

# Romatoid artritte nötrofil lenfosit ve platelet lenfosit oranlarının hastalık aktivite indeksine göre değerlendirilmesi

*Evaluation of neutrophil lymphocyte and platelet lymphocyte ratios according to disease activity index in rheumatoid arthritis*

✉ Ayşe Gülşen Doğan<sup>1</sup>, ✉ Mehmet Zafer Boyacıoğlu<sup>1</sup>, ✉ Murat Doğan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Çorum, Türkiye

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Çorum, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Doğan AG, Boyacıoğlu MZ, Doğan M. Romatoid artritte nötrofil lenfosit ve platelet lenfosit oranlarının hastalık aktivite indeksine göre değerlendirilmesi. J Health Sci Med 2020; 3(3): 312-316.

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, romatoid artrit hastalarında nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) ve ortalama platelet volümü (MPV) değerlerinin hastalık aktivite skoruna (DAS 28) göre değişimini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Altmış romatoid artrit hastası ve 70 sağlıklı bireyden oluşmuş kontrol grubu bu retrospektif çalışmaya dâhil edildi. Hasta grubu DAS 28 skoruna göre üç gruba ayrıldı. NLO ve PLO parametrelerinin tanısal değerlerinin analizi için ROC analizi yapıldı. Tüm analizler %95 güven aralığında ve SPSS 17.0 for Windows paket programında yapıldı.

**Bulgular:** Yaş, CRP, sedim, NLO ve PLO değerleri hasta grubunda; MPV düzeyleri ise kontrol grubunda daha yüksekti. MPV değerleri DAS28-I grubunda; NLO ve PLO düzeyleri ise DAS28-III grubu hastalarda en yüksek düzeydeydi.

**Sonuç:** NLO ve PLO değerleri, RA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için yararlı bir belirteç olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte, RA hastalarında MPV değerlerini hastalık aktivitesinin göstergesi olarak kullanabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Nötrofil lenfosit oranı, NLO, platelet lenfosit oranı, PLO, romatoid artrit, RA

## ABSTRACT

**Objective:** Rheumatoid arthritis (RA) cause of unknown origin, joints and destruction; is an autoimmune, chronic, multisystemic disease. In this study, we aimed to investigate neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR) rates and mean platelet volume (MPV) ratios in patients using methotrexate and Anti-TNF blockers in patients with rheumatoid arthritis.

**Material and Method:** Sixty patients with rheumatoid arthritis and a control group of 70 healthy individuals was included in this retrospective study. The patient group was divided into three groups according to DAS 28 score. ROC analysis was performed to analyze the diagnostic values of NLR and PLR parameters. All analyzes were done in 95% confidence interval and in SPSS 17.0 for Windows package program.

**Results:** Age, CRP, sedim, NLR and PLR values in the patient group; MPV levels were higher in the control group. MPV values in DAS28-I group; NLR and PLR levels were the highest in patients in the DAS28-III group.

**Conclusion:** NLR and PLR values have been shown as a useful marker to evaluate disease activity in RA patients. However, more comprehensive studies are needed to use MPV values as indicators of disease activity in RA patients.

**Keywords:** Neutrophil-lymphocyte ratio, NLR, platelet lymphocyte ratio, PLR, rheumatoid arthritis, RA

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Ayşe Gülşen DOĞAN, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Çorum, Türkiye

