

# Dvadeset godina rada Poliklinike za hemodijalizu Interdial Opatija

## Twenty years of the Polyclinic for Hemodialysis Interdial Opatija

Kristina Miočić\*, Romina Piutti Sterija

Poliklinika za hemodijalizu  
Interdial Opatija

Prispjelo: 24. 7. 2010.

Prihvaćeno: 2. 10. 2010.

Adresa za dopisivanje:

\*Kristina Miočić, dr. med.,

Poliklinika za hemodijalizu Interdial

Ivana Matetića Ronjgova 6, 51 410 Opatija

e-mail: interdial@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

**Sažetak. Cilj:** Prikaz neprekidnog dvadesetogodišnjeg rada Poliklinike za hemodijalizu Interdial od 1990. do 2010. godine. **Metode:** Retrospektivna analiza podataka iz postojeće medicinske dokumentacije. Sveukupno je obrađeno 114 bolesnika od početka rada Poliklinike (1990.) do danas. U analizu nisu ušli podaci iz turističkih dijaliza. **Rezultati:** Prvih 10 g. rada broj stalnih bolesnika nije prelazio 23. Najmanje stalnih bolesnika bilo je 1990. i to samo 1, dok je 1998. broj bolesnika dosegao 23. Trend porasta broja bolesnika nastavio se i u drugih 10 g. rada. Najveći mogući broj stalnih bolesnika bio je 2009. g., a iznosio je 47 bolesnika. Danas poliklinika ima 44 stalna bolesnika. Prosječna dob bolesnika u analiziranom razdoblju od 1990. do 2009. bila je 60,74 g., u razdoblju od 1990. do 2000. g. bila je 51,52 g., a od 2000. do 2009. 62,72 g. Terapija lijekovima za stimulaciju eritropoeze (LSE) nije bila redovita sve do 2000., kada su u Hrvatskoj prvi put donesene smjernice za liječenje anemije dijaliziranih bolesnika, što se također odmah primijenilo i u Poliklinici Interdial. Prvih 10 godina rada glomerulonefritisi i pijelonefritisi bili su primarni uzrok bubrežnog zatajenja. Danas su to šećerna bolest i krvotilne promjene, što možemo povezati sa sve većim brojem starijeg stanovništva. **Zaključak:** Postoji trend povećanja broja bolesnika koji obavljaju dijalizu. Vodeći uzrok bubrežnog zatajenja danas je šećerna bolest. Prosječna dob bolesnika na dijalizi sve je viša, a razvojem medicine i tehnologije raste i kvaliteta života bolesnika na dijalizi.

**Ključne riječi:** adekvatnost dijalize, bubrežna anemija, hemodijaliza, uzroci kronične bubrežne bolesti, životna dob

**Abstract. Aim:** The presentation of twenty years of uninterrupted work of the Polyclinic for hemodialysis "Interdial" from 1990 to 2010. **Methods:** A retrospective analysis of data from existing medical records. **Results:** A total of 114 patients treated since the beginning of Polyclinic (1990) until today. The analysis did not revealed data from guest patients treated in holiday dialysis. The first 10 years of continuous work the number of patients did not exceed 23. The upward trend in the number of patients continued in the last 10 years of work. The maximum number of regular patients was of 47 in 2009. Today, Polyclinic has 44 permanent patients. The average age of patients in the analyzed period was 60,74 years. In the period from 1990 to 2000 year was 51,52 years and from 2000 until 2009 it was 62,72 years. The treatment of renal anemia with erythropoiesis stimulating agents (ESA) was not a regular until 2000 when the first issued guidelines for treating anemia in dialysis patients were published in Croatia and immediately applied in the Polyclinic. In the first 10 years, glomerulonephritis and pyelonephritis were the leading cause of end-stage renal failure (ESRD), but today, diabetes and vascular kidney diseases are predominant and it is associated with a growing number of elderly people. **Conclusion:** There is a trend of increasing number of patients treated with hemodialysis. The leading cause of ESRD today is diabetes. The average age of patients on dialysis is increasing and the development of medicine and technology is growing resulting with the better quality of life of patients on dialysis.

