

## BÖLÜM 26

### PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK VE TUBA OVARIAN APSE

Berfin ÇİRKİN DORUK<sup>1</sup>

#### PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK

Pelvik inflamatuvar hastalık (PID), kadınlarda uterus, yumurta kanalları ve yumurtalıkların herhangi birini veya tamamını içeren üst genital sistem yapılarının akut enfeksiyonunu ifade eder; buna sıklıkla komşu pelvik organların tutulumu eşlik eder. Geleneksel olarak, PID, üst genital yola yükselen cinsel yolla bulaşan bir ajan tarafından başlatılır ve onu transservikal tıbbi prosedürler, hamilelik ve pelvik organlara uzanabilen diğer birincil abdominal süreçlerin neden olduğu pelvik enfeksiyonlardan ayırt eder (1). PID endometrit, salpenjit, tubaovaryan apse ve pelvik peritonitin herhangi bir kombinasyonudur. Enfeksiyon akut, rekürren veya kronik olarak gelişebilmektedir. Rekürren PID daha çok geçirilmiş enfeksiyona bağlı olarak gelişen tubal hasar sonrası tekrar enfeksiyon gelişmesidir. Kronik PID ise geçirilmiş enfeksiyona sekonder olarak parametrium, tuba ve overlerde oluşturduğu değişimleri anlatmaktadır.

Genel olarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok kaynak zengini ülkede PID prevalansı yakın geçmişte azalmıştır (2). PID, ABD'de hastane yatışlarında en sık jinekolojik sorun olarak görülmüş ve bu kadınların %11'i yaklaşık 2 milyon dolar bütçe harcanarak tedavi edilmiştir. İnsidans oranları düşmüş olsa da PID kadınlar da mortalite ve morbitide sebebi olmaya devam etmektedir. PID'in daha çok kontraseptif yöntem kullanmadan cinsel yönden aktif olanlar, 15-25 yaş arası kadınlarda görüldüğü belirtilmiştir (3).

#### RİSK FAKTÖRLERİ

Cinsiyet, pelvik inflamatuvar hastalık için birincil risk faktörüdür. Cinsel olarak yoksun kadınlar PID için risk altında değildir ve uzun süredir tek eşli ilişkileri olan kadınlar nadiren PID geliştirir. Öte yandan, birden fazla cinsel partneri olan

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, berfin.cirkin@hotmail.com

kadınlar en yüksek risk altındadır. Daha genç yaş, geçmiş klamidya enfeksiyonu, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonu olan bir partner ve önceki PID diğer önemli risk faktörleridir. PID sıklığı, kullanılan doğum kontrol yönteminden de etkilenir; bariyer kontrasepsiyon koruyucudur. Risk faktörleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Risk faktörleri**

- Çoklu partner
- Partnerde cinsel yolla bulaşan enfeksiyon varlığı
- Yaş :15-25 yaş arası daha sık görülmekte
- Geçirilmiş PID bulunması
- Bariyer kontrasepsiyon kullanmama
- Rahim içi araç kullanımı ve invaziv girişimler
- Sigara kullanımı ve madde bağımlılığı
- Vajinal duş yapılması
- Siyah ırk (4)

## ETİYOLOJİ

*Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis*, cinsel olarak aktif menopoz öncesi kadınlar arasında pelvik inflamatuvar hastalıkta yaygın olarak tanımlanan patojenlerdir. *Mycoplasma genitalium*’un menopoz öncesi grupta da bir neden olması muhtemeldir. *Menopoz sonrası kadınlarda görülen nadir PID vakalarından E. coli* ve kolonik anaeroblar sorumlu olabilir. Tanımlanan çok nadir patojenler arasında *Mycobacterium tuberculosis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, ve aktinomikoz ajanları bulunur. Bununla birlikte, çoğu durumda, PID’nin kesin mikrobiyal etiyojisi bilinmemektedir. Başlatan patojenden bağımsız olarak, PID klinik olarak karışık bir polimikrobiyal enfeksiyon olarak kabul edilir. Genel olarak etiyojide bulunan ajanlar Tablo 2’de yer verilmiştir.