**E-mail / E-posta:** dr.mdagu@gmail.com

**Received / Geliş:** 13.05.2020 **Accepted / Kabul:** 15.06.2020



## GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) etiyojisi bilinmeyen, inflamatuvar, periferik bir poliartrit olup, tedavi edilemez ise pek çok eklemden harabiyet, deformite ve fiziksel işlev kaybına neden olan sistemik bir hastalıktır (1,2). RA insidansı yılda 40/100.000 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla üç kat fazla görülür. Prevalansı 65 yaş üstü kadınlarda %5'e kadar varabilir (3,4). RA etiyojisi kesin bilinmemekle birlikte enfeksiyon, genetik, çevresel ve endokrin faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. RA'da, T ve B lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar, sinovyal fibroblastlar ve aktive stromal hücreler inflamatuvar süreci başlatan TNF- $\alpha$  salınımına yol açarak hem sinovyal inflamasyonun oluşumunda hem de eklem hasarında rol oynar. Sinovyal dokuda artan IL-6 ya da TNF- $\alpha$  gibi sitokinler inflamasyonun devamını ve eklem hasarını sürdürür. RA'da en çok sinovyal ve kıkırdak hücreler etkilenir. Lenfositler ve fibroblastlar tarafından eksprese edilen nükleer faktör  $\kappa$  B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL), pro-osteoklastlar üzerindeki reseptörüne bağlanarak (RANK) osteoklast önüşümünü artırır ve kemik dokuda da erozyonlar gelişir (5).

Romatoid artrit hastalık aktivitesi ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösteren eritrosit sedimentasyon (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) laboratuvar bulgularında en sık kullanılan parametrelerdir. Hastalık aktivitesinde kullanılan DAS 28 (hastalık aktivite skoru); klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri kapsayan bir indeks olup hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, ESH ve hastanın genel durumunu ile ilişkilidir. DAS 28 skoru 5.1'den fazla olması yüksek hastalık aktivitesini, 2.6-3.2 arasında olması düşük hastalık aktivitesini, 2.6'dan daha düşük değerler ise remisyon olarak kabul edilir (6).

Yapılan son araştırmalarda tam kan sayımından elde edilen ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren ucuz, basit hesaplanabilir bir indekstir (7). Yapılan bazı çalışmalarda sistemik inflamatuvar hastalıkların aktivasyon dönemlerinde ESR ve CRP değerinde artış, MPV değerinde azalma gözlenmiş ve bu durum MPV'nin negatif bir akut faz reaktanı olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir (8). Özellikle inflamatuvar, kardiyovasküler ve kanser hastalıklarında kullanılabilirliği gösterilmiştir (9,10). Son zamanlarda RA ve ankilozan spondilit hastalarında aktif hastalıkta NLO ve PLO'nun arttıkları bildirilse de bazı yayınlarda klinik aktivite skalalarıyla korelasyon göstermediği saptanmıştır (11). Bizim

çalışmamızda da romatoid artritli hastalarda MPV, NLO ve PLO değerlerinin hastalık aktivasyon dönemleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, üniversite/yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için Hitit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 05.02.2020, Karar no: 168). Çalışmamız Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Eylül-Aralık 2019 tarihleri arasında muayene olmuş, daha önceden ya da yeni tanı almış 60 RA hastası ve 70 sağlıklı kişiyi içeren kontrol grubundan oluşmaktadır. Hasta grubunun dışlama kriterleri olarak akut enfeksiyon, diyabet, kanser veya kronik hastalıklar, kontrol grubunun ise inflamatuvar hastalık, akut veya kronik enfeksiyon, diyabet ve kanser olarak belirlendi. Hasta grubunun DAS 28 ve tam kan sayımı değerleri ile kontrol grubunun tam kan sayımı değerleri hasta bilgi sisteminden alındı. DAS 28 aktivitesinin 5,1'den fazla olması yüksek hastalık aktivitesini (3.düzye), 5,1- 3,2 arası orta düzey hastalık aktivitesini (2.düzye), 2,6-3,2 arasında düşük hastalık aktivitesini (1.düzye) göstermektedir. 2,6'dan düşük değerler remisyon olarak kabul edilir (6). Rutin olarak bakılan hemogram analizinden elde edilen nötrofil, lenfosit, platelet ve RDW değerleri hastalık ve kontrol grubunda not edildi, NLO ve PLO değerleri hastalık ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Ayrıca bu değerler hasta grubunda DAS 28 aktivitesine göre de kıyaslandı.