**Key words:** age of life, causes of end-stage renal disease, dialysis adequacy, hemodialysis, renal anemia

## UVOD

Od otkrića fizikalnih svojstava difuzije i osmoze sredinom 19. stoljeća, pa sve do četrdesetih godina 20. stoljeća, provođena su ispitivanja na pokusnim životinjama. Tijekom Drugog svjetskog rata Wilhelm Kolff<sup>1</sup> je u Nizozemskoj konstruirao aparat za hemodijalizu i primijenio ga u liječenju bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. U Seattleu (SAD) 1962. godine osnovan je prvi centar za kroničnu dijalizu, a četiri godine poslije Cimino i Brescia<sup>2</sup> opisali su potkožni spoj arterije i vene kao trajni pristup krvotoku bolesnika, što je jedan od najvećih napredaka u kroničnoj hemodijalizi<sup>3</sup>. Prva dijaliza u Hrvatskoj učinjena je 1962. godine u bolnici "Dr. Zdravko Kučić" na Sušaku<sup>4</sup>. Bila je to tzv. jednokratna ili akutna dijaliza kod bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Tek se 1966. godine počinju dijalizom liječiti bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću, također najprije na Sušaku. Na prostorima Hrvatske u tadašnjoj državi dijaliza je postojala samo u Zagrebu i Rijeci. Zbog sve većeg broja bolesnika iz svih regija Hrvatske počeli su se otvarati i centri i u drugim gradovima.

U Hrvatskoj je prva peritonejska dijaliza u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega učinjena u Zagrebu 1948. godine, a 1983. godine počeo je program kontinuirane peritonejske dijalize. Prva uspješna transplantacija bubrega učinjena je 1950. godine, a u Hrvatskoj 1971. godine u Rijeci. Poliklinika za hemodijalizu Interdial započela je s radom 1990. g., najprije kao centar za turističku dijalizu, a kasnije kao centar gdje su se provodile redovite hemodijalize ovisno o potrebama lokalnog zdravstva. Osnivač centra bilo je Društvo osoba liječenih dijalizom i transplantacijom Rijeka (UDIT) koje je iza sebe već tada imalo više od 10 g. djelovanja na području bivše države. Tijekom ratnih godina poliklinika je primila i radila s izbjeglicama iz cijele Hrvatske.

Do danas poliklinika radi bez prekida i broji 44 stalna bolesnika, 2 liječnika, 6 medicinskih sestara i 5 zaposlenih na ostalim radnim mjestima. Cilj ovog rada je prikazati 20-godišnji rad Poliklinike za hemodijalizu Interdial Opatija.

## ISPITANICI I METODE

U razdoblju od 1990. g. do 2009. g. obrađeno je 114 stalnih bolesnika Poliklinike za hemodijalizu

Interdial čiji su nam podaci bili dostupni. U obradu nisu ušli bolesnici koji su obavljali turističke dijalize.

Analizirani su: dob i spol bolesnika, osnovna bubrežna bolest, trajanje i ishod liječenja hemodijalizom (transplantacija, promjena mjesta obavljanja dijalize), pridružene bolesti. Podaci su dobiveni uvidom u medicinske kartone ispitanika. Također su analizirane promjene tzv. "suhe težine" koja se određivala rendgenskom snimkom grudnih organa. Određivanjem kardiorakalnog

Od učinjene prve dijalize u Nizozemskoj do danas prošlo je više od 60 godina. Na prostorima današnje Hrvatske prva hemodijaliza učinjena je već 1962. u bolnici na Sušaku (Rijeka). Poliklinika Interdial u Opatiji, kao prvi nebolnički samostalni centar za hemodijalizu, otvoren je 1990. i do danas radi bez prekida.

indeksa (omjera najšireg promjera srca i najšireg promjera pluća pomnoženog sa 100) kod bolesnika s vrijednostima većim od 50 % utvrđivalo se uvećanje srca zbog volumnog opterećenja. Rendgenske snimke grudnih organa učinile su se nakon obavljene dijalize. Procjenu "suhe težine" nadopunjavali su podaci o izmjerenim sistoličkim i dijastoličkim tlakovima koji su se periodički mjerili tijekom dijalize. Tlakovi su mjereni živinim tlakomjerima te su prikazani u mmHg. Uz rendgenske slike procjeni su dodani i anamnestički podaci o prehranbenim navikama bolesnika.