**Tablo 2. Pelvik İnflamatuvar Hastalık etiyojisinde rol aldığı gösterilmiş patojenler**

- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Mycoplasma genitalium*
- *Bacteriodes spp.*
- Aerobik streptokoklar
- Anareobik peptokok ve peptosterptokoklar
- Gram negatif enterik basiller
- *E. coli*
- *Klebsiella spp.*
- *Proteus spp.* (5)

## PATOGENEZ

Endoservikal kanal normalde steril olan üst genital yolu dinamik vajinal ekosistemin organizmalarından koruyan bir bariyer işlevi görür. Cinsel yolla bulaşan patojenlerle endoservikal enfeksiyon bu bariyeri bozabilir. Bu bariyerin bozulması, vajinal bakterilerin üst genital organlara erişimini sağlar, endometriumu, ardından endosalpinks, yumurtalık korteksi, pelvik peritonu ve bunların altındaki stromayı enfekte eder. Ortaya çıkan enfeksiyon, subklinik olabilir veya pelvik inflamatuvar hastalığın klinik durumu olarak kendini gösterebilir. Alt genital sistem bakterilerinin bazı kadınlarda PID'ye neden olurken diğerlerinde neden olmamasının nedenleri tam olarak anlaşılmamıştır, ancak immün yanıtta genetik varyasyonlar, servikal mukusun viskozitesini etkileyen östrojen seviyeleri ve potansiyel patojenlerin bakteriyel yükü ile ilgili olabilir.

PID'de mikroorganizmaların üç yol ile yayıldığı tahmin edilmektedir;

- **İntra-abdominal yol**, servikse ulaşan mikroorganizmaların, endometrium, salpinksler (tubauterina) ve peritoneal kaviteyi (endometrit, salpenjit, tuba-ovarian apseler, pelvik peritonit) tutması
- **Lenfatik sistem yol**, intra-uterin ortamdaki enfeksiyonun parametriumu geçişi
- **Hematojen yol**, ender olmakla birlikte, tüberküloz gibi hastalıklar (3)

## KLİNİK SEMPTOMLAR VE BULGULAR

Alt karın ağrısı, PID'li kadınlarda en önemli semptomdur. Karın ağrısı genellikle iki taraflıdır ve nadiren iki haftadan uzun sürer. Ağrının karakteri değişkendir ve bazı durumlarda oldukça hafif olabilir. Yakın zamanda cinsel ilişki sırasında veya sarsıcı hareketlerle kötüleşen ağrı, PID'nin tek başvuru semptomu olabilir. Adet sırasında veya hemen sonrasında ağrının başlaması özellikle düşündürücüdür.

PID'li kadınların çoğunda hafif ila orta derecede hastalık vardır ve yalnızca bir azınlık genellikle daha şiddetli ağrı, muayenede daha fazla hassasiyet ve ateş gibi sistemik özellikler ile kendini gösteren peritonit veya pelvik apse geliştirir. Anormal uterin kanama (post-koital kanama, adetler arası kanama, menoraji) PID'li hastaların üçte birinde veya daha fazlasında görülür. Diğer spesifik olmayan şikayetler, idrar sıklığı ve anormal vajinal akıntıyı içerir.(6)

Fizik muayenede, PID'li kadınların çoğunda palpasyonda, en büyük alt kadranda simetrik olabilen veya olmayabilen abdominal hassasiyet vardır. Defans, rebound, batın hassasiyeti, ateş ve azalmış bağırsak sesleri genellikle daha şiddetli PID'si olan kadınlarla sınırlıdır.

Bimanuel pelvik muayenede akut servikal hareket, uterus ve adneksiyal hassasiyet, akut semptomatik PID'nin tanımlayıcı özellikleridir. Pürülan endoservikal akıntı ve/veya vajinal akıntı da yaygındır. Bununla birlikte, hafif ila orta dereceli PID'de adneksiyal hassasiyetin belirgin lateralizasyonu nadirdir.

