Six Minute Walk Distance in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında 6 Dakika Yürüme Mesafesi

Aziz Gümüş[1], Servet Kayhan[1], Halit Çınarka[1], Asiye Yavuz[1], Süleyman Yüce[2]
[1]Göğüs Hastalıkları Bölümü, [2]İç Hastalıkları Bölümü, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Rize, Türkiye

Özet

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), fonksiyonel kapasitede kısıtlanma ve egzersiz intoleransı ile karakterize progresif bir hastalıktır. 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) KOAH'da fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde kullanılan pratik ve güvenli bir yöntemdir. Çalışmadaki amacımız stabil KOAH'da 6DYM'ni etkileyen faktörlerin ortaya çıkarılmasıdır. Gereç ve Yöntem: Eylül 2012- Mart 2013 tarihleri arasında göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran stabil dönem KOAH'lılar çalışmaya alındı. Hastalar Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)'a göre evrelendirildi. Tüm olgulara 6DYM testi, arter kan gazı ölçümleri ve solunum fonksiyon testleri yapıldı. Bulgular: Çalışmaya 4'ü kadın 150'si erkek toplam 154 hasta alındı. Yaş ortalaması 61.6 (35-85) olarak belirlendi. Hastalar hafif-orta ve ağır-çok ağır olmak üzere iki gruba ayrıldılar. 6DYM hafif-orta grupta, ağır-çok ağır gruba göre 41 metre daha fazla ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Altı dakika yürüme mesafesini etkileyen faktörler korelasyon analizi ile gösterildi. Yaş ve parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) ile negatif (sırasıyla p<0.001 ve p=0.001), solunum fonksiyon parametreleri, parsiyel atreriyel oksijen basıncı (PaO_2) (p<0.001) ve oksijen satürasyonu (p<0.001) ile pozitif ilişki gösterildi. Tartışma: Yaş, solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı parametreleri 6DYM' ni etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; 6 Dakika Yürüme Mesafesi

Abstract

Aim: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive disease characterized by restriction of functional capacity and exercise intolerance. 6-minute walk distance (6MWD) is a quick and safe method used to evaluate the functional capacity in COPD. The aim of this study was to reveal the factors affecting 6MWD in stable COPD. Material and Method: Patients with COPD applied to chest diseases outpatient clinic between September 2012 - March 2013 who were in stable stage were included in the study. They were staged according to Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). 6MWD test, arterial blood gas measurements and pulmonary function tests were performed for all subjects. Results: A total of 154 patients were enrolled in the study 150 of them were males and 4 were females. The mean age was 61.6 (35-85) years. Patients were divided into two subgroups mild-moderate group and severe-very severe group. 6MWD test of mild-moderate group was 41 meters more than severe-very severe group. The difference was statistically significant (p= 0.001). Correlation analysis was performed to reveal the factors affecting 6MWD test. It was negatively correlated with age and arterial partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$) (respectively p<0.001, p= 0.001) and was significantly positive correlated with pulmonary function parameters, arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) (p<0.001) and oxygen saturation (p <0.001). Discussion: Age, pulmonary function test and arterial blood gas parameters affect 6MWD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 6 Minute Walk Distance

DOI: 10.4328/JCAM.2000 Received: 31.07.2013 Accepted: 17.08.2013 Printed: 01.05.2015 J Clin Anal Med 2015;6(3): 297-300
Corresponding Author: Aziz Gümüş, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Rize, Türkiye.
T. :+904642130491 F.: +904642170364 E-Mail: azizgumus@gmail.com

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı progresif ekspiratuvar akım hızında sınırlanma, gaz değişiminde anormallik, statik ve dinamik hiperinflasyon ile karakterize bir hastalıktır [1]. İlave olarak periferik kas gücü kaybı gibi sistemik etkileri egzersis intoleransına, dispneye ve fonsiyonel durumda sınırlanmaya neden olur.

Altı dakika yürüme mesafesi testi KOAH [2-3], interstisyel akciğer hastalığı [4] ve diğer solunumsal hastalıklarda fonksiyonel egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Test pratik, basit, ucuz ve güvenlidir. KOAH hastalarının fonksiyonel durumlarının değerlendirilmesinde önemi zamanla artmaktadır. Günlük fonksiyonel egzersiz düzeylerini oldukça iyi yansıtmaktadır. Egzersiz sırasında etkilenen solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, periferik dolaşım, kan ve nöromusküler sistem hakkında geniş bilgiler verir [5]. Ayrıca KOAH için uygulanan farmakolojik ve non farmakolojik tedavilerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Altı dakika yürüme mesafesi KOAH hastalarında dispne ve hava yolu obstrüksiyonuyla iyi koreledir [6]. Mortaliteyi etkileyen prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir [7]. 6DYM submaksimal bir egzersiz testi olmakla birlikte maksimal kardiyopulmoner egzersiz testleri ile iyi koleresyon göstermektedir [8].

