarıyla literatürde daha önceden bronşektazili hastalarda MPV ve PDW'nin önemini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. MPV trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmakta olup enflamasyonla ilişkili bazı hastalıklarda yüksek olduğu saptanmıştır.^{9,10} Trombosit volümü temel olarak megakaryopoezis sırasında kemik iliğinde belirlenir ve sonrasında da belirgin bir değişiklik olmaz. Proinflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının yoğun üretimi kemik iliğinde megakaryopoezise engel olabilmekte ve küçük hacimli trombosit salınımına yol açabilmektedir.¹¹ Bu durumun kliniğe tam olarak yansımaları bilinmese de Becchi ve ark. sepsiste trombosit hacminde düşüklük olduğunu saptamışlardır.¹²

Çalışmamızda MPV değerleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Bu çalışmada uzun süredir sigara kullanmakta olan bireylerle kıyaslama yapılarak kronik enflamasyon varlığı kabul edilen bireylerle değerlendirme yapılmıştır. Ana kontrol grubu olarak hiç sigara içmemiş olan bireylerin kullanılması da çalışılan parametrelerin etkilenme ihtimallerini azaltmıştır. Diğer kronik akciğer hastalıkları ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Yakın zamanda KOAH'lı hastalar üzerinde yaptığımız bir çalışmada MPV değerlerinin KOAH'ta sigara içen ve içmeyen bireylere göre daha düşük olduğu saptandı.¹³ Benzer şekilde Bansal ve ark.nın 100 KOAH'lı ve 100 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları bir çalışmada KOAH'lı hastalarda MPV değerlerinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁴ Yine Ulaşlı ve ark.nın KOAH'lı hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada özellikle alevlenme dönemlerinde MPV değerlerinde düşme olduğu saptanmıştır.¹⁵ Ancak, Erden ve arkadaşlarının KOAH alevlenmeleri üzerinde yaptıkları çalışmada MPV değerlerinin alevlenme dönemlerinde yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁶

Bu çalışmada yakın zamanda KOAH'lı hastalar üzerinde yaptığımız çalışmaya benzer şekilde PDW değerlerinin bronşektazili hastalarda diğer iki gruba oranla daha düşük olduğunu gözlemledik.¹³ Bu iki çalışmanın ışığında PDW değerinin kronik

havayolu hastalıklarında düşebileceği söylenebilir ancak konunun netleştirilebilmesi için başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir diğer kronik havayolu hastalığı olan astım ile ilgili yapılan bir çalışmada Tuncel ve ark. MPV değerlerinin astımlı hastalarda kullanılmasının çalışmamızda olduğu gibi çok yararlı olmadığı kanısına varmışlardır.¹⁷ KOAH, astım ve bronşektazi kronik havayolu hastalıkları olup klinik olarak birbirine benzeyebilse de patogenez ve tedavilerinin farklı olduğu unutulmamalıdır. Dolayısıyla farklı parametrelerin farklı şekilde etkilenebilmesi muhtemeldir.

Çevik ve arkadaşlarının nazal polipli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada kontrol grubuyla kıyaslandığında MPV değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.¹⁸ Yine Erden ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) olan hastalarda MPV değerleri araştırılmış ve ağır OSAS'lılarda MPV değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁹

MPV değeriyle ilgili çalışmalar sürmekte ve farklı sonuçlar ortaya çıkmaya devam etmektedir. Ancak bildiğimiz kadarıyla çalışmamız bronşektazide MPV ve PDW'nin önemini araştıran ve bronşektazide PDW değerinin düşük olduğunu saptayan ilk çalışmadır.

Erden ve ark.nın çalışması ile daha önce yaptığımız çalışmada KOAH'lı hastalarda kontrol gruplarıyla kıyaslandığında trombosit değerlerinde bir farklılık saptanmamıştı. Ancak bu çalışmada trombosit değerleri bronşektazili hastalarda diğer iki gruba oranla daha yüksek saptandı (Tablo 1). Bronşektazili hastalarda trombosit yüksekliğinin kliniğe yansımaları bilinmemektedir.

