

Fusobacterium necrophorum'un Neden Olduğu Pnömoni: Lemierre Sendromu Hala Güncel mi?

Pneumonia Caused by *Fusobacterium necrophorum*: Is Lemierre Syndrome Still Current?

Dolunay GÜLMEZ¹, Şehnaz ALP², Arzu TOPELİ İSKİT³, Murat AKOVA², Gülşen HASÇELİK¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

¹ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

² Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Infectious Diseases Unit, Ankara, Turkey.

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara.

³ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Intensive Care Unit, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 26.05.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 08.07.2011

ÖZET

Fusobacterium necrophorum, anaerop, spor oluşturmeyen, gram-negatif basil olup, lokalize veya ağır seyirli sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *F.necrophorum*'un etken olduğu sistemik enfeksiyonlar Lemierre sendromu, postanjinal sepsis veya nekrobazilloz olarak tanımlanmaktadır. *F.necrophorum*'un sorumlu olduğu sistemik enfeksiyon tablosu, sağlıklı genç erişkinlerde sıklıkla tonsilliti izleyen septisemi ile seyretmektedir. Tonsiller venlerden internal juguler vene ilerleyen septik tromboflebit sonucu septisemi oluşmakta ve septik emboliler özellikle akciğerde ve karaciğer, kemik, eklem gibi diğer organlarda nekrotik apselerle neden olmaktadır. Bu raporda, *F.necrophorum*'un etken olarak saptandığı, önceden sağlıklı 22 yaşında bir erkek hastada gelişen pnömoni ve ampiyem tablosu sunulmuştur. Hasta, amoksisilin-klavulanik asit tedavisi almasına karşın düzelmeyen boğaz ağrısına, ateş ve yutma güçlüğü'nün eklenmesi nedeniyle acil polikliniğine başvurmuştur. Tedavinin 10 güne uzatılmasıyla gerileyen belirtiler, tedavinin kesilmesinden sonraki beş gün içinde artmış ve öksürük, balgam çıkarma ve yaygın kas ağrısı yakınmaları ortaya çıkmıştır. Sağ akciğer bazalinde raller duyulması ve akciğer grafisinde sağ orta lobda konsolidasyon görülmesi üzerine, pnömoni tanısı ile hastaya levofloksasin başlanmıştır. Balgamın Gram boyama ile incelenmesinde bol polimorfonükleer lökosit ve hücre içi gram-negatif basiller görülmüş, kültüründe normal flora saptanmıştır. Önceleri alınan olumlu klinik yanıtı rağmen tedavinin 10. gününde hastada solunum sıkıntısı, genel durum bozukluğu ve ateş yakınmaları gelişmiştir. Akciğer grafisinde konsolidasyon, hava-sıvı seviyeleri ve plevral efüzyon görülmesi üzerine nekrotizan pnömoni, ampiyem ve tip 1 solunum yetmezliği tanısıyla hastaya meropenem, klaritromisin

İletişim (Correspondence): Dr. Dolunay Gülmez, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye 06100, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 305 1560, **E-posta (E-mail):** dolunay@hacettepe.edu.tr

ve linezolid tedavisi başlanmış ve tüp torakostomi uygulanmıştır. Hastanın bronkoalveoler lavaj sıvısına ait kültürde üreme gözlenmemiş; ancak tiyoglukolatlı buyyonda inkübe edilen torasentez materyalinde bulanıklık gözlenmesi üzerine Schaedler agara pasaj yapılmıştır. Anaerob ortamda inkübasyon sonucu izole edilen ve katalaz testi negatif, indol testi pozitif bulunan gram-negatif basil morfolojisindeki bakteri, BBL Crystal sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile *F.necrophorum* olarak tanımlanmıştır. Etkenin izolasyonu sonrası hastaya ait öykü derinleştirildiğinde, hastanın yakınmalarının başlamasından yaklaşık bir hafta önce boğazına balık kılçığı battığı öğrenilmiştir. Hastanın almakta olduğu klaritromisin ve linezolid kesilerek tedaviye meropenem ile devam edilmiş ve altı haftalık tedavinin ardından hasta taburcu edilmiştir. Sonuç olarak, altta yatan hastalığı olmayan genç erişkinlerde tekrarlayan ve/veya inatçı baş-boyun bölgesi enfeksiyonlarında, özellikle hızlı ilerleyen metastatik nekrotik lezyonlar varlığında *F.necrophorum* enfeksiyonu akla getirilmeli ve klindamisin veya metronidazol gibi etkin antimikrobiyal ajanların tedavide yer alması sağlanmalıdır.