## TANI

PID şüphesi olan kadınların ilk değerlendirmesinin amacı, olası bir PID klinik tanısı koymak, bu tanı olasılığını artıran ek bulguları değerlendirmek ve diğer potansiyel pelvik ağrı nedenlerini değerlendirmektir. Ek olarak, PID için risk altındaki bireylerde meydana gelebilecek enfeksiyonlar veya ko-morbiditeler test edilmelidir.

PID tedavisinde gecikme ciddi sorunlara yol açmaktadır, bu nedenle tanıyı koymada öncelikli olan klinik değerlendirmedir. Görüntüleme ve laboratuvar sonuçlarının beklenmeden klinik değerlendirmeye göre tedaviye başlanması önemlidir. PID'deki çoğu laboratuvar bulgusu spesifik değildir. PID genellikle akut bir süreç olmasına rağmen, daha şiddetli hastalığı olan PID hastalarının sadece küçük bir kısmı periferik kan lökositozu sergiler. Benzer şekilde, yüksek bir eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) zayıf duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.(7)

PID olduğundan şüphelenilen tüm kadınlar için aşağıdaki testler yapılmalıdır:

- Hamilelik testi
- Vajinal akıntının mikroskopisi (mümkünse)
- *C. trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* için nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT'ler)
- *Mycoplasma genitalium* için NAAT (varsa)
- HIV taraması
- Frengi için serolojik testler

Pelvik görüntüleme, pelvik ağrının alternatif nedenlerini veya PID komplikasyonlarını değerlendirmeye yardımcı olabilir. Bununla birlikte, PID ile uyumlu radyografik bulguların olmaması, PID olasılığını dışlamaz ve olası PID için tedaviyi bırakmak veya geciktirmek için bir neden olmamalıdır. Ultrason en çok çalışılan görüntüleme tekniğidir ve PID şüphesi olan kadınlarda BT veya MRI kullanımına ilişkin sınırlı kanıt vardır; ancak, BT ve MRG, atipik ve şiddetli prezentasyonlu kadınlarda alternatif tanıları dışlamak için yararlıdır.

Laparoskopi, tanıda altın standarttır. Ancak rutinde yapılması çok mümkün değildir. Laparoskopi ile kesin tanısı konulmuş olgularda, pelvis muayenesinin ve anamnezin tanılama neden olduğu anlaşılmıştır ve sonrasında CDC (Centers for Disease Control and Prevention) kriterleri ortaya atılmıştır.

## AYIRICI TANI

PID'nin ayırıcı tanısı geniştir ve diğer pelvik patolojileri, idrar yolu süreçlerini ve gastrointestinal sistem bozukluklarını içerir. PID için ana ayırıcı tanılar ve düşündürücü özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3. Pelvik inflamatuvar hastalık için ayırıcı tanı**

Teşhis	Müstehcen Özellikler
dış gebelik	Kaçırılan adet tarihi, pozitif gebelik testi
Yumurtalık kisti rüptürü/torsiyonu	Ani başlayan şiddetli ağrı
Endometriozis	Döngüsel veya kronik ağrı
Sistit	İdrar sıklığı ve/veya dizüri
Apendisit	Sağ iliak fossada lokalize ağrı, kusma
Divertikülit	Yaşlı kadınlarda bağırsak semptomları
Huzursuz bağırsak sendromu	Yaygın karın ağrısı, kabızlık, ishal
fonksiyonel ağrı	Diğer nedenler hariç tutuldu

## TEDAVİ

PID tanılı hastalarda yaklaşım antibiyotik verilmesi, genel sağlık önlemlerinin alınması ve yakın izlemi içerir. Hafif ve orta şiddette belirtilerin olduğu hastalarda ayaktan tedavi ve izlem yapılabilir. Ayaktan tedavi olan olgularda tedavi uyumu çok önemlidir.

