

## تحقیقی

## تعیین همبستگی هایپر تروفی بطن چپ در اکوکاردیوگرافی با یافته‌های کلیوی در بیماران مبتلا به فشار خون اولیه

دکتر احمدعلی شیرافکن<sup>۱</sup>، دکتر بهنوش مرتضوی مقدم<sup>۲</sup>، دکتر محمد موجرلو<sup>۳</sup>، دکتر زهرا رزقی\*<sup>۴</sup>، ناصر بهنام پور<sup>۵</sup>، دکتر محمد مهدی مطهری<sup>۶</sup>

۱- متخصص قلب و عروق، استادیار گروه قلب دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۲- استادیار گروه رادیولوژی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۳- فوق تخصص کلیه، استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۴- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بیمارستان فاطمه زهرا (س). ۵- کارشناس ارشد آمار حیاتی، عضو هیأت علمی گروه بهداشت دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۶- فلوشیپ شبکیه و لیزر، جراح و متخصص چشم، استادیار گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی گرگان.

## چکیده

**زمینه و هدف:** هایپر تروفی بطن چپ (LVH) عامل خطر مستقل برای مرگ و حوادث قلبی و عروقی می‌باشد. LVH و اختلال عملکرد کلیوی هر دو علایم آسیب به اندام‌های انتهایی می‌باشند. این مطالعه به منظور تعیین همبستگی هایپر تروفی بطن چپ در اکوکاردیوگرافی با یافته‌های کلیوی در بیماران مبتلا به فشارخون اولیه انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه توصیفی - تحلیلی ۱۰۲ بیمار مبتلا به پرفشاری خون اولیه بدون بیماری زمینه دیگر که در اکوکاردیوگرافی نیز هایپر تروفی مرکز بطن چپ اثبات شده بود، در مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۴ بررسی شدند. آزمایش تجزیه ادرار، BUN و کراتینین سرم، سونوگرافی کلیه‌ها و مجاری ادرار برای بیماران انجام شد. LVH براساس  $LVMI > 135 \text{ g/m}^2$  در مردان و  $LVMI > 110 \text{ g/m}^2$  در زنان تعریف شد. اختلال عملکرد کلیوی از طریق اندازه‌گیری سطح کراتینین سرم و ارزیابی پروتئینوری و یافته‌های سونوگرافی کلیه‌ها و مجاری ادراری بررسی شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی افراد  $60 \pm 8/8$  تعیین شد. ۵۹ نفر نوع خفیف، ۳۶ نفر نوع متوسط و ۷ نفر به نوع شدید LVH مبتلا بودند. انحراف معیار و میانگین کراتینین و BUN به ترتیب  $1/09 \pm 1/12$  و  $20/6 \pm 10/76$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر تعیین شد. این مطالعه نشان داد که با افزایش شدت LVH مقدار آسیب کلیوی افزایش یافته است. بین وجود اسکار در سونوگرافی و شدت LVH در اکوکاردیوگرافی رابطه معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که درصد بالایی از بیماران مبتلا به فشارخون اولیه به آسیب کلیوی مبتلا هستند و BUN، کراتینین و وجود اسکار در سونوگرافی می‌تواند مارکرهای مناسبی برای شناسایی آسیب اندام‌های انتهایی ناشی از فشارخون و میزان کنترل آن باشد.

**کلید واژه‌ها:** هایپر تروفی بطن چپ، BUN، کراتینین، فشارخون اولیه، سونوگرافی

\* نویسنده مسؤول: دکتر زهرا رزقی، پست الکترونیکی: [zahrarezghi60@yahoo.com](mailto:zahrarezghi60@yahoo.com)

نشانی: بابل، بیمارستان و مرکز نازلی فاطمه زهرا (س)، تلفن: ۲۲۷۴۸۸۱ (۰۱۱۱)، نمابر: ۲۲۷۴۸۸۰

وصول مقاله: ۸۵/۱۲/۱۳، اصلاح نهایی: ۸۷/۴/۱۹، پذیرش مقاله: ۸۷/۴/۲۵

## مقدمه

یافته‌های کلیوی در بیماران مبتلا به فشارخون اولیه انجام شد.

## روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی و به روش همبستگی بود. نمونه‌گیری با روش تصادفی ساده بدون جایگذاری از واجدین شرایط انجام شد. حجم نمونه برابر ۱۰۲ تعیین گردید.