Bu çalışmadaki amacımız, KOAH' da fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde önemi gittikçe artan 6DYM testini etkileyen faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Hastalar: Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kurul onayı ve hastaların imzalı bilgilendirilmiş gönüllü onamları alındı. Eylül 2012- Mart 2013 tarihleri arasında göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran stabil dönemde 166 KOAH'lı hasta çalışmaya alındı Anamnez, 10 paket-yıldan fazla sigara içme öyküsü, fizik muayene, akciğer röntgenogramı ve solunum fonksiyon testleri ile KOAH tanısı konuldu. 12 hasta 6 dakika yürüme testini tamamlayamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Testi tamamlayamayan 12 hasta testi tamamlayanlara göre daha yaşlı (yaş ort.= 68.7) ve daha ileri evre hastalığa (1 orta, 4 ağır ve 7 çok ağır KOAH) sahipti. Kalan 154 olgu Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) (9) klavuzuna göre solunum fonksiyon testi sonuçları dikkate alınarak sınıflandırıldı. Modified Medical Research Council (MMRC) ve atak sayısı sınıflamada kullanılmadı. 10 hafif evre (beklenen FEV1% ≥%80, FEV1/FVC<%70); 61 orta evre (beklenen FEV1%: % 50-79), 66 ağır evre (beklenen FEV1 %: %30-49) ve 17 çok ağır evre (beklenen FEV1%<%30).

Dışlama Kriterleri: Polikliniğe başvuru sırasında akut alevlenme klinik özellikleri gösteren, 2 hafta içinde oral yada intravenöz glukokortikoid kullanan, 1 ay içinde KOAH akut alevlenme nedeni ile hastanede yatan, kanser, karaciğer sirozu, gebelik, diyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezliği, nöromusküler hastalık, dekompanse kalp yetmezliği ve yürümeyi engelleyeci kas iskelet sistemi hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Solunum fonksiyon testlerini yapamayan ve 6 dakika yürüme mesafesi testini tamamlayamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışma Dizaynı: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara hemogram, biyokimyasal inceleme (Üre, kreatinin, CRP ve TSH), arter kan gazı, 6DYM testi ve solunum fonksiyon testleri yapıldı.

Ölçümler

1-SFT Ölçümü: Akciğer volümleri ölçümü (FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 ve PEF) kliniğimiz solunum labaratuvarında Flowhandy ZAN 100 USB pulmonary spirometer (nSpire Health, Inc, GERMANY) kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler hastaya 4 puff (400 mcg) salbutamol inhalasyonundan 20 dakika sonra yapıldı. Hasta dik oturur pozisyondayken en az üç ölçüm yaptırıldı. En yüksek değer, test sonucu olarak kabul edildi. Sonuçlar hastaların yaş grubuna uygun referans değerleri kullanılarak demografik bilgileri doğrultusunda bilgisayar yardımı ile hesaplandı.

2- Arter kan gazları: Arter kan gazı analizleri, kan gazı analizatörü (Rapid Lab 248/348 Systems, siemens AG healthcare, Germany) ile oda havasında 15 dakika istirahat sonrasında, oturur pozisyonda heparinle yıkanmış 2 cc'lik injektörle hastaların radial arterinden alınarak yapıldı.

3- 6 dakika yürüme mesafesi testi: 2002 ATS Konsensusuna göre [7] göğüs hastalıkları servisinin 30 metre uzunluğundaki koridorunda, 3 yılını tamamlamış asistan doktor eşliğinde yapıldı. Altı dakika boyunca hastaların kendi yürüme tempolarında olabildiğince hızlı yürümeleri istendi. Nefes darlığının artması durumunda hastanın yavaşlamasına veya durmasına izin verildi. 6 dakika sürede metre cinsinden ne kadar yürüdüğü kaydedildi. Yürüme öncesi oksijen satürasyonu ve yürüme esnasında oluşan en düşük oksijen satürasyonu belirlendi. Bu ölçümler pulse oksimetre cihazı (Choicemed MD300C12, South Korea) ile yapıldı. Ayrıca test öncesi ve sonrası kan basıncı ve nabız ölçümleri yapıldı.