Hastaneye yatış ve parenteral antibiyotikler için endikasyonlar şunları içerir:

- Şiddetli klinik hastalık (örn. ateş  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  [ $101^{\circ}\text{F}$ ], bulantı ve kusma)
- Pelvik apseli komplike PID (tubo-ovaryan apse dahil) ( bkz .
- Alternatif etioloji (örneğin, apandisit veya yumurtalık torsiyonu) için olası invaziv tanısal değerlendirme ihtiyacı veya şüpheli rüptüre tubo-ovaryan apsesi için cerrahi müdahale
- Ağızdan ilaç alamama
- Gebelik
- Oral ilaçlara yanıt veya tolerans eksikliği
- Tedaviye uyumsuzluk endişesi (8)

PID nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar için, ikinci nesil sefalosporin artı doksisisiklin ile başlangıç parenteral tedavi önerilir. Ayrıca anaerobik kapsamın dahil edilmesi gerekmektedir. Uygun rejimler arasında seftriakson (24 saatte bir 1 g intravenöz) artı doksisisiklin artı metronidazol (günde iki kez 500 mg); sefoksitin (altı saatte bir 2 g intravenöz) artı doksisisiklin; ve sefotetan (her 12 saatte bir damardan 2 g) artı doksisisiklin. Doksisisiklin dozu her 12 saatte bir 100 mg'dır.

Parenteral rejim, 24 ila 48 saatlik sürekli klinik iyileşmeden sonra oral tedaviye geçilebilir. 14 günlük tedavi süresini tamamlamak için günde iki kez 100 mg doksisiklin artı metronidazol (günde iki kez ağızdan 500 mg) .

**Ayakta tedavi gören hafif veya orta dereceli PID hastaları için** seftriakson tek bir intramüsküler doz (500 mg veya  $\geq 150$  kg bireyler için 1 g) artı doksisiklin (14 gün boyunca günde iki kez 100 mg oral yoldan ) ) artı metronidazol (14 gün boyunca günde iki kez 500 mg) önerilmektedir.Bu rejim, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* ve anaerobik bakteriler için kapsam sağlar.(7)

Optimal tedavi süresi bilinmemektedir. Toplam 14 gün tedavi ediliyor. Çoğu çalışmada bu tedavi süresi kullanılmıştır ve diğer kılavuzlarda standarttır. Esas olarak üst sistem hastalıkları ortamında *C. trachomatis*'in eradikasyonuna ilişkin endişelerle ilgili olarak daha kısa tedavi kürleri araştırılmamıştır.(8)

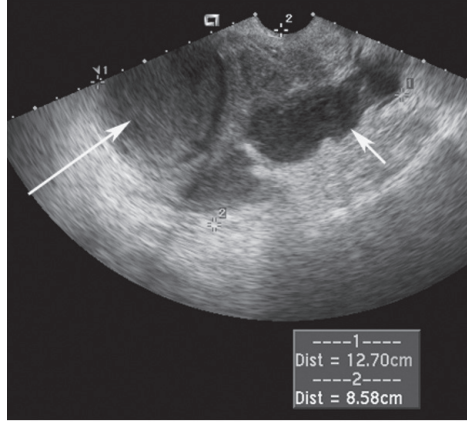
## TUBA-OVARIAN APSE

PID, fallop tüpünü, yumurtalığı ve bazen diğer komşu pelvik organları (örn. bağırsak, mesane) içeren inflamatuvar bir kitle olan bir tuba-ovarian apse(TOA) ile komplike olabilir; TOA, PID'den önce olmadan da meydana gelebilir. Bu apseler en yaygın olarak üreme çağındaki hastalarda bulunur ve tipik olarak üst genital sistem enfeksiyonundan kaynaklanır. TOA tipik olarak PID'nin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar.

TOA ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Agresif tıbbi ve/veya cerrahi tedavi gereklidir ve apse rüptürü sepsis ile sonuçlanabilir.

TOA'lar en sık üreme çağındaki hastalarda bulunur ve tipik olarak üst genital sistem enfeksiyonundan kaynaklanır. TOA'lar tipik olarak polimikrobiyaldir. Aerobik, fakültatif ve anaerobik organizmaların karışımları, belirli anaerobik metodolojiye dikkat edilerek modern kültür teknikleri kullanılarak TOA'lardan izole edilmiştir. Yaygın organizmalar arasında *Escherichia coli*, aerobik streptokoklar, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* ve *Peptostreptococcus* gibi diğer anaeroblar bulunur.

