

بررسی عوارض چشمی و عوامل مرتبط در بیماران تالاسمیک مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینای ساری در سال 87 - 1386

حسین کرمی¹، کوروش وحیدشاهی¹، مهرنوش کوثریان¹، علی عباسخانیان¹، نیکو پروین نژاد²، سارا احتشامی²، معصومه میرراجعی²

1- استادیار، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

2- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

یافته / دوره دهم / شماره 4 / زمستان 87 / مسلسل 38

چکیده

دریافت مقاله: 87/7/28، پذیرش مقاله: 87/10/11

Ø مقدمه: از آنجا که اطلاعات دقیقی در مورد عوارض بینایی در بیماران تالاسمی منطقه مازندران وجود ندارد دراین مطالعه شیوع عوارض چشمی و عوارض مرتبط با آن در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور تحت پوشش بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی سینای ساری مورد بررسی قرار گرفت.

Ø مواد و روش ها: این مطالعه به روش توصیفی مقطعی و جامعه مورد مطالعه 60 نفر از بیماران تالاسمی ماژور تحت پوشش بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی سینای ساری بودند. بیماران از نظر وضعیت بیماری و عوارض آن از پرونده موجود در بخش بررسی شده سپس بررسی حدت بینایی توسط اپتومتریت و با کمک چارت اسنل و بررسی ته چشم توسط پزشک انجام شد. ابزار مطالعه پتانسیل برانگیخته بینایی (VEP) دستگاه TOENEES ساخت ایتالیا بود که واجد قابلیت اخذ VEP و P300 بود. یافته ها با نرم افزار SPSS13 و استفاده از ابزار آمار توصیفی و تستهای آماری مناسب تحلیل گردید.

Ø یافته ها: مطالعه بر روی 60 بیمار که 33 نفر از آنها (55%) مذکر بودند انجام شد. در مطالعات چشمی 4 نفر (6/6%) از نظر اپتومتری مشکل داشتند سه بیمار با اصلاح عیب انکساری دید نرمال پیدا نمودند. در معاینات اسلیت لامپ 3 بیمار (5%) مبتلا به کاتاراکت به صورت Inferior Posterior cortical cataract بودند. 2 بیمار (3/3%) نیز رسوبهای دانه ای در نواحی محیطی و سطحی عدسی punctuate lens cortical opacity داشتند. یک بیمار (1/7%) نیز mild nuclear sclerosis داشت. در معاینات با افتالکوسکوپ مستقیم و غیر مستقیم 4 بیمار (6/7%) تغییرات رنگدانه ای در ناحیه ماکولا و یک بیمار (1/7%) تغییر در عصب بینایی به صورت Left optic nerve head pit داشتند. همچنین در ارزیابی نوروفیزیولوژیک به صورت VEP هیچیک از بیماران یافته غیر طبیعی از نظر زمان تاخیر یا latency و ولتاژ نشان ندادند.

Ø بحث و نتیجه گیری: این پژوهش نشان می دهد که در بیماران ما مجموعاً 20% دچار عوارض چشمی بودند. عوارض یافت شده در مطالعه ما می تواند ناشی از سمیت مستقیم دسفرال، توکسیسیتی آهن، و اثرات دارو در اتصال به مس و روی و خارج کردن آنها از سلول های شبکه و یا از عوارض خونسازی خارج مغز استخوانی تالاسمی باشد. مسلماً با استناد به یافته های فوق معاینات و پیگیری مستمر این بیماران از لحاظ عوارض چشمی و تنظیم دوز دسفرال ضروری به نظر می رسد.