Laboratorijske pretrage koje su vršene periodički svaki mjesec obuhvaćale su: hemoglobin na početku dijalize, ureju i kreatinin na početku i kraju dijalize. Uzorci krvi vađeni su na srednjim dijalizama. Podaci su analizirani u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC Rijeka. Hemoglobin je analiziran hematološkom metodom spektrofotometrije na aparatu Cellydin 1800, a ureja i kreatinin, biokemijskom metodom kontinuirane fotometrije s alkalnim pikratom na aparatu Olympus AV 400. Vrijednosti hemoglobina izražene su u g/L, a ureje i kreatinina u mmol/L. Izračunata je i doza isporučene dijalize izražena kao indeks  $Kt/V^{5-7}$ .

Statistička obrada podataka vršena je primjenom deskriptivnih statističkih metoda aritmetičke sre-

dine i standardne devijacije, a analiza je vršena primjenom programskog paketa Microsoft Excel 2007. g. (Microsoft Co., San Diego, CA, USA).

## REZULTATI

Prvih 10 g. rada broj stalnih bolesnika nije prelazio 23. Najmanje stalnih bolesnika bilo je 1990. g. i to samo 1, dok je 23 bolesnika bilo 1998. g. Najveći mogući broj stalnih bolesnika u drugih deset godina rada poliklinike bilo je 2009., i to 47 bolesnika.

Od 114 bolesnika, 76 su bili muškarci (66,67 %), a 38 žene (33,33 %). Prosječna dob započinjanja liječenja dijalizom u analiziranom razdoblju od 1990. do 2009. bila je  $60,74 \pm 13,8$  g. U razdoblju od 1990. g. do 2000. g. bila je  $51,52 \pm 15,05$  g, a od 2000. do 2009. g.  $62,72 \pm 12,85$  g.

Od ukupnog broja bolesnika njih 33 (28,95 %) imalo je šećernu bolest, 29 (25,44 %) glomerulonefritis, 21 (18,42 %) arterijsku hipertenziju, 15 (13,16 %) pijelonefritis, 6 (5,26 %) policističnu bolest bubrega, 3 (2,63 %) endemsku nefropatiju, a 7 (6,14 %) bolesnika ostalo ili nepoznatog uzroka. Udio pojedinih primarnih uroka bubrežne bolesti razlikovao se u dva analizirana razdoblja. Prvih 10

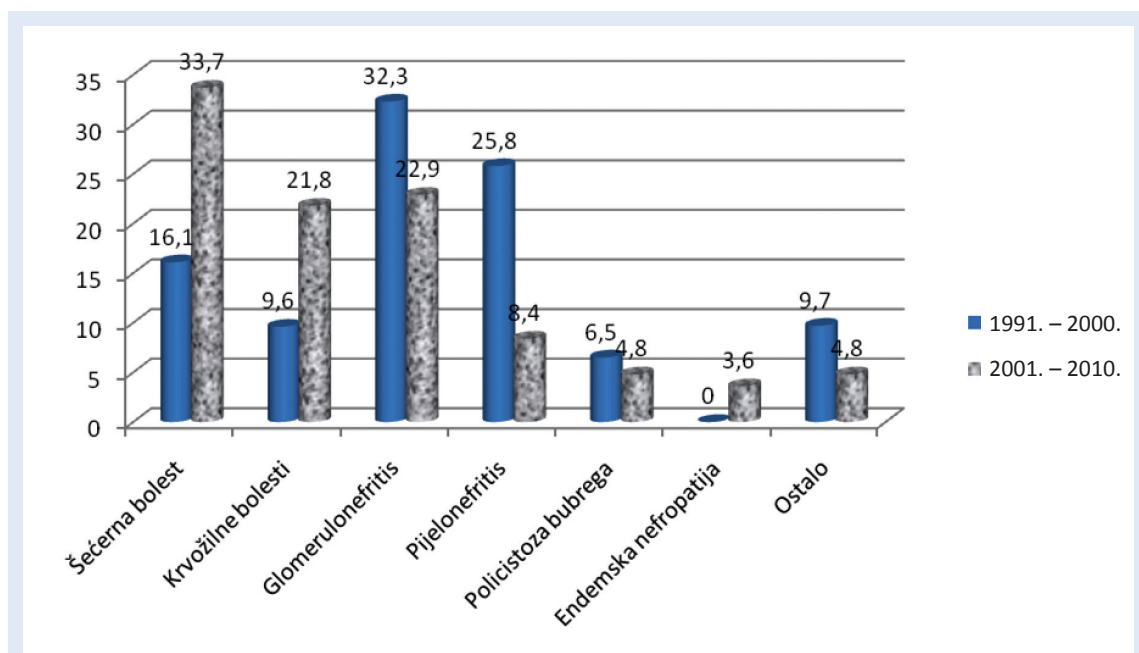
g. primarni uzrok bubrežne bolesti bili su glomerulonefritis i pijelonefritis, za razliku od drugih 10 g. kada su vodeći uzrok šećerna bolest, glomerulonefritis i krvožilne bolesti (slika 1).