TOA'nın klasik semptomları, akut alt karın ağrısı, ateş, titreme ve vajinal akıntıyı içerir. TOA sıklıkla pelvik inflamatuvar hastalık (PID) için tanı kriterlerini karşılayan bir hastada pelvik görüntülemeye inflamatuvar adneksiyal kitle bulgusuna dayanan klinik bir tanıdır. TOA'ların ultrasonografik görüntüleri tipik olarak normal adneksiyal mimariyi ve/veya cul-de-sac anatomisini bozan karmaşık multiloküler kitleleri gösterir.Resim 1'de gösterilmiştir. Bir drenaj prosedürü veya ameliyat yapılırsa, bunlar tanıyı desteklemek veya doğrulamak için ek bilgiler sağlayabilir.



**Resim 1.** Tubo-ovaryan apsesi gösteren sol adneksin transvajinal ultrason görüntüsü. Sol adneksada kompleks solid ve kistik kitle saptandı. Tubo-ovaryan apse, kompleks bir kist (büyük ok) ve içi sıvı dolu bir tüp (kısa ok) olarak görülüyor.

TOA, tipik olarak intravenöz (IV) ve yatan hasta olarak uygulanan başlangıç tedavisi ile antibiyotiklerle tedavi edilir. Ayakta tedavi ve/veya oral antibiyotik tedavisi, yalnızca hastalar önemli klinik iyileşme gösteriyorsa, bir tedavi kürünü tamamlamak için verilmelidir. Başarılı bir tedavi sağlamak için hastalar yakından izlenmelidir.

TOA'da tedavi; Her 12 saatte bir Sefotetan 2g iv ya da her 6 saatte bir Sefoksitin 2 gr İV ek olarak Doksisisiklin 100 mg oral ya da her 12 saatte bir İV 2 veya Her 8 saatte bir Klindamisin 900 mg İV ve Gentamisin 2mg /kg yükleme dozunu takiben her 8 saatte bir 1.5 mg /kg idame dozu. Her gün günlük tek doz 3 ile 5 mg /kg yerine kullanılabilir. Tedaviden 3 gün sonra sistemik antibiyoterapiye klinik ve/veya laboratuvar bulgularında düzelme olmayan olgularda da başarı şansı endişe verici olarak azalmakta ve bu olgularda drenaj veya cerrahi ile apsenin çıkarılması gerekmektedir.

Tedavi başarısızlığını belirlemek için kullanılan kriterler şunlardır:

- Yeni başlayan veya inatçı ateş
- Kalıcı veya kötüleşen abdominopelvik hassasiyet
- Büyüyen pelvik kitle
- Kalıcı veya kötüleşen lökositoz
- Şüpheli sepsis

C-reaktif protein (CRP) düzeyi eğilimleri, başarısız tıbbi tedavinin bir belirleyicisi olarak da kullanılabilir. (12,13) TOA için antibiyotik tedavisi başarısızlığı olasılığını tahmin eden modeller tarif edilmiştir. Böyle bir modelde, hastaneye

yatışta >38.2°C sıcaklık, >243 mg/L CRP düzeyi ve TOA çapının  $\geq 8$  cm olması, daha yüksek başarısız antibiyotik tedavisi oranlarıyla ilişkilidir. (14)

Laparotomi, çoğu jinekolojik cerrah tarafından TOA tedavisi için kullanılan cerrahi yoldur. Tam pelvik görselleştirme ihtiyacı göz önüne alındığında, hangi insizyonun kullanılacağı kararı önemlidir. Bu insizyonların sağladığı daha iyi görünüm göz önüne alındığında, genellikle bir Maylard enine veya dikey orta hat insizyonu kullanılır. Laparoskopisi ve laparotomi arasındaki seçim büyük ölçüde cerrahın becerisine bağlıdır. Rüptür bulgusu olmayan hastalarda bile laparoskopik yaklaşım sadece deneyimli bir laparoskopik cerrah tarafından yapılmalıdır. TOA'nın cerrahi tedavisi, çeşitli intraabdominal organların yaygın, yaygın tutulumu ve ilgili dokuların iltihaplı doğası göz önüne alındığında, genellikle karmaşık bir prosedürdür. (15)