Ø واژه های کلیدی: تالاسمی ماژور، عوارض چشمی، دسفرال

آدرس مکاتبه: ساری، سه راه جویبار، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز توسعه آموزش

پست الکترونیک: kvahidshahi@yahoo.com

مقدمه

تالاسمی یک اختلال کمی در سنتز زنجیره گلوبین و شایع ترین بیماری ژنتیکی در دنیا می باشد (1)، بتا تالاسمی در ایران و به ویژه در مازندران از شیوع بالایی برخوردار است (2). بیماری در فرم شدید (ماژور) با یک کم خونی شدید همولیتیک مزمن، اختلال در رشد و نمو و درگیری ارگان های مختلف تظاهر می نماید (3و4) که تأثیر آن بر برخی ارگانها شامل کبد، قلب، پانکراس، هیپوتالاموس شناخته شده است (1و2و3). از مهمترین علل درگیر شدن ارگانهای مختلف در بیماران تالاسمی ماژور افزایش بار آهن (Iron Overload) و در نتیجه رسوب آهن در ارگانهای مختلف می باشد (1و3). از این رو استفاده از شلاتور آهن (Iron chelator) از ارکان اصلی درمان درازمدت تالاسمی ماژور می باشد که پرکاربردترین دارو در حال حاضر در این زمینه دسفری رکسامین (با نام تجاری Desferal) می باشد که با دفع آهن غیر متصل به ترانسفرین موجب کاهش بار آهن بدن می گردد (1و2). با توجه به استفاده وسیع از این دارو، مسئله عوارض جانبی آن اهمیت پیدا نموده است. این عوارض در ارگانهایی مانند پوست، قلب و عروق، ریه و سیستم گوارش نشان داده شده است (2). در مورد عارضه دارو بر دستگاه عصبی و به طور ویژه سیستم بینایی و شنوایی مطالعات مختلفی انجام شده است. همچنین در ایجاد نوروپاتی ها و بویژه عوارض چشمی در بیماران تالاسمی ماژور، سایر عوامل نظیر هیپوکسی مزمن، افزایش سن و همچنین رسوب آهن نیز دخیل هستند. از طرف دیگر معمولاً این نوروتوکسیسیته در مراحل اولیه علائم آشکاری ندارد و با توجه به طول عمر بیشتر بیماران تالاسمی و افزایش امید به زندگی در آنان، خطر پیشرفت آن وجود دارد از این رو مونیتورینگ و تشخیص

زودرس هرگونه عوارض برای مقابله با آن اهمیت زیادی دارد. در این مطالعه شیوع عوارض چشمی و عوارض مرتبط با آن در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور تحت پوشش بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی سینای ساری مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

این مطالعه به روش توصیفی مقطعی انجام گردید. جامعه مورد مطالعه شامل بیماران تالاسمی ماژور تحت پوشش بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی سینای ساری بودند. تعداد نمونه با توجه به مطالعات قبلی 60 نفر تعیین گردید. روش نمونه گیری به صورت سیستماتیک بود. معیار ورود افراد به مطالعه شامل ابتلا به تالاسمی ماژور بر اساس الکتروفورز موجود در پرونده بیماران و رضایت ایشان در شرکت در طرح بود. همچنین بیمارانی که در آنها عوارض چشمی ناشی از دیابت با عوارض چشمی ناشی از دسفرال توسط چشم پزشک قابل افتراق نبودند از مطالعه خارج شدند. پس از ثبت مشخصات دموگرافیک، بیماران مورد مطالعه از نظر وضعیت بیماری و عوارض آن از پرونده موجود در بخش بررسی شدند و سپس جهت بررسی حدت بینایی توسط اپتومتریست و با کمک چارت اسنل مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین بررسی ته چشم توسط چشم پزشک همکار طرح با روش استاندارد انجام شد. ابزار مطالعه پتانسیل برانگیخته بینایی (VEP) دستگاه TOENEEES ساخت ایتالیا بود که واجد قابلیت اخذ VEP و P300 بود. یافته ها با نرم افزار SPSS13 و استفاده از ابزار آمار توصیفی و تستهای آماری مربع کا و من ویتنی تحلیل گردیدند.

یافته ها

مطالعه بر روی 60 بیمار که 33 نفر از آنها (55%) مذکر بودند انجام شد. میانگین سنی بیماران تحت مطالعه $5/8 \pm$