تمامی مبتلایان به فشارخون اولیه با سن بالاتر از ۳۵ سال که به درمانگاه تخصصی قلب مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان در سال‌های ۱۳۸۴ لغایت ۱۳۸۴ مراجعه نموده بودند و بیماری زمینه‌ای دیگری نداشتند، وارد مطالعه شدند. در اکوکاردیوگرافی که توسط دستگاه (caris plus) ساخت کارخانه Esaote کشور ایتالیا و پروب الکتریکی ۳/۵-۲/۵ مگاهرتزی انجام شده بود، هایپرتروفی هم مرکز بطن چپ به اثبات رسیده بود. قد و وزن آنان (توسط ترازوی (Soehnle) اندازه‌گیری شد. شرح حال کامل از بیماران و خواندن نوار قلب آنان توسط پزشک متخصص قلب و عروق انجام شد.

بیماران برای انجام آزمایشات کلیوی (آزمایش نمونه ادرار تصادفی آلبومین و RBC)، BUN، کراتینین سرم و سونوگرافی کلیه‌ها و مجاری ادرار به منظور رد انسداد مجاری ادراری به عنوان علت افزایش BUN و کراتینین و همچنین بررسی اندازه کلیه و وجود یا عدم وجود اسکار کلیوی (توسط دستگاه سونوگرافی SDU-1200 X-plus, Shimatzu و پروب ۳/۵ مگاهرتزی convex) به درمانگاه‌های مربوطه ارجاع شدند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران با انفارکتوس میوکارد یا سکته مغزی طی ۶ ماه گذشته، نارسایی قلبی که اخیراً ایجاد شده باشد یا کسر جهشی کمتر از ۴۰ درصد، کراتینین سرم بالاتر از ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، وجود بیماری‌های هم‌زمان مانند دیابت قندی و نارسایی کلیوی (۷)، هم‌چوری که ناشی از دوران قاعدگی و وجود کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک در اکوکاردیوگرافی می‌شد.

کلیه داده‌ها در چک‌لیست از قبل طراحی شده ثبت گردید. داده‌های جمع‌آوری شده، پس از کدبندی وارد نرم افزار آماری SPSS-11.5 شد و با استفاده از رسم نمودار و جداول یک بعدی و دو بعدی و محاسبه شاخص‌های مرکزی و صدک‌ها توصیف شد و به کمک آماره و آزمون کای دو

پرفشاری خون اولیه که نسبت به نوع ثانویه شایع‌تر می‌باشد، در صورت عدم درمان اغلب به عوارض مرگبار منتهی می‌شود. شایع‌ترین علت مرگ در بیماران مبتلا به پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی است. سکته مغزی و نارسایی کلیوی به ویژه در بیماران مبتلا به رتیئوپاتی واضح شایع است (۱). فشارخون بالای درمان نشده طول عمر را به میزان ۱۰ تا ۲۰ سال کاهش می‌دهد. در حدود ۳۰ درصد از آنها به عوارض آترواسکلروتیک دچار خواهند شد و بیش از ۵۰ درصد از آنها به آسیب اندام‌های حیاتی (نظیر بزرگ شدن قلب، نارسایی احتقانی قلب، رتیئوپاتی، حوادث عروق مغزی و یا نارسایی کلیوی) مبتلا خواهند شد (۱). نشانگرهای اندازه‌گیری آسیب اندام‌های انتهایی مانند هایپرتروفی بطن چپ (LVH)، وجود پروتئین در ادرار و افزایش سطح کراتینین خون با افزایش موارد ناخوشی و مرگ و میر قلبی و عروقی مرتبط است (۲-۵)

اثرات قلبی نخستین واکنش قلب به بار اضافی تحمیل شده توسط فشار بالای سیستمیک و هایپرتروفی درون‌گرای بطن چپ است که با افزایش ضخامت دیواره بطن مشخص می‌شود. در نهایت کارکرد این حفره مختل شده و نشانه‌های نارسایی قلبی ظاهر می‌شوند. بزرگی قلب می‌تواند با گرافی قفسه‌سینه، الکتروکاردیوگرام و اکوکاردیوگرافی (حساس‌ترین و دقیق‌ترین روش تشخیصی هایپرتروفی بطن چپ) تشخیص داده شود (۶ و ۱).

اثرات کلیوی، پروتئینوری و خون‌ادراری میکروسکوپی به دلیل ضایعات گلومرولی روی می‌دهد و تقریباً ۱۰ درصد از موارد مرگ و میر ناشی از فشارخون بالا، تنها به دلیل ضایعات کلیوی است. تست‌های تشخیصی خون و ادرار می‌تواند در تشخیص اختلالات کلیوی در افراد با فشار خون بالا کمک کننده باشد. اندازه‌گیری کراتینین سرم در خون می‌تواند عملکرد کلیه‌ها را نشان دهد (۱).

