

# ENDOMETRİAL POLİP VE TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## Evaluation of the Relationship Between Endometrial Polyp and Complete Blood Count Parameters

Ali SEVEN<sup>1</sup>, Suna KABİL KUCUR<sup>1</sup>, Cengiz KOÇAK<sup>2</sup>, İlay GÖZÜKARA<sup>1</sup>, Beril YÜKSEL<sup>1</sup>, Murat POLAT<sup>1</sup>, Hüseyin METİNEREN<sup>2</sup>, Nadi KESKİN<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Endometrial polip ile tam kan sayımı parametreleri, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntemler:** Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014 Ocak ile 2015 Haziran ayları arasında histeroskopi (H/S) yapılan hastaların dosyaları ve patoloji sonuçları tarandı. Çalışmaya toplam 96 hasta dahil edildi ve olgular yapılan H/S sonucunda herhangi bir endometrial patolojisi olmayanlar (kontrol grubu, n=45) ve endometrial polipi (polip grubu, n=51) olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında hemogram parametreleri, NLR ve PLR açısından karşılaştırma yapıldı. Ek olarak; polip grubu kendi arasında polip sayısına göre iki gruba ayrılarak alt grup analizi yapıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubunu ve polip grubunun ortalama trombosit hacmi (MPV) değerleri sırasıyla 8,6±0,98 ve 8,31±0,89'idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,13). Kontrol grubunun PLR değeri 138,98±60,51 iken polip grubunun 146,89±61,33 idi (p=0,52). NLR ise; kontrol grubunun 2,45±1,45, polip grubunun 2,79±2,25 (p=0,81) şeklinde idi. Gruplar arasında tam kan sayımı parametreleri, PLR ve NLR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak; yapılan alt grup analizi sonuçlarında, 1 polipi olan gruba göre 2 ve üzeri polipi olan grupta MPV değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,035).

**Sonuç:** Endometrial polip ile tam kan sayımı parametreleri, NLR ve PLR arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Endometrial hastalıklar; Polipler; İnflamasyon; Ortalama trombosit hacmi

### ABSTRACT

**Aim:** To evaluate the relationship between endometrial polyp and parameters of complete blood count, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR).

**Materials and Methods:** We reviewed medical files and pathological reports of patients who underwent hysteroscopy (H/S) procedure between January 2014 and June 2015 in Dumlupınar University Kütahya Evliya Çelebi Training and Research Hospital. Totally 96 patients were included in the study, and based on H/S examination, the cases were classified into two groups as those who did not have any endometrial pathology (control group, n=45) and those who had endometrial polyp (polyp group, n=51). The groups were compared in terms of complete blood count parameters, NLR and PLR. Additionally, the polyp group was further divided into two subgroups according to number of polyps, and the subgroups were compared with each other.

**Results:** Mean platelet volume (MPV) was 8.6±0.98 fL and 8.31±0.89 fL in the control and polyp groups, respectively, and there was no statistically significant difference between the groups (p=0.13). Mean PLR value was 138.98±60.51 in control group, and 146.89±61.33 in polyp group (p=0.52). Mean NLR value was 2.45±1.45 in control group, and 2.79±2.25 in polyp group (p=0.81). There was no statistically significant difference between the groups regarding complete blood count parameters, PLR and NLR values. However, according to the results of subgroup analysis, MPV was significantly higher in the group with two or more polyps compared to the group with one polyp (p=0.035).

**Conclusion:** In conclusion, it was determined that there was no significant relationship of endometrial polyp with complete blood count parameters, including NLR and PLR.

**Key words:** Endometrial diseases; Polyps; Inflammation; Mean platelet volume

<sup>1</sup>Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kütahya

<sup>2</sup>Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kütahya

Ali SEVEN, Yrd. Doç. Dr.  
Suna KABİL KUCUR, Yrd. Doç. Dr.  
Cengiz KOÇAK, Yrd. Doç. Dr.  
İlay GÖZÜKARA, Uzm. Dr.  
Beril YÜKSEL, Yrd. Doç. Dr.  
Murat POLAT, Araş. Gör.  
Hüseyin METİNEREN, Yrd. Dr. Dr.  
Nadi KESKİN, Doç. Dr.

### İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Ali SEVEN  
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Evliya Çelebi Yerleşkesi, Tavşanlı Yolu 10km Kütahya

Tel: 0274 265 2031

### e-mail:

draliseven@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 22.12.2015

Kabul tarihi/Accepted: 10.02.2016

Bozok Tıp Derg 2016;6(2):22-6  
Bozok Med J 2016;(2):22-6

## GİRİŞ

Endometrial polipler (EP) genellikle asemptomatik olurlar (1). Kadın genital sisteminde inflamatuvar ya da neoplastik polipler görülebilir (2). Histolojik olarak endometrial dokudan köken alan, içinde farklı sayıda gland, stroma ve kan damarı içeren, üzeri epitelle kaplı lokal büyümelerdir (3). EP'ler intermenstrüel kanama, menoraji, irregüler menstrüel kanama ve postmenopozal kanamanın sık karşılaşılan nedenleri arasındadır. Ayrıca bu lezyonlar tamoksifen kullanımı, dismenore ve infertilite ile de ilişkilendirilmiştir (1). İnsidansı reproduktif çağda yaşla birlikte artmaktadır (4).

Daha önce yapılan çalışmalarda EP'ler, endometrial hiperplaziler ve endometrium kanseri ile tam kan sayımındaki parametreler arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (3, 5, 6). Nötrofil, lenfosit ve trombositler inflamasyon sürecinde aktif görev alan önemli kan hücreleridir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ise; sıklıkla inflamatuvar sürecin ve malignensilerin değerlendirilmesinde bir trombosit aktivite belirteci olarak kullanılır (5). Ayrıca endometrium kanseri ve endometrial hiperplazilerde nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve MPV değerlerinin yüksek bulunmasının inflamatuvar sürecin, salınımlarını tetiklediği bazı sitokinlerin etkisiyle olduğu düşünülmektedir (7, 8, 9). Çalışmamızda mevcut literatür bilgisinden yola çıkarak; kliniğimizde histeroskopi (H/S) yapılan hastalarda endometrial polipi olan ve organik endometrial patolojisi olmayan hastaların tam kan sayımı parametrelerini karşılaştırmak suretiyle EP'in hemogram parametreleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif ve kesitsel bir analiz olan çalışmamızda; Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014 Ocak ile 2015 Haziran ayları arasında H/S yapılan hastaların dosyaları ve patoloji sonuçları tarandı ve 122 olgu tespit edildi ancak; çalışmaya toplam 96 hasta dahil edildi. Malign hastalığı ve leiomyomu olan hastalara ek olarak; inflamasyon sürecini etkileyebileceği

düşünülerek, hipertansiyon ve diabetes mellitus tanısı olan hastalardan oluşan toplam 26 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastalar yapılan H/S sonucunda herhangi bir endometrial patolojisi olmayanlar (kontrol grubu, n=45) ve endometrial polipi (polip grubu, n=51) olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Preoperatif dönemde rutin olarak tam kan sayımı tetkiki yapıldığı için çalışmaya katılan bütün hastaların dosyalarında tam kan sayımı sonuçları bulundu ve veriler kayıt altına alındı. Gruplar arasında tam kan sayımı parametrelerine ek olarak; NLR ve PLR değerleri açısından karşılaştırmalar yapıldı. Çalışmaya katılan hastaların H/S yapıldığı dönemde kullanılan; monopolar elektrik enerjisi ile çalışan Karl Storz GmbH & Co.(Tuttlingen, Germany) markalı cihaz idi. Çalışmaya dahil edilen hastalara da yapıldığı gibi; kliniğimizde preoperatif dönemdeki bütün olgulardan hemogram için EDTA'lı tüpe 2 ml venöz kan alınıp ve hastanemiz laboratuvarında mevcut olan Beckman Coulter (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA) markalı cihazda volumetric-impedance-conductivity-laser scatter (VCS) tekniği ile çalışılmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences version 21 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapmalar kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde bağımsız değişkenler Student's t-test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen subgrupların karşılaştırılmasında Kruskal- Walls testi ve Mann-Whitney U test kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya; 51'i endometrial polip tanısı almış ve 45'i kontrol grubu olmak üzere toplam 96 hasta dahil edildi. Kontrol grubu ile polip grubunun yaş ortalamaları sırasıyla  $43,53 \pm 8,35$  ve  $43,62 \pm 9,50$  idi ( $p=0,96$ ). Kontrol grubunu ve polip grubunun ortalama MPV değerleri sırasıyla  $8,6 \pm 0,98$  ve  $8,31 \pm 0,89$ 'idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,13$ ).