İstatistiksel Yöntemler

İstatiksel değerlendirmeler SPSS programı (SPSS version 16; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± SD, kategorik değişkenler ise % olarak verildi. Oranların karşılaştırılmasında ki-kare yöntemi uygulandı. Ortalamaların karşılaştırılmasında parametrik değişkenlerde Student t testi ve ANOVA, nonparametrik değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi uygulandı. Parametrik değişkenler arasındaki korelasyon Pearson's ile nonparametrik değişkenlerde ise Spearman's korelasyon analizi ile incelendi. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması 61.6 (35-85) olan 4'ü kadın 150'si erkek olmak üzere toplam 154 hasta alındı. GOLD'a göre 10 evre I, 61 evre II, 65 evre III ve 16 evre IV olarak 4 gruba ayrıldı. Hafif ve çok ağır evre KOAH az sayıda olduğu için hafif ile orta ve ağır ile çok ağır gruplar birleştirilerek iki grup oluşturuldu. İki grubun demografik özellikleri ve diğer parametrelerinin karşılaştırılması tablo 1. de görülmektedir. Hafif-orta grubun yaş ortalaması ağır-çok ağır gruba göre daha düşüktü (p<0.001). Hafif-orta grupta 6DYM ortalaması 418 metre iken, ağır-çok ağır grupta 369 metre olarak bulundu. 2 grup arasındaki fark 41 metre olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Her iki grup arasında yaş ortalamalarının farklı olmasından dolayı ünivariate covaryans analizi yöntemi ile yaşın etkisi arındırıldı. Analiz sonucunda her iki grup arasında 6DYM farklılığının anlamlı olarak devam ettiği görüldü (p=0.033). Hafif-orta grupta, ağır-çok ağır gruba göre pH, PaO2 ve SaO2 daha yüksek, PaCO2 daha düşük bulundu (sırasıyla p=0.045, p<0.001,p<0.001,

Tablo1. Hafif ve orta KOAH ile ağır ve çok ağır KOAH hastalarının karşılaştırılması

	Hafif ve Orta KOAH (FEV1predikte % ≥%50) (n:71)	Ağır ve Çok Ağır KOAH FEV1 predikte %<%50 (n:83)	p:
Yaş (yıl)	58±10	64±9	<0.001
Cinsiyet (E/K)	68/3	82/1	0.335
6DYM(metre)	418±77	369±93	0.001
6DYM(<350m/≥350m)	11/60	25/58	0.033
VKI (kg/m²)	26.1±5.2	25.7±4.6	0.565
Sigara (paket-yıl)	33±12	39±12	0.004
Sistolik KB (mmHg)	127±19	132±21	0.141
Diastolik KB (mmHg)	81±11	81±12	0.948
PH	7.411±0.043	7.398±0.038	0.045
PaO2(mmHg)	77±9	67±10	<0.001
PaCO2(mmHg)	38±5	41±5	0.015
sO2%	96,2±1.9	92.9±4.3	<0.001
Post B2-Agonist FEV1%	66±11	37±9	<0.001
Post B2-Agonist FVC%	86±13	54±13	<0.001
FEV1/ FVC	62±5	53±8	<0.001
PostB2-AgonistFEF25-75%	35±9	19±7	<0.001
Post B2-Agonist PEF%	52±17	33±13	<0.001
En Yüksek sO2%	97.2±1.7	94.9±4.2	<0.001
En Düşük sO2%	94.5±4.1	90.1±6.9	<0.001
Hb(gr/dl)	14.5±1.2	14.7±1.3	0.368
RDW (%)	13.0±1.6	13.5±2.1	0.179
TSH (IU/ml)	1.30±0.93	1.59±1.75	0.280
CRP(mg/dl)	0.45±0.47	0.51±0.21	0.315
Kreatinin(mg/dl)	0.92±0.27	0.85±0.08	0.075

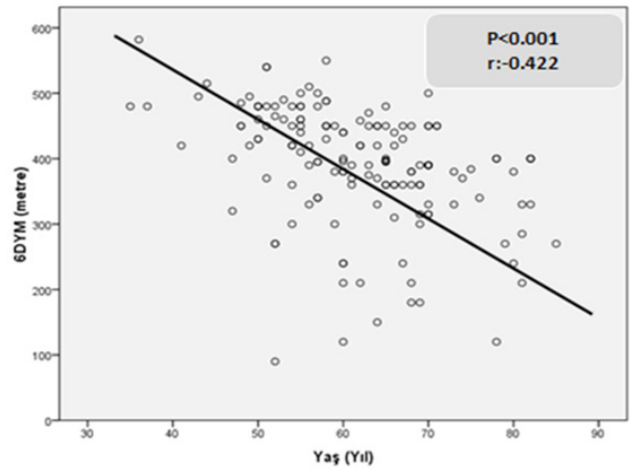
p=0.015). Her iki grup arasında hemogram ve biyokimyasal parametreler açısından farklılık yoktu.

