

Karakteristik Pasien Endofthalmitis Paska Pembedahan di RS PMN Cicendo tahun 2016 -2020

Hasiholan Tigor Adityo Hasibuan, Erwin Iskandar
Subdivisi Vitreoretina
RS PMN Cicendo Bandung

Abstract

Introduction: Postoperative endophthalmitis was defined as severe ocular inflammation affecting the anterior and posterior segments of the eye after intraocular surgery. The source of the causative microorganism could be from the normal flora of the ocular surface or from contaminated instruments. Surgery with pars plana vitrectomy, intravitreal injection of antibiotics and vitreous tap.

Purpose: To determine the characteristics of patients diagnosed with endophthalmitis during the last 5 years at Cicendo Eye Hospital, Bandung.

Methods: Retrospective study of the medical records from the patient diagnosed with endophthalmitis after surgery in Cicendo Eye Hospital from 2016 to 2020 who underwent pars plana vitrectomy, intravitreal antibiotics injection, and vitreous tap. The clinical and demographic data of the patients were described, such as the history of previous ocular surgery, the endophthalmitis onset, visual progression, microbiological features.

Results: There were 37 patients were included in this study. The most common etiology were post cataract surgery with 16 patients. One month follow up post surgery presenting visual acuity predominant more than counting finger and hand movement. Most pathogens found in gram staining were gram (+) coccus and most found in culture were staphylococcus epidermidis.

Conclusion : Most of endophthalmitis in RS PMN Cicendo in this five year study were caused of gram (+) coccus and Pars Plana Vitrectomy with intra vitreak antibiotic could increase the visual prognosis.

Keywords: endophthalmitis, postoperative

Pendahuluan

Endoftalmitis Paska Operasi didefinisikan sebagai inflamasi okuler berat yang mengenai segmen anterior dan posterior mata setelah operasi intraokuler. Biasanya, endoftalmitis pasca operasi disebabkan oleh mikroorganisme yang masuk ke dalam mata yang berasal dari flora normal konjungtiva dan kulit atau dari instrumen yang terkontaminasi.^{1,2,3} Infeksi dapat terjadi sejak beberapa jam paska operasi hingga 6 minggu pasca operasi, namun kadang dapat juga terjadi beberapa bulan atau tahun setelah operasi intraokuler pada pasien dengan resiko tinggi atau akibat lambatnya pertumbuhan mikroorganisme.^{2,3} ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeon) dalam guidelines 2013, menyatakan bahwa sumber infeksi penyebab endoftalmitis meliputi flora permukaan okuler pasien, kontaminasi instrumen, daerah operasi, penyembuhan luka yang lama, atau adanya riwayat infeksi palpebral praoperasi.¹ Faktor resiko terjadinya endoftalmitis pasca operasi antara lain adalah ruptur kapsul pascaeior, adanya sisa material lensa, dan prosedur operasi.² Manifestasi klinis juga sangat bervariasi. Dampak akibat endoftalmitis juga tergantung pada beberapa faktor, antara lain umur, status imun pasien, virulensi mikroorganisme, dan sensitivitas antibiotik serta waktu antara operasi dan terapi.^{1,3,4} Pemberian antibiotik spektrum luas yang mencakup mikroorganisme gram positif dan negatif sangat dianjurkan dan obat diberikan langsung ke dalam kavum vitreus, untuk mendapatkan konsentrasi obat yang efektif dibandingkan dengan pemberian sistemik.^{1,2,5} Vancomycin, amino glikosida, dan cephalosporin adalah jenis Antibiotik yang sering digunakan dalam mengobati Endoftalmitis.² Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik pasien endoftalmitis di RS PMN Cicendo selama 5 tahun dan untuk mengetahui jenis kuman penyebab yang didapatkan dari hasil pemeriksaan kultur di laboratorium.

Metodologi

Penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data retrospektif dari rekam medis pasien yang didiagnosis Endoftalmitis Eksogen Pasca Operasi di Rumah Sakit PMN Cicendo selama tahun 2016-2020. Karakteristik pasien, meliputi data usia, jenis kelamin, alamat, riwayat operasi sebelumnya, komplikasi operasi, onset gejala, manifestasi klinis, visus dan jenis mikroorganisme penyebab melalui pengambilan sampel *vitreous tap*. USG mata dan funduskopi indirek dilakukan pada semua kasus untuk menilai inflamasi pada vitreus dan mendeteksi adanya kelainan retina.