19 (8 تا 35 سال) بود. مقادیر میانگین فریتین سال گذشته بیماران، مقدار و دوز مصرف دسفرال و تعداد شب های مصرف در جدول 1 آورده شده است. عوارض تالاسمی در ارگانهای مختلف در جدول 2 آورده شده است. در مطالعات چشمی 4 نفر (6/6%) از نظر اپتومتری مشکل داشتند، به این ترتیب که 1 نفر دید 7/10 و 4/10 بیمار دوم دید 5/10 و 8/10 و بیمار بعدی دید CF و 2/10 و بیمار آخر دید 4/10 و 4/10 داشت. سه بیمار با اصلاح عیب انکساری دید نرمال پیدا نمودند. در معاینات اسلیت لامپ 3 بیمار (5%) مبتلا به کاتاراکت به صورت Inferior Posterior cortical cataract بودند. 2 بیمار (3/3%) نیز رسوبهای دانه ای در نواحی محیطی و سطحی عدسی punctuate lens cortical opacity داشتند، یک بیمار (1/7%) نیز mild nuclear sclerosis داشت. در معاینات با افتالکوسکوپ مستقیم و غیر مستقیم 4 بیمار (6/7%) تغییرات رنگدانه ای در ناحیه ماکولا به صورت mild macular pigmentary stippling و 1 بیمار (1/7%) mild macular pigmentary mottling و یک بیمار (1/7%) تغییر در عصب بینایی به صورت Left optic nerve head pit داشتند. توزیع بیماران بر اساس یافته های چشمی در جدول 3 آورده شده است. همچنین در ارزیابی نوروفیزیولوژیک به صورت VEP هیچیک از بیماران یافته غیر طبیعی از نظر زمان تاخیر (latency) در ولتاژ نشان ندادند. مقدار دسفرال مصرفی در 22 بیمار (36/6%) بیشتر یا مساوی 40 mg/kg/night بود که از بین آنها 4 بیمار (6/7%) مشکلات چشمی داشتند. ارتباطی بین سن بیماران ($p=0/23$) و مدت مصرف دسفرال ($p=0/32$) با شیوع عوارض چشمی وجود نداشت. همچنین ارتباطی بین مقدار مصرف روزانه دسفرال ($p=0/15$) و فریتین سرم ($p=0/5$) با شیوع مشکلات چشمی وجود نداشت.

جدول 1: توزیع بیماران تالاسمیک برحسب عوامل مرتبط با عوارض چشمی بیمارستان بوعلی 1386

عوامل مرتبط با عوارض چشمی	انحراف معیار $\pm$ میانگین (دامنه تغییرات)
سن (سال)	$19 \pm 5/8$
مقدار فریتین	2973 ± 1713
مقدار مصرف دسفرال	$36 \pm 7/9$
مدت مصرف دسفرال	$12 \pm 3/4$
تکرار مصرف دسفرال	$5/4 \pm 0/6$

جدول 2: توزیع بیماران تالاسمیک برحسب عوارض بیماری بیمارستان بوعلی 1386

عوارض بیماری	تعداد (درصد)
هایپوپاراتیروئیدی	20 (33)
هایپوگنادیسم	21 (35)
هایپوتیروئیدی	2 (3/3)
بیماری قلبی	9 (15)
دیابت	6 (10)
سایر عوارض	2 (3/3)

جدول 3- توزیع بیماران تالاسمیک بر حسب یافته های چشمی بیمارستان بوعلی 1386

یافته های چشمی	حدت بینایی	سطح فریتین (g/Lit) <i>m</i>	تکرار مصرف دسفرال (N/week)	مقدار مصرف دسفرال (mg/kg/night)	مدت مصرف دسفرال (سال)	سن	جنس	ردیف
Inf post cortical cataract	10/10	10/10	1900	5	23	17	زن	1
	10/10	10/10	510	7	50	18	مرد	2
	10/10	10/10	3740	4	28	14	مرد	3
Cortical punctuate lens opacity	10/10	10/10	2500	5	38	13	زن	4
	10/10	10/10	5000	5	30	16	مرد	5
	10/10	10/10	3821	6	38	6	مرد	6
Mild macular pigmentary stippling	7/10	4/10	7530	6	40	19	زن	7
	10/10	10/10	1116	5	45	13	زن	8
	10/10	10/10	510	7	50	18	مرد	9
Mild macular pigmentary mottling	7/10	4/10	7530	6	40	19	زن	10
Optic nerve head pit	10/10	10/10	3209	5	38	12	مرد	11
Mild nuclear sclerosis	10/10	10/10	1116	5	45	13	زن	12