### İstatistik Yöntem

Araştırmada cinsiyet ve grup dağılımı frekans analiziyle, ölçüm parametreleri ortalama ve standart sapma değerleri ile tanımlandı. Fark analizlerinden önce, normallik dağılımı analizi için Kolmogorov Smirnov testi yapıldı. Test sonucunda normal dağılan parametreler için Bağımsız Örneklem T-testi ve One Way ANOVA, normal dağılıma uymayan parametreler için Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi yapıldı. NLO ve PLO parametrelerinin tanısal değerlerinin analizi için ROC (receiver operator characteristics curve) analizi yapıldı. Tüm analizler %95 güven aralığında ve SPSS 17.0 for Windows paket programında yapıldı.

## BULGULAR

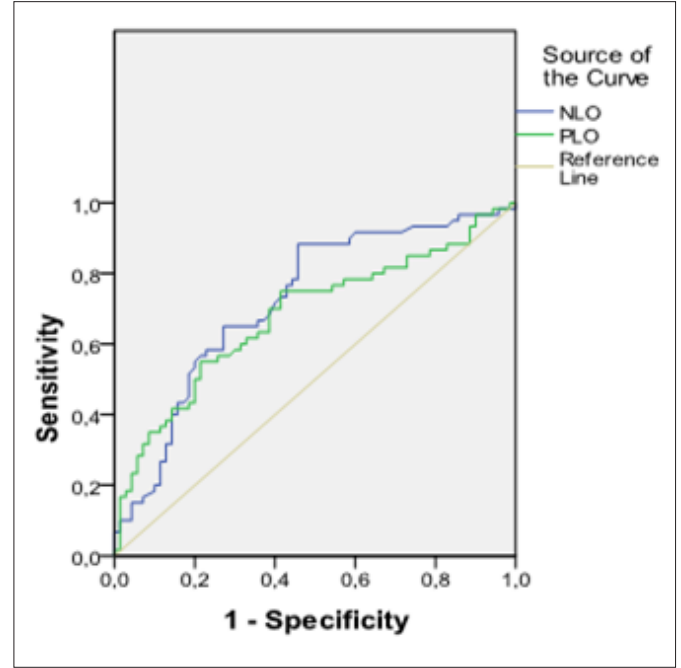
Hasta ve kontrol grubunun bazı tanımlayıcı, klinik bulguları ve fark analizi sonuçları **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun bazı tanımlayıcı ve klinik bulguları ve fark analizi sonuçları			
	Hasta (n=60)	Kontrol (n=70)	p
Yaş, Ortalama±SS	50,43±10,60	47,11±9,75	0,065 <sup>a</sup>
Kadın, n(%)	37 (61,7)	28 (40,0)	0,014 <sup>b</sup>
Erkek, n (%)	23 (38,3)	42 (60,0)	
CRP, Ortalama±SS	13,47±14,38	4,60±3,37	0,000 <sup>c</sup>
Sedim, Ortalama±SS	25,48±17,50	12,70±10,14	0,000 <sup>c</sup>
Hemoglobin, Ortalama±SS	13,22±1,53	14,53±1,57	0,000 <sup>a</sup>
Nötrofil, Ortalama±SS	4,84±1,20	4,07±1,30	0,001 <sup>a</sup>
Lenfosit, Ortalama±SS	2,31±0,96	2,46±0,64	0,123 <sup>c</sup>
Nötrofil %, Ortalama±SS	61,64±6,96	54,40±8,44	0,000 <sup>a</sup>
Lenfosit %, Ortalama±SS	27,94±6,88	34,38±8,06	0,000 <sup>a</sup>
NLO, Ortalama±SS	2,39±1,01	1,75±0,71	0,000 <sup>a</sup>
Platelet, Ortalama±SS	294,22±77,23	250,71±60,92	0,000 <sup>a</sup>
MPV, Ortalama±SS	10,41±0,77	10,47±0,93	0,723 <sup>a</sup>
RDW, Ortalama±SS	14,77±1,89	15,22±13,71	0,000 <sup>c</sup>
PLO, Ortalama±SS	147,79±77,71	110,21±51,28	0,000 <sup>c</sup>