Kriteria inklusi pasien yang menjadi sampel pada penelitian ini adalah: pasien yang terdiagnosis endoftalmitis dalam jangka waktu 5 tahun di RS PMN Cicendo, pasien menderita endoftalmitis paska tindakan operasi Pars Plana Vitrektomi Injeksi Intra Vitreal Antibiotik (PPV IVAB) dan Vitreous Tap yang

dilakukan di kamar operasi RS PMN Cicendo , mengikuti *follow up* hingga 1 bulan paska operasi. Sampel vitreous tap dikirim ke laboratorium mikrobiologi dan dilakukan pemeriksaan kultur resistensi. Kriteria Eksklusi pada penelitian ini yaitu pasien endoftalmitis dengan riwayat rujukan operasi di RS lain dan pasien yang terdiagnosis sebagai endoftalmitis endogen.

Pada semua kasus dilakukan tindakan PPV+IVAB+Vitreous Tap dan cairan vitreous di kirim ke laboratorium. Pemeriksaan terhadap cairan vitreous meliputi pemeriksaan pewarnaan gram dan kultur sensitivitas.

Kultur mikrobiologi dilakukan dari pemeriksaan cairan vitreus sebelum dilakukan pars plana vitrektomi dan injeksi intravitreal antibiotik. Dari hasil pemeriksaan kultur sensitivitas semua pasien dilakukan vitrektomi pars plana dengan injeksi intravitreal Antibiotik, yaitu Vancomycin 1mg/0,1 ml dan Ceftazidime 2.25 mg/0,1 ml terkecuali ada 2 sampel pasien yang di injeksi vigamox terkait ketersediaan obat saat itu.

Antibiotik topikal yang diberikan adalah Moxifloxacin, golongan kuinolon generasi ke empat dan Antibiotik sistemik yang diberikan adalah ciprofloxacin yang juga golongan kuinolon. Kortikosteroid topikal dan sistemik diberikan sesuai indikasi, yaitu prednisolone asetat topikal dan metil prednisolone oral yang disesuaikan dosisnya. Pasien di follow up selama 4 minggu dengan pemeriksaan visus serta segmen anterior dan posterior lengkap di poli Mata subdivisi vitreoretina RS PMN Cicendo.

Data yang didapat, dihitung frekuensi dan persentase dari masing masing variabel. Visus saat akhir akan dinilai untuk menentukan dampak visual dari penatalaksanaan endoftalmitis, Pembagian visus (tajam penglihatan) dikelompokkan menjadi :No Light Perception (NLP) ; Light Perception (LP) ; Lambaian tangan (Hand Movement) s/d 20/400 ; 20/400 – 20/200 ; > 20/200. Dikatakan mempunyai dampak visual baik jika didapatkan visus lebih baik dari 20/400 pada saat follow up akhir.

HASIL

Didapatkan 37 orang pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian ini. Tabel 1 memuat data karakteristik dasar pasien dimana usia rata-rata pasien adalah $52,1 \pm 18$ tahun. Dimana pasien termuda berusia 5 tahun dan yang tertua adalah 69 tahun. Visus pada saat pasien datang pertama kali didapatkan 97,3 % datang dengan visus dibawah 3/60 dan paska follow up 1 bulan didapatkan hanya sisa 67,5% yang masih berada di bawah 3/60.