Çalışmamızda ayrıca lenfosit değerlerinin sigara içen gruba göre, monosit değerlerinin sigara

içmeyen gruba göre, eozinofil ve bazofil değerlerinin ise bronşektazili hastalarda her iki gruba oranla daha düşük olduğu görüldü (Tablo 1). Tekrarlayan enfeksiyonlar ve kronik enflamasyondan dolayı beyaz küre ve nötrofil değerlerinde yükseklik beklenen bir durumdur. KOAH'lı hastalar ile yaptığımız çalışmamızda da monosit ve eozinofil değerlerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğunu saptamıştık.¹³ KOAH'ın sistemik enflamasyonla ilişkili olduğu ve KOAH'lı hastalarda yoğun enflamatuvar hücrelerle beraber sirküle eden sitokin varlığı dikkat çekmektedir.²⁰ Bu sistemik etkilerin ve özellikle sitokinlerin trombosit fonksiyonlarında etki etmeleri muhtemeldir. Patogenezleri aynı olmasa da bronşektazi de KOAH gibi kronik havayolu hastalığı olup tekrarlayan enfeksiyonlar ve özellikle kronik enflamasyon bahsettiğimiz hücre profili ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda retrospektif değerlendirme yapıldığından alevlenme/stabil dönem ayırımı net olarak yapılamamış olup bu durum önemli bir kısıtlılıktır.

Sonuç

Bu çalışmada MPV'nin bronşektazili hastalarda anlamlı olmadığı ancak PDW değerlerinin bronşektazide sigara içen ve içmeyen bireylere göre daha düşük olduğu saptandı. Yine monosit, eozinofil ve bazofil değerlerinin bronşektazili hastalarda daha düşük olduğu saptandı. Bu sonuçlar PDW'nin bronşektazide negatif reaktan olarak kullanılabileceğini düşündürmekle beraber konuyla ilgili daha ayrıntılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Goeminne P. and Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21.st century. Postgrad Med J 2010; 86(1018):493-501.
2. Roberts ME, Lowndes L, Milne DE, Wong CA. Socioeconomic deprivation, readmissions, mortality and acute exacerbations of bronchiectasis. Int Med J 2012;42(6):129-36.
3. Barker A.F. and Bardana E.J. Bronchiectasis: update of an orphan disease. Am Rev Respir Dis 1988; 137(4): 969-78.
4. Wang Z. Bronchiectasis: still a problem. Chin Med J (Engl) 2014; 127(1):157-72.
5. Jordan TS, Spencer EM, Davies P, Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. Respirology 2010; 15(4): 623-8.
6. Tsang KW. and Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8(6):691-702.
7. Boren EJ, Teuber SS, Gershwin ME. A review of non-cystic fibrosis pediatric bronchiectasis. Clin Rev Allergy Immunol 2008; 34(2):260-73.
8. Keistinen T, Saynajakangas O, Tuuponen T, Kivela SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. Eur Respir J 1997; 10(12):2784-7.

9. Coban E and Adanir H. Platelet activation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Platelets* 2008; 19(6): 405-8.
10. Arica S, Ozer C, Arica V, Karakuş A, Çelik T, Gunesacar R. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011; 32(11): 3559-63.
11. Bath PM. and Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(2):157-61.
12. Becchi C, Malyan AM, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anesthesiol* 2006; 72(9):749-56.
13. Koç İ, Karataş Z.A, Mandollu E, Mermer A, Kaya A, Dökme A ve ark. Importance Of Mean Platelet Volume In Patienets With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Gaziantep Med J* 2014;20(4):294-8.
14. Bansal R, Gupta HL, Goel A. Association of Increased Platelet Volume In Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Implications. *JACM* 2002; 40(2):104-7.
15. Ulasli SS, Ozyurek BA, Yilmaz EB, Ulubay G. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122(6):284-90.
16. Erden EŞ, Dokuyucu R, Demirköse M, Yengil E, Sefil F, Bilgiç HK. ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenme ve stabil dönemlerinde ortalama trombosit hacminin incelenmesi. *JCEI* 2013; 4(4):483-7.
17. Tuncel T, Uysal P, Hocaoglu AB, Erge DO, Karaman O, Uzuner N. Change of mean platelet volume values in asthmatic children as an inflammatory marker. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;40(2):104-7.
18. Çevik C, Yengil A, Akbay E, Arlı C, Gülmez Mİ, Akoğlu E. Comparison of Mean Platelet Volume Values between Patients with Nasal Polyp and Healthy Individuals. *Turk Arch Otolaryngol* 2013; 51(4):106 -9.
19. Erden ES, Yengil E, Tuncel E, Bilgiç HK, Demirköse M, Motor S. ve ark. Obstrüktif uyku apne sendromu ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkinin incelenmesi. *JCEI* 2013; 4(4):492-6.
20. Barnes PJ. and Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33(5):1165-85.