بحث و نتیجه گیری

این پژوهش نشان می دهد که استفاده از دسفرال در بیماران تالاسمی می تواند با عوارض چشمی همراه باشد که در بیماران ما مجموعاً 20% دچار عوارض چشمی بوده که این عوارض شامل مشکلات اپتومتری، inf post cortical، mild macular pigmentary stippling، cataract، mild macular pigmentary mottling، optic nerve head pit و mild nuclear sclerosis بوده است. گرچه ما هنوز به درستی نمی دانیم که این عوارض ایجاد شده ناشی از اثر مستقیم خود دسفرال می باشد و یا اتصال دارو به مس و روی و خارج کردن آنها از سلول های شبکه و یا تجمع آهن در چشم باعث این مشکلات می شود و یا عوارضی مانند دیابت در پیدایش آنها دخیلند.

این عوارض آنچنانکه در بعضی مطالعات مثل مطالعه انجام شده در شیراز توسط دکتر شهریاری گزارش شده است (74% در معاینات چشمی و 100% در ERG) (5) در مطالعه ما شیوع بالایی ندارد و با مطالعه 10 سال قبل دکتر نوروزپور (که 9% عوارض چشمی گزارش شده است) همخوانی دارد (6). در مورد سن، جنس و مدت مصرف دسفرال با عوارض چشمی ارتباط معنی داری وجود نداشت ($p = 0/7$) همچنین در مورد ارتباط سطح فریتین سرم و دسفرال نیز رابطه معنی داری یافت نشد ($p = 0/34$). 3 مورد از 12 بیماری که عوارض چشمی داشتند، سابقه دریافت قبلی دوز بالای دسفرال وریدی را داشتند، در پتانسیل برانگیخته بینایی (VEP)¹ در هیچ یک از بیماران تغییرات غیر طبیعی مشاهده نشد.

1. Visual Evoked Potentials

در مطالعه ای که توسط هایموویچی و همکاران در بوستون انجام شد 16 بیمار تحت درمان با دسفرال از نظر عوارض سمی این دارو روی شبکه مورد بررسی قرار گرفتند و عوارض غیر معمولی از رتینوپاتی، مضاف بر عوارضی که قبلاً کشف شده بود (نظیر درگیری های فوئوماکولار و پریفرال) ، گزارش شد (6). در مطالعه دیگری توسط دنرلین و همکاران در اولم، 17 بیمار 5 تا 25 ساله تحت درمان با دسفرال از نظر عوارض چشمی این دارو بررسی شدند. تغییرات نامطلوب بینایی در درصد نسبتاً زیادی از این بیماران گزارش شد و این عوارض وابسته به دوز شناخته شدند و با قطع مصرف دارو قابل بازگشت بودند (7). در مطالعه Wong و همکاران در فیلادلفیا، در نمونه های اتوپسی مبتلا به دژنراسیون ماکولا، سطوح بالای آهن در RPE گزارش شد (8). در مطالعه گارتاگانسی و همکاران در یونان 30 بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور با 30 نفر گروه شاهد مقایسه شده و contrast sensitivity به طرز معنی داری در بیماران تالاسمیک پایین تر گزارش شد. همچنین این افت عملکرد با سطوح فریتین، مدت زمان دریافت ترانسفیوژن و شلاتور ارتباط معنی داری داشت (9). در مطالعه فیبرگر و همکاران نیز که روی 110 بیمار مبتلا به سیکل سل و سیکل تالاسمی انجام شد، ضایعات متعدد شبکه در 63% از بیماران سیکل سل و 37% بیماران سیکل تالاسمی ، دیده شد (10). همچنین راهی و همکاران نیز ارتباط معنی داری بین سطوح بالای مصرف دسفرال و ابنورمالیتی های RPE و مامبران بרוخ پیدا نمودند (11). در مطالعات دیگری نیز اثرات عوارض تالاسمی، سطوح بالای آهن سرمی و سطوح بالای دسفرال روی بیماران در مقاطع زمانی متفاوت بررسی شد. چنانکه در مطالعه اسپرول و همکاران در اولم، یک پسر بچه 8 ساله تحت درمان با دسفرال طی یک مدت 3 ساله بررسی شد