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien penelitian

Karakteristik dasar	N (%)
Jenis kelamin	
Pria	20 (54)
Wanita	17 (46)
Usia	52,1 ±18
Lateralitas	
Mata kanan	13 (35)
Mata kiri	24 (65)
Visus sebelum operasi	
> 6/12	0 (0)
> 6/18 – 6/12	0 (0)
> 6/60 – 6/18	1 (2.7)
> 3/60 – 6/60	0 (0)
1/60 - 3/60	5 (13.5)
1/300	21 (56.7)
LP	7 (18.9)
NLP	3 (8.1)
Visus 1 bulan setelah operasi	
> 6/12	1 (2.7)
> 6/18 – 6/12	5 (13.5)
> 6/60 – 6/18	5 (13.5)
> 3/60 – 6/60	1 (2.7)
1/60 – 3/60	6 (16.2)
1/300	9 (24.3)
LP	3 (8.1)
NLP	7 (18.9)

Pada tabel 2 disajikan data jenis operasi terdahulu sebelum pasien menderita endophthalmitis, prosedur terbanyak adalah Fakoemulsifikasi +IOL (29,7%) dan Pars Plana Vitrektomi (16,5%). Jenis operasi sebelumnya dikelompokkan berdasarkan subdivisi yang menanganinya, sesuai dengan data rekam medis dari poli tersebut berasal sebelum dirujuk ke poli vitreoretinal untuk tindakan PPV IVAB dan vitreous tap. Pada hasil pemeriksaan visus didapatkan visus sebelum operasi

terbanyak adalah <math><3/60</math> (45.7% , n=16). Sedangkan visus setelah operasi 1 bulan masih didominasi oleh visus <math><3/60</math> (28.6% , n=10), namun terjadi penambahan pada kelompok visus lainnya.

Sebelum tindakan PPV IVAB, Sebagian besar kasus memiliki visus 1/300 (21 mata) dan paska tindakan didapatkan pasien dengan visus 1/300 berkurang menjadi 16 mata saja (24%). Sementara itu terjadi peningkatan jumlah pasien dengan visus NLP yaitu dari 3 pasien menjadi 7 pasien pada 1 bulan paska tindakan PPV IVAB.

Tabel 2. Riwayat Operasi Pada Pasien Endoftalmitis

Jenis Operasi	N (%)
Bedah Katarak	
Fakoemulsifikasi +IOL	11 (29.73%)
SICE +IOL	4 (10.81%)
Implantasi IOL Sekunder	1 (2.7%)
Bedah Glaukoma	
Trabekulektomi	4 (10.81%)
Kombinasi fakoemulsifikasi dan trabekulektomi	1 (2.7%)
Bedah Kornea	
Penetrating keratoplasty	3 (8.11%)
Hecting kornea dan eksplorasi	3 (8.11%)
Bedah Vitreoretina	
Pars Plana Vitrektomi	6 (16.21%)
Injeksi Avastin	1 (2.7%)
Pars Plana Lensectomy	1 (2.7%)
Evakuasi Silicone Oil	2 (5.41%)

Pada tabel 3 menggambarkan onset terjadinya endoftalmitis pada masing-masing kasus dan dalam hal ini onset terpendek didapat pada fakoemulsifikasi dan implantasi IOL sekunder, yaitu dalam 24 jam terjadi endoftalmitis. Sementara onset terlama adalah pada prosedur paska trabekulektomi , yaitu terjadi 5 tahun paska tindakan. Peneliti sendiri memasukkan angka rata-rata (mean) onset sebagai perbandingan lamanya onset pada masing-masing tindakan pembedahan.

Tabel 3. Onset Endoftalmitis

Jenis Operasi	Onset (Mean)
Bedah Katarak	
Fakoemulsifikasi +IOL	27,63 hari
SICE +IOL	12,3 hari
Implantasi IOL Sekunder	1 hari
Bedah Glaukoma	
Trabekulektomi	45 bulan
Kombinasi fakoemulsifikasi dan trabekulektomi	1 hari
Bedah Kornea	
Penetrating keratoplasty	13 bulan
Hecting kornea dan eksplorasi	11,3 hari
Bedah Vitreoretina	
Pars Plana Vitrektomi	95,3 hari
Injeksi Avastin	4 hari
Pars Plana Lensectomy	9 hari
Evakuasi Silicone Oil	5 hari

Pada tabel 4 menggambarkan jenis mikroorganisme yang tumbuh saat dilakukan kultur. Pada sampel penelitian terdapat 21 kasus yang dilakukan kultur kuman dari cairan vitreous tap nya. Pada 21 kasus yang dilakukan kultur kuman, terdapat 14 kasus yang tidak ditemukan adanya pertumbuhan bakteri dan 7 kasus yang saat dikultur terdapat pertumbuhan kuman. Pada kultur ditemukan pertumbuhan kuman didominasi oleh *Coagulase Negative Staphylococcus* (16,21%, n=6). Pada kelompok ini, *Staphylococcus epidermidis* menjadi kuman terbanyak yang ditemukan pada vitreous tap (5.4%, n=2). Kemudian diikuti oleh bakteri gram positif dan gram negatif lainnya. Tidak ditemukan adanya pertumbuhan jamur pada kasus ini.