Ukupna prosječna dob trajanja hemodijalize u godinama, počevši od prvog dana do promjene statusa, bila je  $4,95 \pm 4,42$  g. U muškaraca je prosječna dob trajanja dijalize bila  $4,71 \pm 4,23$  g., a u žena  $5,42 \pm 4,77$  g.

Od ukupnog broja obrađenih bolesnika njih 45 (39,47 %) je umrlo, 38 (33,33 %) i dalje obavlja dijalizu, 16 (14,04 %) je transplantirano, a 15 (13,16 %) je otišlo na liječenje u drugi centar za hemodijalizu zbog promjene mjesta boravka.

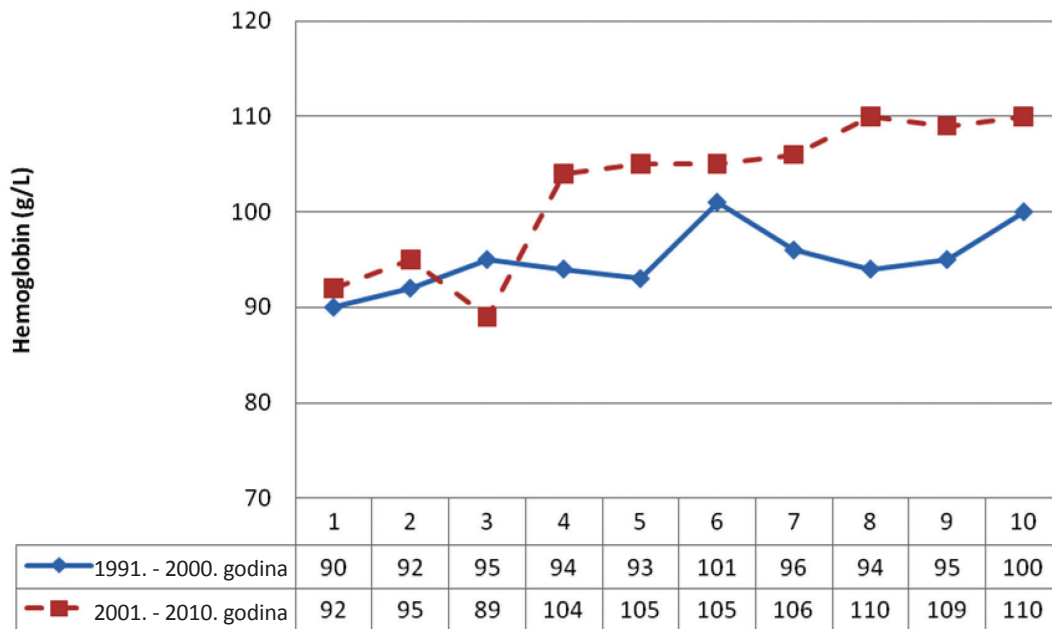
Na slici 2 prikazan je prosječni hemoglobin svih bolesnika u dva promatrana razdoblja (od 1990. do 1999. g. te od 2000. do 2009. godine).

Svi bolesnici bili su 3 puta tjedno na redovitoj hemodijalizi. Prosječna vrijednost Kt/V tijekom 20 godina rada razlikovala se u razdobljima od 1991. do 2000. godine, kada se kretala od 1,15 do 1,28, u odnosu na razdoblje od 2001. do 2009. godine, kada je bila između 1,33 i 1,54, što je uvelike smanjilo mortalitet i poboljšalo kvalitetu života (slika 3).