Hafif-orta grupta 60 hasta 350 metre ve daha fazla yürürken 11 hasta 350 metrenin altında yürüdü. Ağır-çok ağır grupta 58 hasta 350 metreden fazla yürüdü. 25 hasta 350 metre sınırını aşamadı. Aradaki fark anlamlıydı (p=0.033). Hastalar 350 metreden daha az ve daha çok yürüyenler olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun karşılaştırılması tablo 2. de görülmektedir.

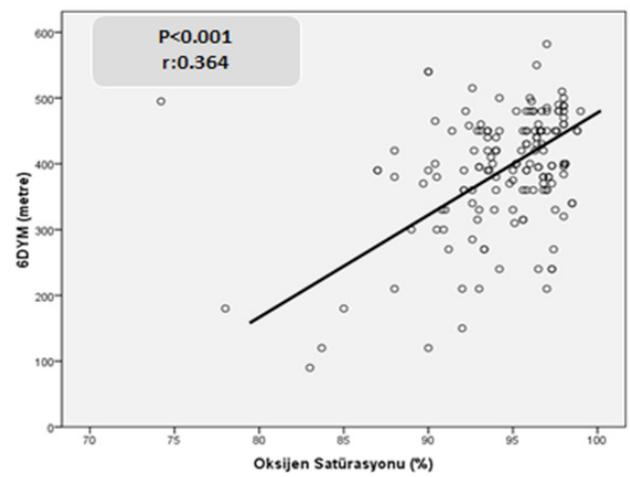
Tablo 2. 350 metre yürüme mesafesine göre oluşturulan grupların karşılaştırılması

	6DYM <350 m (n:36)	6DYM ≥ 350 m (n:118)	p:
Yaş	67±10	60±9	0.01
VKİ	26.8±6.4	25.6±4.3	0.285
Beklenen FEV1%	41±17	53±17	<0.001
Beklenen FVC%	56±19	72±19	<0.001
Beklenen FEF25-75%	21±11	28±11	0.002
Beklenen PEF%	38±14	43±18	0.138
pH	7.40±0.03	7.42±0.06	0.098
PaO2	65±10	73±10	<0.001
PaCO2	42±6	39±5	0.022
SO2	92.6±4.7	94.9±3.3	0.001

6DYM testini etkileyen değişkenleri tesbit etmek için pearson's ve spearman's korelasyon analizleri yapıldı. Altı dakika yürüme mesafesi ile yaş ve PaCO2 arasında negatif bir korelasyon tesbit edildi (sırasıyla p<0.001, p=0.001). VKİ ve arter kan gazı pH ile 6DYM arasında ilişki bulunamadı. Solunum testi parametreleri olan FEV1%, FVC%, FEF25-75% ve PEF% ile 6DYM arasında oldukça belirgin pozitif bir ilişki gösterildi (p<0.001). Ayrıca 6DYM ile PaO2 ve SaO2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edildi. Tablo 3.de 6DYM'ni etkileyen faktörler görülmektedir. Yaş tüm faktörler içinde 6DYM etkileyen en önemli değişkendir. Grafik 1.de bu ilişki görülmektedir. Kan gazı parametrelerinden oksijen satürasyonu ile 6DYM arasındaki pozitif korelasyon grafik 2.de görülmektedir.



Grafik 1. Yaş ile 6DYM arasındaki negatif korelasyon



Grafik 2. Oksijen satürasyonu ile 6DYM arasındaki pozitif korelasyon

Tartışma

Çalışmamızda stabil KOAH hastalarında 6DYM'ni etkileyen bir çok faktör olduğunu gösterdik. Yaş en önemli faktör olarak öne çıkmaktadır. Bu beklenen bir durumdur. Yakın bir zamanda Torres JP. ve ark.[10] yaptıkları çalışmada yaş, FEV1%, VKİ ve sigara içme durumlarının 6DYM testini etkilediği göstermişlerdir.