Anahtar sözcükler: *Fusobacterium necrophorum*; Lemierre sendromu; nekrobacilloz; anaerobik enfeksiyon; anaerobik pnömoni; ampiyem.

ABSTRACT

Fusobacterium necrophorum is a non-spore-forming gram-negative anaerobic bacillus that may be the causative agent of localized or severe systemic infections. Systemic infections due to *F.necrophorum* are known as Lemierre's syndrome, postanginal sepsis or necrobacillosis. The most common clinical course of severe infections in humans is a progressive illness from tonsillitis to septicemia in previously healthy young adults. A septic thrombophlebitis arising from the tonsillar veins and extending into the internal jugular vein leads to septicemia and septic emboli contributing to the development of necrotic abscesses especially in lungs and other tissues such as liver, bone and joints. In this case report, a previously healthy man with pneumonia and empyema due to *F.necrophorum* has been presented. A 22 year-old man suffering from sore throat for seven days was admitted to emergency department with ongoing fever and dysphagia for three days. On admission he was already taking amoxicillin-clavulanic acid and his complaints were relieved with continuation of therapy to a total of 10 days. However, five days after the cessation of treatment he developed productive cough, fever and generalized myalgia. On physical examination, there were crackles on right lower lung, and chest X-ray revealed pulmonary consolidation on the right middle lobe. Levofloxacin therapy was started based on the diagnosis of pneumonia. While polymorphonuclear leucocytes and intracellular gram-negative bacilli were seen in Gram stained sputum smear, sputum culture was reported as normal flora. Although the patient's status had started to improve with treatment, his condition deteriorated with development of fever and dyspnea. Chest X-ray revealed consolidation, pulmonary infiltrates, pleural effusion and air-fluid level on the right. Meropenem, clarithromycin and linezolid were initiated and a chest tube was inserted with the preliminary diagnosis of necrotizing pneumonia, empyema and type-1 respiratory failure. While there was no growth on bronchoalveolar lavage fluid culture, thoracentesis material inoculated into thioglycolate broth revealed turbidity. Further inoculation onto Schaedler agar which was incubated under anaerobic conditions, yielded growth of catalase negative, indol positive, gram-negative anaerobic bacilli identified as *F.necrophorum* by BBL Crystal system (Becton Dickinson, USA). The detailed history of the patient revealed that fish bone had stuck in his throat a week ago. Clarithromycin and linezolid were discontinued and he was recovered within six weeks of meropenem treatment. *F.necrophorum* infection should be considered in the differential diagnosis of persistent head and neck infections with rapidly progressive metastatic necrotic lesions especially in healthy young adults and clindamycin or metranidazol should be added to the treatment protocols.

Key words: *Fusobacterium necrophorum*; Lemierre's syndrome; necrobacillosis; anaerobic infection; anaerobic pneumoniae; empyema.

GİRİŞ

Anaerop sporsuz bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar arasında, saptanma oranının oldukça düşük olmasına karşın, nekrobazilloz, postanjinal sepsis veya Lemierre sendromu olarak tanımlanan ağır seyirli sistemik enfeksiyonlara yol açabilmesi nedeniyle *Fusobacterium necrophorum* ayrı bir önem taşımaktadır¹⁻⁴. *F.necrophorum*'un sorumlu olduğu sistemik enfeksiyon tablosu, sıklıkla tonsillit ile başlayıp, tonsiller venlerden internal juguler vene ilerleyen septik trombofilebit gelişimi ve sonrasında septisemi ve septik embolilerin neden olduğu akciğer, kemik, eklem ve karaciğerde nekrotik apselerin oluşumuyla seyreder. Lemierre sendromu için önerilen olgu tanımında; (i) tonsillit öyküsü veya tonsillit ile uyumlu klinik bulgulara ilişkin öykü, ii) akciğerde veya diğer dokularda metastatik enfeksiyöz tutulum, iii) internal juguler vende trombofilebit varlığının gösterilmesi veya kan kültüründe ya da steril vücut bölgesinden alınan örnekte *F.necrophorum* veya *Fusobacterium* türlerinin izole edilmesi yer almaktadır^{1,5}.