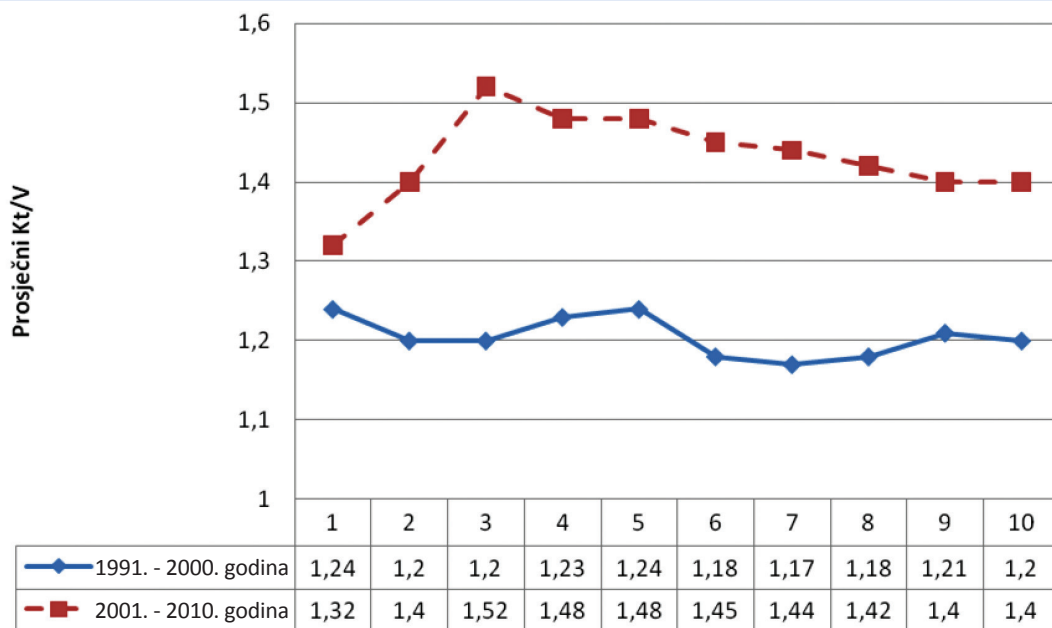
**Slika 1.** Udio pojedinih osnovnih bubrežnih bolesti bolesnika u razdobljima od 1991. do 2000. godine i od 2001. do 2010. godine.

**Figure 1.** Percentage of underlying renal diseases in the periods from 1991 to 2000 and from 2001 to 2010.



**Slika 2.** Prikaz prosječnog hemoglobina svih bolesnika u razdobljima od 1991. do 2000. godine (puna linija) i od 2001. do 2010. godine (isprekidana linija).

**Figure 2.** Hemoglobin average in the patients from 1991 to 2000 (full line) and from 2001-2010 (dashed line).



**Slika 3.** Usporedba prosječne vrijednosti Kt/V za razdoblje od 1991. do 2000. godine (puna linija) i razdoblje od 2001. do 2010. godine (isprekidana linija).

**Figure 3.** Comparison of the hemodialysis adequacy in the period from 1991 to 2000 (full line) and from 2001 to 2010 (dashed line).

## RASPRAVA

Od početka redovitog provođenja hemodijalize do danas prošlo je tek 50 godina. Broj bolesnika u početku ograničavao je nedostatak potrebnih podataka i istraživanja na polju hemodijalize. Dobri rezultati dali su potreban poticaj daljnjem brzom razvoju na području nefrologije i dijalize. Broj bolesnika i kriterij za početak dijalize povećavali su se iz godine u godinu sve više, što pokazuju godišnja izvješća iz mnogih zemalja kao što su SAD, UK, Francuska<sup>8-10</sup>.

Od 114 stalnih bolesnika, kao osnovnu bubrežnu bolest, 33 (28,95 %) imalo je šećernu bolest, 29 (25,44 %) glomerulonefritis, 21 (18,42 %) arterijsku hipertenziju, 15 (13,16 %) pijelonefritis, 6 (5,26 %) policističnu bolest bubrega, 3 (2,63 %) endemsku nefropatiju, a 7 (6,14%) bolesnika ostalo ili nepoznatog uzroka.

Ubrzo su se počeli otvarati centri za hemodijalizu radi sve veće potrebe zbrinjavanja bubrežnih bolesnika. Poliklinika Interdial u početku je bila namijenjena za obavljanje turističkih dijaliza, ali radi sve većih potreba lokalnog zdravstva prenamijenila se u centar koji, uz turiste kojima je potrebna dijaliza, ima i svoje stalne bolesnike. Time je rasterećen bolnički kapacitet (KBC Rijeka) koji je također mogao primiti više novih bolesnika.

Od onih koji su nam bili dostupni, obradili smo podatke za ukupno 114 stalnih bolesnika. Kao osnovnu bubrežnu bolest 33 (28,95 %) bolesnika imalo je šećernu bolest, 29 (25,44 %) glomerulonefritis, 21 (18,42 %) arterijsku hipertenziju, 15 (13,16 %) pijelonefritis, 6 (5,26 %) policističnu bolest bubrega, 3 (2,63 %) endemsku nefropatiju, a 7 (6,14 %) ostalo/nepoznat uzrok.