Tablo 3. 6DYM ile yaş, VKİ ve solunumsal parametrelerin ilişkisi

	Yaş	VKİ	FEV1 %	FVC%	FEF25-75 %	PEF %	pH	pO2	pCO2	sO2
6DYM	r:-0.422	r:-0.055	r: 0.397	r: 0.418	r: 0.370	r: 0.236	r: 0.040	r: 0.331	r:-0.267	r: 0.364
	p<0.001	p:0.502	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p:0.003	p: 0.625	p<0.001	p:0.001	p<0.001

VKİ bizim çalışmamızda etkisiz bir faktör olarak bulundu. Solunum parametreleri ile 6DYM arasında belirgin pozitif bir ilişkiyi gösterdik. Ayrıca 6DYM testinde hafif-orta KOAH grubunda, ağır-çok ağır gruba göre ortalama 41 metre daha fazla mesafe katettiklerini gösterdik. Casanova C. ve ark. [11] sağlıklı kişilerde yaptıkları çalışmada yaş arttıkça 6DYM'de azalma olduğu gösterdiler. Yaş arttıkca 6DYM azalma gerek sağlıklı kişilerde gerekse KOAH hastalarında açık bir şekilde görülmektedir. Teixeira PJ ve ark.[12] 6DYM ile karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve SaO2 ile pozitif, borg skalası ile negatif ilişkiyi göstermişler. Ancak 6DYM ile hava yolu obstrüksiyonu parametreleri olan FEV1, FVC, total akciğer kapasitesi (TLC) ve rezidüel volüm (RV) arasında korelasyon tesbit edilmemiş. Biz çalışmamızda TLC ve RV ölçümleri yapmadık. FEV1, FVC, FEF25-75 ve PEF ile 6DYM arasında anlamlı pozitif ilişkiyi gösterdik.

Yapılan birçok çalışmada 6DYM testinde kötü prognoz için 350 metre eşik değer olarak kabul edilmektedir [10,13-14]. Spruit MA ve ark.[13] düşük 6DYM (<350m) ile ileri yaş, yüksek VKİ, düşük FEV1 ve ileri KOAH evresi ile ilişkili olduğunu göstermişler. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Farklı olarak bizim çalışmamızda VKİ her iki grupta benzerdi.

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı çalışmaya katılan kadın sayısının oldukça az olmasıydı. Bu planlanan bir durum değildi. Çalışma kriterlerine uyan tüm hastalar çalışmaya alındı. Bu durum büyük ölçüde toplumumuzdaki erkek ağırlıklı KOAH varlığının bir yansımasıydı. Çalışmamızın diğer bir sınırlılığı ise çalışmaya katılan hasta sayısının az olmasıydı. Gerek ülkemizde gerekse dünyada KOAH yüksek oranda görülmektedir. Bu açıdan 154 hastadan oluşan bir çalışma grubuyla bu kadar büyük bir popülasyonu temsil etmek mümkün değildir. Yine de bu konuya belirli ölçüde katkı sağladığımızı söyleyebiliriz. Daha büyük çaplı ve prospektif çalışmalarla KOAH ve 6DYM testi arasındaki ilişkiyi araştırmak gerekecektir.

Sonuç olarak 6DYM stabil KOAH'da fonksiyonel kapasiteyi göstermede önemli bir yöntemdir. Spirometri parametreleri ve arter kan gazı değerleri ile anlamlı korelasyon göstermektedir. KOAH'ın klinik takiplerinde spirometri ile birlikte rutin bir inceleme yöntemi olarak kullanılması düşünülmelidir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Fabbri L, Caramori G, Beghe B, Papi A, Ciaccia A. Chronic obstructive pulmonary disease international guidelines. Curr Opin Pulm Med 1998;4(2):76-84.
2. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350(10):1005-12.
3. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. Eur Respir J 2004;23(1):28-33.
4. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(10):1150-7.
5. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(1):111-7.
6. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V et al. Inspiratory total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(6):591-7.
7. Takigawa N, Tada A, Soda R, Date H, Yamashita M, Endo S et al. Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients. Respir Med 2007;01(3):561-7.
8. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. Chest 1995;108(2):452-9.
9. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. Am Rev Respir Crit Care Med 1995;152(2):77–120.
10. Torres JP, Casanova C, Cote CG, López MV, Díaz O, María Marin J et al. Six-minute walking distance in women with COPD. COPD 2011;8(4):300-5.
11. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP et al. Six Minute Walk Distance Project (ALAT). The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. Eur Respir J 2011;37(1):150-6.
12. Teixeira PJ, Costa CC, Berton DC, Versa G, Bertoletti O, Canterle DB. Six-minute walk work is not correlated to the degree of airflow obstruction in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Rev Port Pneumol 2006;12(3):241-54.
13. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, Calverley PM, Pinto-Plata V et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. Respir Med 2010;104(6):849-57.
14. Cote CG, Casanova C, Marín JM, Lopez MV, Pinto-Plata V, de Oca MM et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. Eur Respir J 2008;31(3):571-8.