Antibiyotik çağının başlangıcından önce tanımlanan Lemierre sendromu, sonraki 30 yıl içinde unutulmaya yüz tutmuş ve her olgu ile yeniden keşfedilir hale gelmiştir^{1,6}. Klinik ve patolojik tanımı açık olmasına karşın, anaerobik kültür yöntemlerinin uygulama sorunları nedeniyle etken bakterinin saptanmasında güçlükler yaşanabilmektedir¹. Olguların çoğunda etken *F.necrophorum* olarak tanımlanırken, diğer *Fusobacterium* türleri, *Bacteroides* türleri, streptokoklar ve stafilokoklarla gelişen olgular da bildirilmiştir^{1,7}. Bu raporda, *F.necrophorum*'un etken olarak saptandığı, önceden sağlıklı genç erişkin bir erkek hastada gelişen pnömoni ve ampiyem tablosu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Bilinen sağlık sorunu olmayan 22 yaşındaki erkek hasta bir hafta önce başlayan boğaz ağrısı ve son üç gündür eklenen ateş ve oral alım bozukluğu yakınmalarıyla Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Büyük Acil Polikliniğine başvurdu. Hastanın üç gün önce farklı bir merkezde değerlendirildiği ve amoksisilin-klavulanik asit almakta olduğu öğrenildi. Hasta, almakta olduğu tedaviye devam etmesi ve bir hafta sonra kontrole gelmesi önerileriyle taburcu edildi. Tedavi altında yakınmaları gerileyen hastanın tedavisi 10 güne tamamlanarak kesildi. Tedavi kesildikten beş gün sonra ateş, öksürük, balgam çıkarma ve yaygın kas ağrısı yakınmalarıyla tekrar büyük acil polikliniğine başvuran hastanın fizik incelemesinde, sağ akciğer bazalinde raller ve akciğer grafisinde sağ akciğer orta lobda konsolidasyon; laboratuvar tetkiklerinde lökositoz, sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği ile birlikte alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) değerlerinde de yükselme saptandı. Balgam örneğinin direkt mikroskopik incelemesinde bol polimorfonükleer lökosit (PMNL) ve hücre içi gram-negatif basil gözlenen hasta pnömoni tanısıyla enfeksiyon hastalıkları servisine kabul edildi ve hastaya levofloksasin başlandı. Balgam kültürü sonucu "normal flora" olarak rapor edilen hasta, tedavi altında klinik yanıt gözlenmiş olması nedeniyle, almakta olduğu tedaviyi 14 güne tamamlaması önerisiyle tedavinin beşinci gününde taburcu edildi. Ancak taburcu edildikten beş gün sonra solunum sıkıntısı, genel durum bozukluğu ve ateş yakınmalarıyla büyük acil polikliniğinde tekrar değerlendirildi ve her iki akciğerde yaygın konsolidasyon-

lar, sağ akciğerde hava-sıvı seviyeleri ve plevral efüzyon saptandı. Nekrotizan pnömoni, ampiyem ve tip 1 solunum yetmezliği tanılarıyla iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaya meropenem, klaritromisin ve linezolid tedavisi önerildi. Yapılan toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de; sağda hidropnömotoraks, basınçlı pnömotoraksa bağlı olduğu düşünülen kalp ve mediastende sola doğru yer değiştirme, plevral yapışıklıklar nedeniyle akciğerin periferden yer yer ayrılması, yer yer sınırlı plevral koleksiyonlar, her iki akciğerde öncelikle enfeksiyonu düşündüren parankimal opasiteler, sağ akciğer orta lobda hacim kaybı ve içerisinde kaviter yapılar, ana pulmoner arterin normalden geniş olduğu ve mediastinal lenfadenopatiler rapor edildi. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısının direkt mikroskopik incelemesinde bol PMNL izlendi, ancak mikroorganizma görülmedi ve kültürde üreme olmadı. Tüp torakostomi uygulanan hastanın aynı gün işleme alınan torasentez sıvısına ait aerop kültürde üreme olmamasına karşın, tiyoglukolatlı buyyonda inkübe edilen torasentez materyalinde bulanıklık gözlenmesi üzerine, buyyondan alınan örnekten Schaedler agara ekim yapıldı ve anaerop ortamda (GasPak Anaerobe Container System, Becton Dickinson, ABD) inkübasyon sonucu gram-negatif basil ürettiği saptandı. Katalaz testi negatif ve indol testi pozitif olan bakteri, BBL Crystal sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile *F.necrophorum* olarak tanımlandı.