Analizom podataka o primarnim uzrocima kroničnog bubrežnog zatajenja od 1990. do 1999. vodeći je bio glomerulonefritis, zatim pijelonefritis, a šećerna bolest bila je rjeđi uzrok. Podaci dobiveni iz mnogih europskih istraživanja potvrđuju takav odnos<sup>11</sup>. Od 2000. do 2010. g., prema podacima hrvatskog registra<sup>6</sup>, šećerna bolest pa krvožilne bolesti postali su vodeći uzrok bubrežnog zatajenja, što se također poklapa i s našim podacima. Ovakvu promjenu objašnjava sve veći porast starije populacije kojoj je potrebna dijaliza.

U razdoblju od 1990. do 2000. prosječna dob za počinjanje liječenjem hemodijalizom kod bolesnika Poliklinike Interdial bila je niža u odnosu na podatke o srednjoj dobi novih bolesnika koji započinju s nadomjesnim liječenjem u Europi za 1999., a koji su se kretali između 57 i 63 godine. Za razdoblje od 2000. do 2009. g. prosječna dob bila je u rasponu podataka Registra HDNDT-a za razdoblje od 2001. do 2008., a kretala se od 55 do 67 godina<sup>6</sup>.

Prosječna duljina nadomještanja bubrežne funkcije hrvatskih bolesnika prema podacima iz Registra HDNDT-a je 3 godine, tako da su dobiveni podaci za 1,95 godine iznad prosječnih.<sup>6</sup>

Bubrežna anemija poznata je komplikacija i javlja se u ranom stadiju zatajavanja bubrežne funkcije<sup>12</sup>. Brojna istraživanja u posljednjih 20 godina dokazala su korist liječenja bubrežne anemije lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (LSE). Ciljne vrijednosti hemoglobina za bolesnike s kroničnim bubrežnim zatajenjem trebaju biti od 110 do 120 g/L. Dobiveni rezultati prosječnog hemoglobina niži su od ciljnih vrijednosti hemoglobina prema preporukama *National Kidney Foundation* (NKF), *European Renal Best Practice* (ERBP), *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) i Hrvatskog Društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT)<sup>13,14</sup>. Razlog je u tome što liječenje bubrežne anemije lijekovima za stimulaciju eritropoeze (LSE) nije bilo redovito sve do 1995. zbog teško dostupnih lijekova. Epoetin alfa, kao jedini LSE, uveden je u svibnju 1995. samo određenim bolesnicima čiji je hemoglobin bio niži od 90 g/L, sve do travnja 2003., kada se osim epoetina alfa počeo primjenjivati i epoetin beta sukladno smjernicama za liječenje anemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega<sup>15</sup>.

Prosječna isporučena doza dijalize, prikazana kao indeks Kt/V u razdoblju prvih i drugih 10 godina rada nije jednaka<sup>16</sup>. Veće vrijednosti Kt/V u drugih 10 godina rezultat su boljih uvjeta provođenja dijalize (dijalizatora, otopina). Postoji značajna povezanost vrijednosti Kt/V s mortalitetom i morbiditetom bolesnika. Studije su pokazale da vrijednosti veće od 1.2 značajno poboljšavaju kvalitetu života i smanjuju morbiditet<sup>17</sup>.

Poliklinika za hemodijalizu Interdial 2010. g. obilježava 20 godina neprekidnog rada. Dobra su-



radnja s KBC-om Rijeka, KBC-om Zagreb, KB-om Merkur (Zagreb) i drugima dalje se nastavlja te mnogim bolesnicima olakšava i poboljšava kvalitetu života. Osim za potrebe lokalnog stanovništva, poliklinika se razvija i u turističkom smjeru, pružajući usluge sve većem broju turista koji su najbrojniji u ljetnim mjesecima. Hemodijaliza je prije 20 godina mnogim bolesnicima bila ograničenje u smislu putovanja i odmora. Razvoj manjih centara kao što je naš omogućava mnogima siguran i ugodan odmor gotovo bez ograničenja.