Tabel 4. Tabel hasil biakan kuman pada kasus endoftalmitis

Keterangan	N	%
Mikroorganisme yang ditemukan		
Tidak dilakukan	16	43.2
Tidak ada pertumbuhan bakteri	14	37.8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	5.4
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	2.7
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	2.7
<i>Streptococcus pseudoporcinus</i>	1	2.7
<i>Streptococcus viridans</i>	1	2.7
<i>Stenothrophomonas maltophilia</i>	1	2.7

Diskusi

Pada kasus endoftalmitis yang telah dikumpulkan, sebanyak 16 kasus terjadi setelah operasi katarak terutama fakoemulsifikasi (43,24%, n=16) diikuti bedah vitreous sebanyak (24,32%, n=9). Hal ini bisa saja terjadi oleh karena pembedahan yang paling sering dilakukan oleh spesialis mata adalah bedah katarak. Hal ini sesuai dengan rata-rata usia pasien yaitu 53 tahun dimana pada usia tersebut katarak merupakan prevalensi utama alasan pasien dilakukan operasi.⁶

Operasi katarak akan meningkatkan risiko endoftalmitis akut pasca operatif sebanyak 6 kali, namun hanya 1 dalam 500 hingga 1000 operasi katarak yang terjadi endoftalmitis, karena kemampuan sistem imun tubuh untuk memperkecil inokulum.^{6,7} Meskipun jarang terjadi akan tetapi dapat menyebabkan hasil visus yang buruk bahkan hingga kebutaan. Berdasarkan EVS, hanya 53% pasien dengan endoftalmitis akut pasca operatif yang mencapai visus 20/40 (LogMAR 0.30) atau lebih, dan sekitar 15% pasien dengan visus 20/200 (LogMAR 1.00) atau lebih buruk.^{3,4,5}

Beberapa penelitian melaporkan bahwa *outcome* visus lebih baik pada endoftalmitis yang disebabkan oleh *Staphylococci* coagulase-negative, daripada *Streptococcus* sp⁸,

Semua pasien pada penelitian ini dilakukan PPV dan IVAB, namun ada kasus yang juga dilakukan eksplantasi lensa dan kasus lainnya dilakukan debridement bleb. Pada awalnya pada kasus ini ditemukan sebanyak 36 kasus (97,3%) pasien memiliki visus <3/60 namun 1 bulan setelah dilakukan operasi, visus <3/60 hanya terdapat pada 25 kasus (67,5%). Dengan demikian dapat dikatakan secara kasar PPV pada kasus endoftalmitis akut sangat bermanfaat. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Negretti, et al. dimana terjadi peningkatan visus secara bermakna ketika PPV dilakukan segera setelah tegak diagnosis endoftalmitis akut. Dalam penelitiannya juga disebutkan bahwa walaupun dilakukan penundaan dibawah 7 hari, visus setelah dilakukan operasi secara signifikan membaik⁶.

Pada kelompok ini mikroorganisme terbanyak yang ditemukan pada kultur ada *Staphylococcus epidermidis*, hal ini sesuai dengan penelitian pada center lain yang menyatakan bahwa kuman *Staphylococcus epidermidis* merupakan kuman tersering yang menyebabkan endoftalmitis. Hal ini dikarenakan *Staphylococcus epidermidis* juga merupakan flora normal yang dapat ditemukan di konjungtiva. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di tempat lain dimana *Coagulase Negative Staphylococcus* seperti *Staphylococcus epidermidis* merupakan bakteri terbanyak yang ditemukan pada konjungtiva dan kelopak mata⁷. Penelitian yang lain juga menemukan *Staphylococcus epidermidis* sebagai flora normal yang ditemukan pada pekerja kesehatan di rumah sakit⁸. Pada penelitian lain juga disebutkan bahwa *S. epidermidis* menjadi kuman patogen terbanyak penyebab endoftalmitis⁹. Menurut penelitian lainnya, strain *Staphylococcus* memiliki hasil visus yang lebih baik dibandingkan strain *Streptococcus*. Hal ini dikarenakan pada grup *Streptococcus* dapat melepaskan eksotoksin yang menyebabkan kerusakan lebih lanjut dibandingkan dengan grup lainnya⁶. Penelitian lainnya juga menyebutkan bahwa kasus dengan hasil kultur yang negatif cenderung mempunyai hasil akhir visus yang lebih baik.¹⁰