و گزارش شد که بیمار فوق طی این مدت دچار افت تدریجی حدت بینایی شده و این عوارض به دسفرال نسبت داده شد (12). در مطالعه دیگری که توسط زواربرگ و همکاران در استراسبورگ روی 3 بیمار دریافت کننده دسفرال انجام شد تمامی این بیماران نیز دچار افت حدت بینایی تدریجی و mottling نزدیک ماکولا شده بودند (13). در این راستا، اسپوس و همکاران در یونان نیز در 2 بیمار مبتلا به تالاسمی اینترمدیا افت شدید عملکرد بینایی را گزارش نمودند که دارای نمایی شبیه به سودوگزانتوم الاستیکوم بودند (14). در مطالعه اعرابی و همکاران در نبراسکا روی یک بیمار دچار استخوانسازی خارج مغز استخوان، اثرات فشاری این استخوانسازی موجب اپتیک نوروپاتی فشاری و اثرات منفی روی قدرت بینایی شناخته شد (15). همچنین سورسینلی و همکاران در ایتالیا با انجام MRI در یک بیمار مبتلا به تالاسمی اینترمدیا که از کاهش قدرت بینایی شاکی بود ، تنگ شدن کانال اپتیک ثانویه به خونسازی خارج مغز استخوان را گزارش نمودند (16). در این راستا ایتی پونکول و همکاران در تایلند نیز طی یک case report مورد نادری از تحت فشار قرار گیری دوطرفه عصب اپتیک به دنبال خونسازی اکسترامدولاری در یک دختر 13 ساله تالاسمیک را گزارش نمودند (17).

از سوی دیگر شال و همکاران در هایفا، طی مطالعه ای روی عدسی های چشم گاو، احتمال نقش محافظتی دسفرال بر علیه کاتاراکت را مطرح نمودند (18). همینطور چن و همکاران در تایوان نیز طی یک پریود زمانی 2 ساله 30 بیمار وابسته به ترانسفیوژن را بررسی نمودند (19). در این مطالعه گزارش شد که دسفرال در مقادیر کمتر از 50 mg/kg/day برای چشم ها بی خطر است. همچنین در مطالعه باث و همکاران روی 84

بیمار دریافت کننده دسفرال نیز ، اثرات چشمی بسیار خفیف و نادر گزارش شد(20).

تفاوت بین مطالعه ما و مطالعات با نتایج مخالف می تواند ناشی از چند عامل باشد نخست آنکه جمعیت مورد مطالعه ما بیشتر از تمامی مطالعات قبلی می باشد. همچنین کمتر بودن پاره ای از عوارض چشمی بیماران ما را می توان به مراجعات و پیگیری های مکرر و کنترل شده تر بودن بیماران ما از لحاظ سطوح آهن و فریتین و دسفرال دریافتی نسبت داد.

مطالعه ما محدودیتهایی نیز داشته است نخست آنکه مطالعه ما در یک مرکز انجام گرفت و چنانچه به صورت چند مرکزی و با تعداد بیشتری نمونه انجام می گرفت، مسلماً نتایج دقیقتری به دست می داد گرچه مطالعات مخالف همگی روی تعداد بسیار محدودی نمونه انجام شده بودند. دوم آنکه مطالعه ما به صورت مقطعی بوده است و چنانچه بیماران را برای مدت زمان طولانی

تری مورد بررسی قرار می دادیم چه بسا عوارض جدیدتر و متنوع تری یافت می شد. مسلماً با استناد به یافته های فوق معاینات و پیگیری مستمر این بیماران از لحاظ عوارض چشمی و تنظیم دوز دسفرال ضروری به نظر می رسد. به هر صورت عوارض یافت شده در مطالعه ما می تواند ناشی از سمیت مستقیم دسفرال، توکسیسیتی آهن و اثرات دارو در اتصال به مس و روی و خارج کردن آنها از سلول های شبکه و یا از عوارض خونسازی خارج مغز استخوانی تالاسمی باشد. بنا بر این مطالعات بیشتر و متنوع تری در این زمینه توصیه می شود.

سپاسگذاری:

محققین لازم می دانند مراتب امتنان خود را از پرسنل محترم بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی سینای ساری و بیماران و والدین گرامی آنها ابراز نمایند.