Kontrol grubunun PLR'si  $138,98 \pm 60,51$  iken polip grubunun  $146,89 \pm 61,33$  idi ( $p=0,52$ ). NLR'si ise; kontrol grubunun  $2,45 \pm 1,45$ , polip grubunun  $2,79 \pm 2,25$ 'idi ( $p=0,81$ ). Hastaların beyaz küre (WBC) değerleri ise kontrol grubunda  $7,72 \pm 1,89$  ve polip grubunda  $7,83 \pm 2,62$  ( $p=0,81$ ) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında tam kan sayımı parametreleri, PLR ve NLR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Endometrial polip grubunu 1 polipi olan hastalar ve 2 ve üzeri polipi olan hastalar olmak üzere polip sayısına göre iki alt gruba ayırıp kontrol grubu ile endometrial polip grupları arasında hemogram parametreleri, PLR ve NLR açısından karşılaştırmalar yaptık. Sonuç olarak; 1 polipi olan gruba göre 2 ve üzeri polipi olan grupta MPV değerlerini istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulduk ( $p=0,035$ ). Polip grubunu alt gruplara ayırdıktan sonra yapılan analizler tablo 2'de özetlenmiştir.

ri polipi olan hastalar olmak üzere polip sayısına göre iki alt gruba ayırıp kontrol grubu ile endometrial polip grupları arasında hemogram parametreleri, PLR ve NLR açısından karşılaştırmalar yaptık. Sonuç olarak; 1 polipi olan gruba göre 2 ve üzeri polipi olan grupta MPV değerlerini istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulduk ( $p=0,035$ ). Polip grubunu alt gruplara ayırdıktan sonra yapılan analizler tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Hemogram parametreleri açısından endometrial polip grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Değişken	Polip (n=51)	Kontrol (n=45)	P değeri
Yaş	$43,62 \pm 9,50$	$43,53 \pm 8,35$	0,96
Wbc	$7,83 \pm 2,62$	$7,72 \pm 1,89$	0,81
Hb	$12,53 \pm 1,71$	$12,77 \pm 1,39$	0,46
Htc	$38,20 \pm 4,81$	$37,76 \pm 3,73$	0,63
Trombosit	$281,11 \pm 68,78$	$284,28 \pm 92,93$	0,84
Mpv	$8,31 \pm 0,89$	$8,6 \pm 0,98$	0,13
Lenfosit	$2,11 \pm 0,70$	$2,23 \pm 0,73$	0,42
PLR	$146,89 \pm 61,33$	$138,98 \pm 60,51$	0,52
Nötrofil	$5,09 \pm 2,39$	$4,93 \pm 1,66$	0,73
NLR	$2,79 \pm 2,25$	$2,45 \pm 1,45$	0,81

\* Grupların karşılaştırılmasında Student's t-test ve Mann-Whitney U test kullanıldı.