## ZAHVALE

Među liječnicima koji su radili u Poliklinici za hemodijalizu Interdial treba istaknuti prof. dr. Jerka Zeca, dugogodišnjeg rukovoditelja regionalnog centra za hemodijalizu pri KBC-u Rijeka, a nekoliko godina i ravnatelja Poliklinike. Liječnici koji su bili zaposlenici redom su: dr. sc. Stela Živčić-Čosić, doc. dr. sc. Sanjin Rački, mr. sc. Indira Radin-Mačukat, dr. Senka Mašković, dr. Nenad Kovačević. Povremena suradnja bila je s: prim. mr. sc. Maksimom Valenčićem, prof. dr. Đurđom Matić-Glažar, dr. Darkom Čuruvijom, prim. dr. Miomirom Zelićem, dr. Brankom Sladoje-Martinović, prim. dr. sc. Lidijom Orlić, dr. Mladenom Ivanovskim i mnogim drugim suradnicima.

Medicinske sestre koje su uvelike pridonijele radu poliklinike redom su: vms Marija Jurešić, vms Danica Ecmović-Ribarić, vms Vesna Štefanić, ms Snježana Husak, vms Ivana Bistričić, ms Mirela Huđ, ms Ana Mahač te povremena suradnja s: vms Jelicom Lukendom-Matulja, vmt Milanom Lazarevićem, ms Bosiljkom Milaković, mt Gordanom Terlevićem, vmt Berislavom Poje i mnogim drugima.

Od nemedicinskog osoblja treba spomenuti trenutno zaposlene: Slavicu Romić, Andreja Jankovića, Marijanu Modrić, Aleksandru Gregov i Jurja Vučinića bez kojih rad poliklinike ne bi bio moguć. Osnivači poliklinike za hemodijalizu su: Paulo Pasaglia i Muris Mujičić, te pokojni Ante Ivakić, Vlade Marinković, Milan Bjeliš i Ivan Penavić.

## LITERATURA

1. Maher JF. Replacement of Renal function by dialysis, 3rd Edition, Kluwer Academic Pub, Holland, 1989., 29-34.
2. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Eng J Med* 1966;275:1089-92.
3. Pavlović D. Kad čistači zakažu, Vaše zdravlje 62, (internet) 2008. Available at: <http://www.vasezdravlje.com/izdanje/clanak/1519/>. Accessed April 12th 2010.
4. Vitas B. Kako je nekoć bilo (dijaliza prije nekoliko desetljeća), Zajednica udruga dijaliziranih i transplantiranih bubrežnih bolesnika Hrvatske. 2008. Available at: [http://www.ulika.net/dijaliza/medicina\\_p.html](http://www.ulika.net/dijaliza/medicina_p.html). Accessed April 12th 2010.
5. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985;28:526-34.
6. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije Republike Hrvatske, godišnja izvješća 2001.-2008., Zagreb 2009. Available at: <http://www.hdndt.org/registar-forward.htm>. Accessed April 12th 2010.
7. Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P. Urea index and other predictors of hemodialysis patients survival. *AJKD* 1994;23:272-82.
8. United States Renal Data System. Annual data report. Available at: <http://www.usrds.org>. Accessed April 12th 2010.
9. UK Renal registry. Renal registry reports. Available at: <http://www.renalreg.com>. Accessed April 12th 2010.
10. The renal epidemiology and information network (REIN) annual report. Renal Epidemiology and Information Network & Agence de la biomédecine. Available at: <http://www.agence-biomedecine.fr/agence>. Accessed April 12th 2010.
11. Van Dijk PCW, Jager KJ, Stengel B, Grönhagenriska C, Feest TG, Briggs DJ. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: Data from registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005;67:1489-99.
12. Kes P. Temeljna načela liječenja bubrežne anemije pomoću rekombinantnog humanog eritropoetina. *Acta Clin Croatica* 1992;31:51-68.
13. Anaemia Work Group for National Kidney Foundation. Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI), Clinical practice guidelines for the treatment of anaemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30 (suppl.3):192-240.
14. Wineries CG. Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(suppl. 2):3-8.
15. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Hrvatski liječnički zbor, Promijenjene i nadopunjene smjernice liječenja anemije u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem. 2009. Available at: [www.hdndt.org](http://www.hdndt.org). Accessed April 12th 2010.
16. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37(suppl. 1):7-64.
17. Kes P, Pavlović D. Povećava li kraća hemodijaliza rizik od smrti? *Acta Clin Croatica* 2000;39:165-9.
18. Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Anemia and mortality in hemodialysis patients: accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int* 2005;68:2323-30.