Pada kelompok ini semua dilakukan injeksi intravitreal antibiotik vancomycin-ceftazidime (94,5% , n=35) dan moxifloxacin (5,5% , n=2). Pada penelitian lain, semua dari bakteri kultur hasil vitreous tap memiliki sensitifitas terhadap vancomycin. Hal ini sesuai dengan penelitian ini bahwa hampir seluruh bakteri yang dikultur kemungkinan memiliki sensitivitas yang baik terhadap

vancomycin-ceftazidone. Pemberian moxifloxacin pada kasus ini juga mempertimbangkan sensitivitas bakteri yang sering ditemukan pada vitreous tap.⁹ Pemberian fluoroquinolone sebagai profilaksis dari terjadinya endoftalmitis menyebabkan peningkatan angka kejadian resistensi bakteri terhadap beberapa antibiotik turunan fluoroquinolone seperti ciprofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin dan moxifloxacin^{11,12}.

Terkait kasus endoftalmitis paska tindakan bedah katarak, European Society of Cataract and Refractive Surgery (ESCRS) mempublikasikan penelitiannya yang menguatkan bukti sefuroksim intrakamera mampu menurunkan kejadian endoftalmitis sebesar lima kali lipat dibandingkan dengan kelompok penelitian lainnya, yang menggunakan levofloksasin topikal prabedah. Dosis yang direkomendasikan ESCRS adalah 1 mg cefuroksim intrakamera yang diinjeksikan pada akhir operasi. Studi lain meneliti pilihan antibiotik selain cefuroksim, pilihan yang dinilai efektif juga dalam penggunaan intrakamera adalah cefazolin dan moksifloksasin, namun sayangnya di negara Asia, resistensi terhadap moksifloksasin cukup tinggi.¹³

Salah satu kelemahan pada penelitian ini faktor resiko ataupun underlying disease tidak di ikut sertakan dalam penelitian ini. Penyakit penyerta / komorbid pada pasien pada beberapa jurnal dikatakan dapat meningkatkan risiko endoftalmitis sekaligus mempengaruhi prognosis dari paska PPV IVAB. Alshihry et al (2014) menuliskan komorbid diabetes melitus merupakan faktor resiko yang terbanyak. Faktor penyebab lainnya adalah infeksi pada bibir luka operasi dan adanya infeksi mata sebelum operasi seperti blefaritis, konjungtivitis dan uveitis yang kemudian memunculkan komplikasi intra operatif.¹⁴ Altan et al juga mencanumkan bahwa faktor resiko terbanyak adalah diabetes melitus diikuti dengan Riwayat hipertensi. Namun untuk etiologic endoftalmitis dikatakan kuman penyebab *S. Epidermidis* memberikan prognosis visus akhir yang lebih baik daripada jenis operasi yang lain dan penyebab *Streptococcus* sp yang lebih virulen.¹⁵

Dampak Visual pada Endoftalmitis pasca operasi pada penelitian ini didapatkan cukup baik, dimana setelah tindakan dan follow up, tajam penglihatan akhir didapatkan ada pasien yang mencapai visus > 6/12 dan peningkatan persentase visus diatas 6/60. Beberapa kasus yang tidak berhasil, dimana tajam penglihatan yang hilang, atau yang lebih jelek dari 3/60 dapat merupakan akibat kondisi klinis inflamasi yang berat saat kunjungan awal dan dapat dipengaruhi faktor lain yang memperberat kondisinya seperti adanya riwayat penyakit sistemik, kultur mikroorganisme

yang positif, sehingga walaupun dengan pengobatan maksimal, tidak didapatkan hasil yang baik.
12,15

Kelemahan pada penelitian ini adalah jumlah sampel dan hasil data kultur sensitivitas dari laboratorium yang terkadang belum sesuai. Dimasa yang akan datang diperlukan penelitian prospektif dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan kurun waktu yang lebih panjang untuk dapat menyimpulkan faktor-faktor yang mempengaruhi *outcome* penatalaksanaan endoftalmitis akut pasca operatif.