References

1. Kasper D.L, Fauci A long DL ,Braun Wald E, Hauser S.L , Jameson J.L Harrison's principles of internal medicin .16th edition, M'grow hill medical publishing Division , United States ,2005 : 1 ;593-594, 598-600
2. Vinchinsky E. Thallasemia a review article, childrens hospital and research, center of Oakland, website: www.thalassemia.com
3. Goldman , Ausiello , Cecil Textbook of Internal medicine, , 22 th edition, 2004:1; 363-370
4. Shahriari HA, Ghasemzadeh F. Eshghi P, Ocular side effects of desferal in patients with β thalassemia . Bina j ophtalmol (Persian)1385;11(4) 519-523
5. Noruzpoor DK Kosarian M, Dehkharghani R. Evaluation for visual side effects in thalassemic patients in Boo Ali Sina hospital in Sari , 75-76 , thesis for MD degree. (Persian) 1376.
6. Haimovici R, D Amico DJ, Gragoudas ES, Sokol S. Deferoxamine Retinopathy Study Group. Ophthalmology J, 2002; 109(1):164-71
7. Dennerlin JA, Lang GE, Stahnke K, Kleihauer E, Lang GK; Ocular findings in desferal therapy, J ophthalmology, 1995 ;92(1) : 38-42.
8. Wong RW, Richa DC, Hahn P, Green WR, Dunaief JL; Iron toxicity as a potential factor in AMD. Retina j. 2007 ; 27(8) :997-1003
9. Gartaganis SP, Zoumbos N, Koliopoulos JX, Mela EK. Contrast sensitivity function in patients with beta –thalassemia major. Acta Ophtalmol Scand. 2000 ;78(5) :512-5.
10. Friberg TR, Young CM, Milner PF. Incidence of ocular abnormalities in patients with sickle hemoglobinopathies. Ann ophtalmol. 1986 ; 18(4) :150-3.
11. Rahi AH, Hungeford JL, Ahmed AI. Ocular toxicity of desferrioxamine : light microscopic histochemical and ultrastructural findings. Br J Ophtalmol . 1986 ; 70(5) :373-81.
12. Spraul CW, Schicketanz C, Lang GE. Ocular side effects of deferoxamine therapy in aplastic anemia with transfusion –induced hemochromatosis. Klin Montasbi Augenheilkd. 1996 ;209(1): 31-6.
13. Szwaberg J, Mack G, Flament J. Ocular toxicity of deferoxamine :description and analysis of three observations. J Fr Ophtalmol . 2002; 25(6) :609-14.
14. Aessopos A, Floudas CS, Kati M, Tsironi M, Giakoumi X, Livir Rallatos C,Makis D. Loss of vision associated with angioid streaks in beta thalassemia intermedia. Int J Hematol. 2008 ;87(1):35-8.
15. Aarabi B, Haghshenas M, Rakeii V. Visual failure caused by supracellar extramedullary hematopoiesis in beta thalassemia :case report. Neurosurgery. 1998; 42(4):922-5.
16. Sorcinelli R, Sitzia A, Figus A, Lai ME. Ocular findings in beta thalassemia. Metab Pediatr Syst Ophtalmol . 1990;13(1):32-5.

17. Ittipunkul N, Martin T, Siriwanasen R, Olanratanachai K, Rootman J. Extra medullary hematopoiesis causing bilateral optic atrophy in beta thalassemia . J Med Assoc Thai. 2007; 90(4):809-12.
18. Schaal S, Beiran I, Rozner H, Rubinstein I, Chevion M, Miller B, Dovrat A. Desferrioxamine and zinc-desferrioxamine reduce lens oxidative damage. Exp Eye Res. 2007; 84(3):561-8.
19. Chen SH, Liang DC, Lin HC, Cheng SY, Chen LJ, Liu HC. Auditory and visual toxicity during deferoxamine therapy in transfusion dependent patients. J Pediatr Hematol Oncol. 2005; 27(12):651-3.
20. Baath JS, Lam WC, Kirby M, Chun A. Deferoxamine related ocular toxicity : incidence and outcome in a pediatric population. Retina J. 2008 ; 28(6):894-9.