## KAYNAKLAR

1. French CE, Hughes G, Nicholson A, Yung M, Ross JD, Williams T, Soldan K. Estimation of the rate of pelvic inflammatory disease diagnoses: trends in England, 2000-2008. *Sex Transm Dis*. 2011 Mar;38(3):158-62.
2. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık Gözetimi, 2018. Atlanta, GA: ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Departmanı; 2019. <https://www.cdc.gov/std/stats18/default.htm>.
3. Çağlayan, N., & Kizilkaya Beji, N. (2013). Pelvik İnflamatuvar Hastalık ve Hemşirelik Yaklaşımı. *The Medical Journal of Okmeydanı Training and Research Hospital*, 29(3), 154- 159.
4. Taylor BD, Darville T, Ferrell RE, et al. Pelvik inflamatuvar hastalığı olan kadınlar arasında geçiş ücreti benzeri reseptör varyantlarında irksal çeşitlilik. *J Infect Dis* 2013; 207:940.
5. Reekie J, Donovan B, Guy R, Hocking JS, Kaldor JM, Mak DB, Pearson S, Preen D, Stewart L, Ward J, Liu B; Chlamydia and Reproductive Health Outcome Investigators; Chlamydia and Reproductive Health Outcome Investigators. Risk of Pelvic Inflammatory Disease in Relation to Chlamydia and Gonorrhoea Testing, Repeat Testing, and Positivity: A Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 18;66(3):437-443.
6. Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB, Krohn MA, Amortegui AJ, Hillier SL. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis*. 2005 Jul;32(7):400-5. doi: 10.1097/01.olq.0000154508.26532.6a. PMID: 15976596.
7. Gradison M. Pelvic inflammatory disease. *Am Fam Physician* 2012; 85: 791-796. PMID:22534388
8. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1. PMID: 34292926; PMCID: PMC8344968.
9. Pedowitz, Paul, and Randall D. Bloomfield. "Ruptured adnexal abscess (tuboovarian) with generalized peritonitis." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 88.6 (1964): 721-729.
10. Dewitt, Jason et al. "Tuboovarian abscesses: is size associated with duration of hospitalization & complications." *Obstetrics and gynecology international* vol. 2010 (2010): 847041. doi:10.1155/2010/847041
11. Granberg, Seth et al. "The management of pelvic abscess." *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* vol. 23,5 (2009): 667-78. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.01.010



12. Ribak R, Schonman R, Sharvit M, Schreiber H, Raviv O, Klein Z. Can the Need for Invasive Intervention in Tubo-ovarian Abscess Be Predicted? The Implication of C-reactive Protein Measurements. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Feb;27(2):541-547. doi: 10.1016/j.jmig.2019.04.027. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479751.
13. Demirtas O, Akman L, Demirtas GS, Hursitoglu BS, Yilmaz H. The role of the serum inflammatory markers for predicting the tubo-ovarian abscess in acute pelvic inflammatory disease: a single-center 5-year experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Mar;287(3):519-23. doi: 10.1007/s00404-012-2600-3. Epub 2012 Oct 27. PMID: 23104053
14. Yongue G, Mollier J, Anin S, Ibeto L, Ross C, Ayim F, Guha S. Tubo-ovarian abscess: A proposed new scoring system to guide clinical management. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Jun;157(3):588-597. doi: 10.1002/ijgo.13932. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34534362.
15. Rosen M, Breitkopf D, Waud K. Tubo-ovarian abscess management options for women who desire fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2009 Oct;64(10):681-9. doi: 10.1097/OGX.0b013e3181b8b0d6. PMID: 19772677.