Kesimpulan

Pada studi retrospektif di RS PMN Cicendo tahun 2016 -2021 didapatkan kasus endoftalmitis paling banyak muncul paska operasi katarak dengan penyebab terbanyak adalah bakteri *Coccus* gram positif. Tindakan pembedahan PPV IVAB terbukti dapat meningkatkan prognosis visual.

DAFTAR PUSTAKA

1. Barry P, Cordovés L , Gardner S. ESCRS guidelines for prevention and treatment of endophthalmitis following cataract surgery: data, dilemmas and conclusions. *European Society of Cataract and Refractive Surgeons*. 2013:1-44.
2. Seal D, Pleyer U. Endophthalmitis including prevention and trauma. *Ocular Infection*. Informa: New York. 2008.HLM.44-66.
3. Carcher C, Bennenim E, Manet A S. Incidence of acute pasca operative endophthalmitis after cataract surgery; A nationwide study in France from 2005-2014.*Ophthalmol*. 2016.123.1414-20.
4. Choi J A, Chung S K. Post operative endophthalmitis following cataract surgery in Asia. *ISRN. Hindawi*. 2011:1-5.
5. Maalouf F, Abdulaal M, Hamam R N. Chronic post operative endophthalmitis: a review of clinical characteristics, microbiology, treatment strategies and outcomes. *International Journal of Inflammation*. 2012:1- 6.
6. Negretti G, Chan W, Pavesio C, Muqit M. Vitrectomy for endophthalmitis: 5-year study of outcomes and complications. *BMJ Open Ophthalmology*. 2020;5(1):e000423.
7. Ratnumnoi R, Keorochana N, Sonthisombat C. Normal flora of conjunctiva and lid margin, as well as its antibiotic sensitivity, in patients undergoing cataract surgery at Phramongkutkloa Hospital. *Clinical Ophthalmology*. 2017;Volume 11:237-241
8. Trindade R, Bonfim A, Resende M. Conjunctival microbial flora of clinically normal persons who work in a hospital environment. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2000;31(1):12-16.
9. Yannuzzi N, Patel N, Relhan N, Tran K, Si N, Albin T et al. Clinical Features, Antibiotic Susceptibilities, and Treatment Outcomes of Endophthalmitis Caused by *Staphylococcus epidermidis*. *Ophthalmology Retina*. 2018;2(5):396-400.
10. Lee C, Khan M, Patrie J, Bajwa A, Shildkrot Y. Pars Plana Vitrectomy for Endophthalmitis: Microbiologic Spectrum and Clinical Outcomes. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2020;:1-6.

11. Schimel AM, Miller D, Flynn HW. Evolving fluoroquinolone resistance among coagulase-negative Staphylococcus isolates causing endophthalmitis. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:1617e1618.
12. Bispo PJ, Alfonso EC, Flynn HW, Miller D. Emerging 8-methoxyfluoroquinolone resistance among methicillin- susceptible Staphylococcus epidermidis isolates recovered from patients with endophthalmitis. *J Clin Microbiol.* 2013;51-4
13. Barry P, Cordoves L, Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment Following Cataract Surgery : Data, Dilemas, Conclusion. Ireland: ESCRS; 2013:1-25.
14. Alshihry AM. Epidemiology of postoperative endophthalmitis in a specialized eye hospital. 2014. *Epidemiol.* 2014;4(1):1-3.
15. Altan T, Acar N, Kapran Z, Unver YB, Yurttaser S, KÜÇÜKSÜMER Y , et al. Acute-onset endophthalmitis after cataract surgery: success of initial therapy, visual outcomes, and related Pfactors. *Retina.* 2009 May 1;29(5):606-12