a. Bağımsız örneklem T-testi, b. Ki-Kare testi, c. Mann Whitney U testi

Analiz sonuçlarına göre yaş, CRP, ESH, nötrofil, nötrofil %, NLO, platelet, RDW ve PLO değerleri hasta grubunda; hemoglobin, lenfosit, lenfosit % ve MPV düzeyleri ise kontrol grubunda daha yüksekti. Fark analizi sonuçlarına göre lenfosit ve MPV düzeylerinin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değilken ( $p>0,05$ ), diğer tüm parametrelerin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). NLO ve PLO

değerlerinin hastalık tanılma değeri için yapılan ROC (receiver operator characteristics curve) analizi sonuçları **Şekil 1**'de gösterildi.



Şekil 1. ROC analizi sonuçları

ROC analizi sonuçlarına göre NLO tanılma değeri %72,2 iken (eğri altında kalan alan: 0,722), PLO tanılma değeri %68,1 olarak (eğri altında kalan alan: 0,681) bulundu. Her iki parametrenin de tanılma değeri istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). NLO parametresinin sensivite %88,3 ve spesivite %54,3, PLO parametresinin sensivite %75,0 ve spesivite %58,6 olarak bulundu.

### Hasta Grubunda DAS 28 Seviyesine Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

Hemoglobin ve MPV değerleri DAS28-I grubunda; lenfosit, lenfosit % ve platelet değerleri DAS28-II grubunda; CRP, ESH, nötrofil, NLO ve PLO düzeyleri ise DAS28-III grubu hastalarda en yüksek düzeydeydi. Fark analizi sonuçlarına göre CRP, ESH, hemoglobin, platelet ve MPV düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi ( $p<0,05$ ) (**Tablo 2**).

Tablo 2. DAS 28 aktivite skoruna göre grupların karşılaştırması				
	DAS28-I (n=33)	DAS28-II (n=16)	DAS28-III (n=11)	p
CRP	6,44±3,30	15,85±11,10	31,11±22,03	0,000a
ESH	14,03±8,23	32,13±11,25	50,18±15,04	0,000b
Hemoglobin	13,65±1,42	12,31±1,66	13,28±1,09	0,013b
Nötrofil	4,85±1,12	4,70±1,44	5,02±1,14	0,790b
Lenfosit	2,25±0,74	2,13±1,38	2,02±0,73	0,236b
Nötrofil %	60,99±6,20	61,24±8,09	64,16±7,51	0,417b
Lenfosit %	28,42±6,60	28,13±7,41	25,34±6,95	0,384b
NLO	2,35±0,92	2,18±1,06	2,81±1,19	0,274b
Platelet	271,03±58,15	330,50±95,03	311,00±81,43	0,027b
MPV	10,64±0,72	10,14±0,62	10,04±0,92	0,042b
PLO	131,93±48,29	152,52±83,63	188,49±122,41	0,276b

a. Kruskal Wallis Test, b. One Way ANOVA Test

## TARTIŞMA

RA eklem ve eklem çevresinde dekstrüksiyona yol açan kompleks ve sistemik bir hastalıktır. Hastalığın patogeneğinde hücrel ve hümorale immünite birlikte rol oynar (12). Nötrofiller immün sistemin öncül hücreleridir ve bu hücreler sitokin, kemokin ve büyüme faktörü sentezi yaparlar. Trombositler de inflamasyonda ortaya çıkan sitokinlerin artışına katkı sağlar. İlavenen nötrofil ve trombosit sentezini de uyarıp inflamasyonun devamına katkı sağlar (13,14). İnflamatuvar olaylarda nötrofil ve trombosit sayısında artış lenfosit sayısında ise azalma izlenmektedir (15). Hastalık aktivitesinde kullanılan DAS 28 (hastalık aktivite skoru); klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri kapsayan bir indeks olup hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, ESH ve hastanın genel durumunu ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda nötrofil ve trombosit sayısı, kontrol grubunda ise lenfosit sayısı fazla olarak bulundu. Hasta grubu DAS 28 seviyesine göre kıyaslandığında da inflamasyonun artması ile nötrofil ve trombosit seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, lenfosit seviyeleri ise anlamlı olarak düşük bulundu .