هایپرتروفی بطن چپ یکی از نشانه‌های درگیری و آسیب اندام‌های انتهایی می‌باشد و در بیماران مبتلا به پرفشاری خون مزمن مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. این مطالعه به منظور تعیین همبستگی هایپرتروفی بطن چپ در اکوکاردیوگرافی با

در گروه مبتلا به LVH خفیف تعیین شد (جدول ۱).  
( $0.9 \pm 0.22 \text{ mg/dl}$ )

در مجموع ۲۳ نفر (۲۲/۵ درصد) از بیماران مبتلا به LVH پروتئینوری داشتند. رابطه معناداری بین پروتئینوری و شدت LVH دیده نشد (جدول ۲).

جدول ۲: توزیع فراوانی پروتئینوری

در درجات مختلف LVH در بیماران مبتلا به پرفشاری خون

درجه LVH	پروتئینوری مثبت تعداد (درصد)	پروتئینوری منفی تعداد (درصد)
خفیف	۱۱ (۱۸/۶)	۴۸ (۸۱/۴)
متوسط	۹ (۲۵)	۲۷ (۷۵)
شدید	۳ (۴۲/۹)	۴ (۵۷/۱)
جمع	۲۳ (۲۲/۵)	۷۹ (۷۷/۵)

جدول ۳: توزیع فراوانی هماچوری

در درجات مختلف LVH در بیماران مبتلا به پرفشاری خون

درجه LVH	هماچوری (+) تعداد (درصد)	هماچوری (+) تعداد (درصد)	هماچوری منفی تعداد (درصد)
خفیف	۳ (۵/۱)	۱ (۱/۷)	۵۵ (۹۳/۲)
متوسط	۳ (۸/۳)	۱ (۲/۸)	۳۲ (۸۸/۹)
شدید	۰ (۰)	۰ (۰)	۷ (۱۰۰)
جمع	۶ (۵/۹)	۲ (۲)	۹۴ (۹۲/۲)

جدول ۴: توزیع فراوانی وجود اسکار در سونوگرافی

در درجات مختلف LVH در بیماران مبتلا به پرفشاری خون

درجه LVH	اسکار دارد تعداد (درصد)	اسکار ندارد تعداد (درصد)
خفیف	۷ (۱۱/۹)	۵۲ (۸۸/۱)
متوسط	۲ (۵/۶)	۳۴ (۹۴/۴)
شدید	۳ (۴۲/۹)	۴ (۵۷/۱)
جمع	۱۲ (۱۱/۸)	۹۰ (۸۸/۲)

۸ نفر از بیماران مبتلا به LVH هماچوری داشتند. ۶ نفر (۵/۹ درصد) هماچوری +، ۲ نفر (۲ درصد) هماچوری + داشتند و ۹۴ نفر هماچوری نداشتند. رابطه معنی‌داری بین هماچوری و شدت LVH دیده نشد (جدول ۳).

تجزیه و تحلیل شد. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد تعیین شد. ( $\alpha=0.05$ )

### یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۲ بیمار مبتلا به هایپرتروفی بطن چپ بررسی شدند. میانگین سنی این افراد  $60 \pm 8/8$  سال بود. کمترین سن فرد مبتلا ۳۵ سال و بیشترین ۸۱ سال داشت. در بین افراد مبتلا ۴۳ نفر (۴۲/۲ درصد) مرد و ۵۹ نفر (۵۷/۸ درصد) زن بودند. نسبت مرد به زن ۰/۷ بود. ۵۹ نفر LVH نوع خفیف، ۳۶ نفر نوع متوسط و ۷ نفر نیز نوع شدید را در اکوکاردیوگرافی نشان دادند. بین یافته‌های سونوگرافی کلیه و مجاری ادراری و LVH در اکوکاردیوگرافی از نظر آماری ارتباط معنی‌داری یافت شد ( $P < 0.05$ ).

در بررسی رابطه بین LVH با مدت ابتلا به فشارخون میانگین این زمان در گروه خفیف ۸/۳۷ سال، در گروه متوسط ۱۰/۵ سال و در گروه شدید ۱۲/۷۱ سال بود. مشاهده شد که با افزایش مدت ابتلا به فشارخون، شدت هایپرتروفی بطن چپ در اکوکاردیوگرافی نیز افزوده می‌شود.