**Tablo 2.** Polip sayılarına göre grupların verilerinin karşılaştırılması

Değişken	*1.grup (n=37)	**2. grup (n=8)	Kontrol (n=39)	p
Wbc	$7,79 \pm 2,5$	$7,43 \pm 2,29$	$7,73 \pm 1,82$	0,67
Hb	$12,54 \pm 1,68$	$11,87 \pm 1,77$	$12,69 \pm 1,38$	0,45
Htc	$38,04 \pm 4,7$	$36,67 \pm 4,99$	$37,4 \pm 3,58$	0,76
Trombosit	$293,73 \pm 66,23$	$227,12 \pm 58,85$	$289,58 \pm 85,37$	<b>0,034<sup>a</sup></b>
MPV	$8,13 \pm 0,82$	$8,95 \pm 1$	$8,55 \pm 0,96$	<b>0,039<sup>b</sup></b>
Lenfosit	$2,09 \pm 0,61$	$2,08 \pm 1,24$	$2,25 \pm 0,75$	0,51
PLR	$149,77 \pm 45,12$	$152,85 \pm 122,8$	$141,12 \pm 58,56$	0,22
Nötrofil	$5,1 \pm 2,32$	$4,73 \pm 1,85$	$4,81 \pm 1,53$	0,87
NLR	$2,68 \pm 1,98$	$3,62 \pm 3,67$	$2,41 \pm 1,51$	0,93

\*1 polipi olan hastalar \*\*2+ polipi olan hastalar \*\*\* Grupların karşılaştırılmasında Kruskal- Walls ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. a 1. ve 2. grubun karşılaştırılmasında  $p=0,012$ ; 1. grup ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında  $p=0,48$ ; 2. grup ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında  $p=0,019$ . b 1. ve 2. grubun karşılaştırılmasında  $p=0,035$ ; 1. grup ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında  $p=0,053$ ; 2. grup ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında  $p=0,27$

## TARTIŞMA

Kan elemanları ile jinekolojik benign patolojiler arasındaki ilişki organizmadaki bazı patolojilere oranla daha az araştırılmıştır. MPV; inflamatuvar sürecin değerlendirilmesinde bir trombosit aktivite belirteci olarak sıklıkla kullanılmaktadır (5). Gasparyan ve ark.'nın (10) yaptığı bir çalışmada; kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar gibi düşük seviyede inflamatuvar yanıt ile karakterize durumlarda artmış MPV değerleri tespit edilmiştir. Aktive romatoid artrit ve akut atakta ailesel akdeniz ateşi gibi yüksek seviyede inflamatuvar yanıt ile karakterize durumlarda ise; normalden daha düşük MPV değerleri bulunmuştur. Periferik kandaki NLR ve PLR sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleridir. NLR, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, ülseratif kolit ve inflamatuvar artrit gibi sistemik ya da lokal inflamatuvar yanıt ile karakterize bazı hastalıklarda tanısız değere sahiptir. Bu iki hücrenin birbirine oranı inflamasyonu tespit etmek için kullanılan bir araç haline gelmiştir. PLR endojen antikanser rezidülerin pre-inflamatuvar ve pre-koagülatif belirteci olarak kullanılmıştır. Ayrıca meme, over ve kolon kanseri için bir belirteç ve prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (11).

Literatür incelendiğinde; benign, premalign ve malign jinekolojik hastalıklar ile MPV gibi bazı hemogram parametrelerinin yanı sıra, NLR ve PLR gibi oranlar arasındaki ilişkilerin de araştırıldığı görülmektedir (5, 6, 12, 13). Bizim çalışmamızda hemogram parametreleri, PLR ve NLR açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak çalışmamızda alt grup analizi yapıldığında MPV değerlerinin polip sayısı ile doğru orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca; yine alt grup analizinde trombosit sayısı polip sayısı 2 ve üzeri olan grupta 1 polipi olan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak çalışmamızda 2 ve üzeri polipi olan hasta sayısının az olması bir limitasyon olarak değerlendirilmiştir. Yavuzcan ve ark.'nın (12) yaptığı benign jinekolojik olguları içeren çalışmada endometrioması olan, endometrioma dışı non-neoplastik adneksiyal kitlesi olan ve kontrol grubu olarak bilateral tüp ligasyonu yapılan 3 hasta grubuna ait hemogram parametreleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta gruplar arasında MPV, NLR, PLR ve diğer hemogram

parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Arıcı ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmada ise; semptomatik endometrial polipi olan hastalarda hemoglobin seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Premalign ve malign jinekolojik patolojiler ile tam kan sayımı parametreleri, NLR ve PLR arasındaki ilişkiyi araştırılan bazı çalışmalarda anlamlı sonuçlar bulunmuştur (5, 7, 13). Açmaz ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada endometrial hiperplazi, endometrium kanseri ve kontrol grupları arasında NLR ve PLR açısından karşılaştırma yapılmıştır. Bu çalışmada NLR ve PLR, kanser grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Karateke ve ark.'nın yaptığı çalışmada anormal vajinal kanama şikayeti ile başvuran hastalar patoloji sonuçlarına göre endometrial hiperplazi, endometrial kanser ve kontrol grubunu olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve gruplar MPV değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; endometrial kanser grubuna ait MPV değerleri en yüksek seviyede bulunmuştur (5). Kurtoğlu ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada endometrium kanseri nedeniyle cerrahi operasyon geçiren hastalar ile benign nedenlerle histerektomi olan hastaların MPV, PLR ve NLR değerleri karşılaştırılmıştır. MPV değerleri kanser olgularında benign olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak PLR ve NLR gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Sonuç olarak; premalign ve özellikle malign endometrial lezyonlarda NLR, PLR ve MPV değerlerinin yüksek bulunmasının inflamatuvar sürecin salınımını tetiklediği bazı sitokinlerin etkisiyle olduğu düşünülmektedir ancak bizim çalışmamızda bu değerler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum; endometrial polipi olan hastalarda NLR, PLR ve MPV'yi değiştirecek yeterli düzeyde inflamasyon olmaması ile açıklanabilir ya da sınırlı olan literatür bilgisiyle benign jinekolojik lezyonlarda bu parametrelerin ciddi bir artış göstermediği düşünülebilir. Endometrial polipler ile kan hücreleri arasındaki ilişkiyi daha açık bir şekilde ortaya koyabilecek geniş hasta serilerinde yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Hillard P. Benign Disease of the Female Reproductive Tract. In Berek JS ed. Berek & Novak's Gynecology. Vol. 15. Philadelphia,: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. p. 374-437.
2. Berek JS, Hillard P. Initial Assessment and Communication. In Berek JS ed. Berek & Novak's Gynecology. Vol. 15. Philadelphia,: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. p. 2-22
3. Arıcı B, Cengiz H, Yaşar L, Özdemir İA, Keven MC. Endometriyal poliplerde sayı, çap ve lokalizasyonun; laboratuvar, klinik ve histopatolojik bulgularla ilişkisi. Gaziantep Tıp Derg. 2012;18(2):90-94.
4. Ryan GL, Syrop CH, Van Voorhis BJ. Role, epidemiology, and natural history of benign uterine mass lesions. Clin Obstet Gynecol. 2005;48(2):312-24.
5. Karateke A, Kaplanoglu M, Baloglu A. Relations of Platelet Indices with Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(12):4905-8.
6. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Sari S, Tosun M. Platelet Indices May be Useful in Discrimination of Benign and Malign Endometrial Lesions, and Early and Advanced Stage Endometrial Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(13):5397-400.
7. Acmaz G, Aksoy H, Unal D, Ozyurt S, Cingillioglu B, Aksoy U, et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(4):1689-92.
8. Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, Sutton R, Evans J, Healey P, et al. The platelet-lymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA19-9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer. Surgery. 2008;143(5):658-66.
9. Zareifar S, Farahmand Far MR, Golfeshan F, Cohan N. Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESR and CRP. J Clin Lab Anal. 2014;28(3):245-8.
10. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Curr Pharm Des. 2011;17(1):47-58.
11. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. Eur J Cancer. 2011;47(17):2633-41.
12. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yıldız E, et al. Evaluation of mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in advanced stage endometriosis with endometrioma. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2013;14(4):210-5.
13. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, Vitonis AF, Welch WR, Goodman A, et al. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2014;132(3):542-50.