Rutin uygulamalarda RA hastalık takibinde kullanılan inflamatuvar parametrelerden C-reaktif protein ve ESH'nin yanı sıra NLO ve PLO da sistemik inflamatuvar cevabın göstergesi olarak kabul edilmektedir (16). RA hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada NLO ve PLO seviyeleri kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulunmuş, DAS 28 aktivite skoru artışı ile NLO ve PLO arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır (17). Bu çalışmada da NLO ve PLO oranları benzer saptanmıştır.

MPV düzeyi trombosit fonksiyon ve aktivitesinin göstergesi olan bir parametre olup inflamasyonda pro-inflamatuvar sitokinler ve akut faz belirteçlerinin kemik iliği üzerinde baskısıyla azalarak inflamatuvar süreçte negatif korelasyon gösterir (18,19). Kısacık ve ark. (20)'nın RA hastaları üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada MPV düzeyleri hasta grubunda kontrol gruba göre düşük bulunmuş (20). Anti-TNF tedavi uygulanan RA hastaları üzerinde yapılan bir başka çalışmada da DAS28 seviyelerinde düşüş gözlenirken MPV seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır (21). Bizim çalışmamızda da MPV seviyeleri hasta grubunda düşük bulunurken DAS 28 artışı ile negatif korelasyon göstermektedir.

## SONUÇ

Bu çalışmadaki bulgularımıza göre; NLO, PLO ve MPV değerleri, RA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için yararlı bir belirteç olarak gösterilmiştir. Bu parametrelerin rutin olarak

değerlendirilmesi, düşük maliyetli ve basit olması bir avantaj olarak görülebilir. Ayrıca bu parametreler inflamatuvar hastalıklar için gelecekte yapılacak çalışmalarda araştırılacak olan yeni endeksler için de yol gösterici olabilir.

## ETİK BEYANLAR

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Hitit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 05.02.2020, Karar no: 168).

**Aydınlatılmış Onam:** Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Kwoh CK, Simms RW, Anderson LG, et al. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: American College of Rheumatology ad hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheumatism* 1996; 39: 713-22.
2. Semble EL. Rheumatoid arthritis: new approaches for its evaluation and management. *Archives Physical Med Rehabil* 1995; 76: 190-201.
3. Lipsky PE. Romatoid Artrit. İçinde: Soy M (Çeviri editörü). Fauci AS, Langford CA (editörler). *Harrison Romatoloji*, 5. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007: 85-103.
4. Sullivan PW, Ghushchyan V, Huang XY, Globe DR. Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. *J Rheumatol* 2010; 37: 544-9.
5. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-108.
6. Van Riel PL. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 65-74.
7. Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern Rheumatol* 2016; 26: 372-6.
8. Şahin A, Yetişgin A, Şahin M, et al. Can mean platelet volume be a surrogate marker of inflammation in rheumatic diseases? *West Indian Med J* 2016; 65: 165-9.
9. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Prevention Biomarkers* 2014; 23: 1204-12.

10. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 653-7.
11. Mercan R, Bitik B, Tufan A, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2016; 30: 597-601.
12. Okamoto H, Cücej TP, Yamanaka H, et al. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors. *FEBS J* 2008; 275: 4463-70.
13. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Rev Immunol* 2011; 11: 519-31.
14. McDonald B, Pittman K, Menezes GB, et al. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science* 2010; 330: 362-6.
15. Kapci M, Turkdogan KA, Duman A, et al. Biomarkers in the diagnosis of acute appendicitis. *JCEI* 2014; 5: 250-5.
16. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448- 454.
17. Uslu AU, Kucuk A, Sahin A, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 731-5.
18. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2633-41.
19. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. *South Med J* 2005; 98: 185-91.
20. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 291-4.
21. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1125-9.