۶۰ نفر از بیماران سونوگرافی کلیه و مجاری ادراری طبیعی داشتند. ۳۹ نفر (۶۶/۱ درصد) در گروه خفیف، ۲۰ نفر (۵۵/۶ درصد) در گروه متوسط و ۱ نفر (۱۴/۳) در گروه شدید قرار گرفتند.

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار BUN و کراتینین

در درجات مختلف LVH در بیماران مبتلا به پرفشاری خون

درجه LVH	تعداد	انحراف معیار BUN (mg/dl)	انحراف معیار cr (mg/dl)
خفیف	۵۹	$18.7 \pm 7.23$	$0.9 \pm 0.22$
متوسط	۳۶	$21.8 \pm 10.33$	$1.2 \pm 1.61$
شدید	۷	$30.2 \pm 25.88$	$1.8 \pm 2.13$
جمع	۱۰۲	$20.6 \pm 10.76$	$1.09 \pm 1.12$

در بررسی رابطه بین LVH با یافته‌های آزمایشگاهی کلیوی بیماران مشاهده شد که با افزایش شدت LVH بر مقدار آسیب کلیوی نیز (اندازه‌گیری برحسب کراتینین) افزایش یافته است. بیشترین مقدار کراتینین  $(1/8 \pm 2/13 \text{ mg/dl})$  در گروه مبتلا به LVH شدید و کمترین مقدار کراتینین

کراتینین رابطه معکوسی با شیوع LVH در اکوکاردیوگرافی داشت (۲).

در مطالعه Cuspidi تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه از نظر میزان ترشح ادراری آلومین (۲۷/۷±۱۴/۴ mg/24h) در مقابل (۲۷/۷±۳mg/24h) و میکروآلبومینوری (۱۰/۱ درصد در مقابل ۸/۷ درصد) وجود نداشت (۷).

در مطالعه Cuspidi تفاوت آماری معنی داری در میکروآلبومینوری در دو گروه با LVMI و فشارخون مشابه که ضخامت سپتوم بین بطنی متفاوت داشتند، مشاهده نشد (۸). در مطالعه Pontremoli شیوع میکروآلبومینوری ۶/۷ درصد گزارش گردید و مشخص شد که میکروآلبومینوری با وجود آسیب اندام‌های هدف مثل اختلالات نوار قلب مرتبط می‌باشد و همچنین افزایش ترشح ادراری آلومین با خطر بالاتر حوادث قلبی - عروقی همراه است و یک عامل مهم پیش‌بینی کننده آسیب زودرس اندام‌های هدف می‌باشد (۹). این نتیجه با مطالعه ما هم‌خوانی نداشت.

در تحقیق Smilde, LVH در بیمارانی که با اختلال عملکرد کلیوی نسبت به آنهایی که عملکرد طبیعی داشتند، شایع‌تر بود (۰/۸ در مقابل ۰/۴) و نشان داده شد که اختلال عملکرد کلیوی با افزایش ۱/۴۷ برابری در خطر LVH مرتبط است. در ضمن هم کلیرانس کراتینی-نین و هم میکروآلبومینوری به طور غیروابسته‌ای با وجود LVH مرتبط هستند (۱۰).

در مطالعه Sato میزان ترشح ادراری آلومین به طور واضحی با هایپرتروفی بطن چپ مرتبط بود (۱۱). این یافته با مطالعه ما هم‌خوانی نداشت.

در مطالعه حاضر ۶۰ نفر (۵۸/۸ درصد) از بیماران سونوگرافی کلیه و مجاری ادراری طبیعی و ۴۲ نفر (۴۱/۲ درصد) سونوگرافی غیرطبیعی داشتند.

### نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که درصد بالایی از بیماران مبتلا به فشارخون اولیه به آسیب اندام‌های انتهایی مبتلا هستند. BUN و Cr سرم و وجود اسکار در سونوگرافی می‌توانند، مارکرهای مناسبی برای شناسایی آسیب‌های ناشی از فشارخون و میزان کنترل آن باشند.

از ۱۰۲ بیمار مبتلا به LVH، ۱۲ نفر (۱۱/۸ درصد) اسکار کلیوی را در سونوگرافی خود نشان دادند. بین وجود اسکار در سونوگرافی و شدت LVH در اکوکاردیوگرافی رابطه آماری معنی دار وجود داشت (P<۰/۰۵) (جدول ۴).

بین اندازه کلیه‌ها در سونوگرافی و درجات مختلف LVH در اکوکاردیوگرافی رابطه آماری معنی داری به دست نیامد.

### بحث

این مطالعه نشان داد که با افزایش مدت ابتلا به فشارخون، هایپرتروفی بطن چپ در اکوکاردیوگرافی شدت می‌یابد و همچنین با افزایش شدت LVH بر استفاده از شاخص BUN کراتینی-نین بر مقدار آسیب کلیوی افزوده می‌شود.

در مطالعه حاضر ۱۰۲ نفر بیمار مبتلا به هایپرتروفی بطن چپ ارزیابی شدند. میانگین فشارخون سیستولیک ۱۵۲/۳±۲۱/۴۶ میلی‌مترجیوه و میانگین فشارخون دیاستولیک ۸۸/۵±۱۰/۷۷ میلی‌مترجیوه بود. با افزایش شدت LVH در اکوکاردیوگرافی بر میزان فشارخون سیستولیک افزوده شد. میانگین مدت ابتلا به پرفشاری خون ۹/۴۲±۶/۲۵ سال بود. در بررسی رابطه بین LVH با مدت ابتلا به فشارخون میانگین این زمان در گروه خفیف ۸/۳۷ سال، در گروه متوسط ۱۰/۵ سال و در گروه شدید ۱۲/۷۱ سال بود. مشاهده می‌شود که با افزایش مدت ابتلا به فشارخون، بر شدت هایپرتروفی بطن چپ در اکوکاردیوگرافی نیز افزوده می‌شود.

میانگین کراتینی-نین سرم ۱/۰۹±۱/۱۲mg/dl و میانگین BUN ۲۰/۶±۱۰/۷۶ mg/dl بود و با افزایش شدت LVH بر مقدار آسیب کلیوی افزوده می‌شد (جدول ۱). از ۱۰۲ بیمار بررسی شده، ۲۳ نفر (۲۲/۵ درصد) پروتئینوری داشتند. در بیماران مبتلا به LVH رابطه معناداری بین پروتئینوری و شدت LVH دیده نشد که احتمالاً به خاطر ضعف مطالعه ما در جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته می‌باشد (جدول ۲). در مجموع ۸ نفر از بیماران مورد مطالعه، هماچوری داشتند. ۶ نفر (۵۹/۹ درصد) هماچورری + و ۲ نفر (۲ درصد) هماچورری +۲ داشتند. همبستگی معناداری بین شدت LVH و هماچورری در بیماران مورد مطالعه یافت نشد (جدول ۳).

در مطالعه Leoncini و همکارانش در سال ۲۰۰۴ متوسط کلیرانس کراتینین حدود ۸۳±۲۱/۲ بود، همچنین کلیرانس

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه برای اخذ مدرک دکترای عمومی پزشکی دکتر زهرا رزقی بود. بدین وسیله از خانم‌ها حلوی و حسینی، آقای دکتر عزت‌الله قائمی، کارکنان محترم آزمایشگاه دانش، خانم نوری (مسئول محترم کلینیک

رادیولوژی مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر)، آقای دکتر سیامک رجایی و همچنین از جناب آقای دکتر عباسعلی کشتکار معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان که در این تحقیق ما را یاری رساندند، سپاسگزاری می‌گردد.

## References

- 1) Naomi DL, Fisher G, Williams H. Hypertensive vascular disease. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup>. United States. McGraw-Hill. 2005; pp: 1463-1481.
- 2) Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90(4):1786-93.
- 3) Mogensen CE, Hansen KW, Sommer S, Klebe J, Christensen CK, Marshall S, Schmitz A, et al. Microalbuminuria: studies in diabetes, essential hypertension, and renal diseases as compared with the background population. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1991;20:191-228.
- 4) Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet*. 1989; 1(8647):1103-6.
- 5) Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension*. 1989; 13(5 Suppl):180-93.
- 6) Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation*. 1981;63(6):1391-8.
- 7) Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, et al. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens*. 2004; 22(11): 2095-102.
- 8) Cuspidi C, Macca G, Michev I, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Valerio C, Sala C, Magrini F, Zanchetti A. Left ventricular concentric remodelling and extracardiac target organ damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002; 16(6):385-90.
- 9) Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirotta A, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. *Hypertension*. 1997;30(5):1135-43.
- 10) Smilde TD, Asselbergs FW, Hillege HL, Voors AA, Kors JA, Gansevoort RT, et al. Mild renal dysfunction is associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens*. 2005;18(3):342-7.
- 11) Sato A, Tarnow L, Nielsen FS, Knudsen E, Parving HH. Left ventricular hypertrophy in normoalbuminuric type 2 diabetic patients not taking antihypertensive treatment. *QJM*. 2005; 98(12):879-84.