Etkenin izole edilmesinin ardından hastanın ailesi ile tekrar görüşülerek hastaya ait öykü derinleştirildiğinde, hastanın ilk yakınmalarının başlamasından yaklaşık olarak bir hafta önce yemek sırasında boğazına balık kılıcı battığı ve bu nedenle başka bir merkezde endoskopik girişim yapıldığı öğrenildi. Hastanın almakta olduğu klaritromisin ve linezolid kesilerek tedaviye meropenem ile devam edildi. Beş haftalık tedavi sonrası yapılan toraks BT değerlendirmesinde; sağda yer yer sınırlı görünümde olan plevral sıvı, sağ akciğer orta lobda kısmen hacim kaybı, bazı bronşlarda minimal genişleme ve sağ akciğerde birkaç hava kisti rapor edildi. Tedavinin altıncı haftasında göğüs tüpü çekildi ve antibakteriyel tedavi kesilerek hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

F.necrophorum, lokalize veya ağır seyirli sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir. İnsanlarda gözlenebilen lokal enfeksiyonlar arasında, periodontal hastalıklar, peritonsiller apse, apse oluşumuyla seyreden servikal lenfadenit, otitis media, parotit, sinüzit, tonsillit, mastoidit ve özellikle Afrika'nın bazı coğrafi bölgelerinde gözlenen ve ağız çevresinde nekroz ve doku kaybı ile seyreden noma (cancrum oris) yer almaktadır^{1,6,8}. Sistemik enfeksiyon tablosu ise, sağlıklı genç erişkinlerde genellikle tonsilliti izleyen septisemik bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Tablo, tonsiller venlerden internal juguler vene ilerleyen septik tromboflebit ve ardından gelişen septisemi ve septik embolilerin başta akciğer olmak üzere, kemik, eklem ve karaciğerde neden olduğu nekrotik apselerle seyretmektedir¹. Dirks ve Bowie⁹, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen boğaz ağrısıyla başlayan, akciğerde septik emboliler ve ampiyem ile seyreden bir olgu bildirmişlerdir. Bizim hastamızda boğaz ağrısı ile başlayan süreç, nekrotizan pnömoni ve ampiyem ile devam etmiştir. Hastanın izlemi sırasında, klinik seyir anaerop bir etkene bağlı pnömoni ve ampiyem tablosu olarak kabul edilmiş, internal juguler ven trombozu varlığına yönelik gö-

rüntüleme yapılmamıştır. Lemierre sendromunda, karaciğer ve dalakta apse gelişimi nadir olsa da, hastaların yaklaşık olarak yarısında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gözlenebilmektedir¹. Hastamızda da karaciğer enzim düzeylerinin yükseldiği görülmüş; hepatobiliyer sistem ultrasonografisinde hepatomegali ve koledokta minimal dilatasyon dışında patoloji saptanmamıştır.

F.necrophorum'a bağlı enfeksiyonların patogeneğinde endotoksin, hemolizin, fimbria ve hemaglutinin gibi virülans faktörlerinin rol oynadığı belirtilmektedir. Bunlardan özellikle hemolizinin apse oluşumunda önemi olduğu düşünülmektedir. Eritrosit ve trombosit agregasyonunun da, bakteri için uygun anaerobik ortamın sağlanmasına katkısı olmaktadır¹. Ayrıca, C grubu streptokoklar ve Epstein-Barr virus gibi mikroorganizmalarla sinerjistik etkileşimde bulunabilmesi, bakteriye avantaj sağlamaktadır^{1,6}. Bizim olgumuzda, *F.necrophorum*'a eşlik eden başka bir ajan saptanmamıştır.

Antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle birlikte görülme sıklığı çok azalmış olmasına karşın, Lemierre sendromu halen güncel bir hastalıktır. Özellikle baş-boyun tümörlerinin neden olduğu ağız tabanı erozyonları bu hastalığa zemin hazırlayabilir¹⁰. Klug ve arkadaşlarının⁸ yaptığı bir çalışmada, en sık gözlenen peritonsiller apse etkeni *F.necrophorum* (%23) olarak saptanırken, A grubu streptokoklar (%17) ikinci sırada yer almıştır. Bu çalışmada *F.necrophorum* ile enfekte hastaların yaş ortalaması diğer bakterilerle enfekte hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur⁸. Batty ve arkadaşları⁶, tekrarlayan inatçı boğaz ağrısı olgularında *F.necrophorum* izole ettiklerini belirterek bu hastaların Lemierre sendromu gelişimi açısından risk altında olduklarına işaret etmişlerdir. Kahr ve arkadaşları¹¹, influenza pandemisi sırasında gözden kaçan bir Lemierre sendromu olgusu rapor etmişlerdir. Boğaz ağrısı, ateş, kusma ve kulakta pürülan akıntı ile doktora başvuran 17 yaşındaki kadın hastaya oseltamivir tedavisi ve istirahat önerilmiş; ancak 10 gün sonra VI. ve XII. kraniyal sinir paralizi gelişen hastada influenza A H1N1 PCR testi negatif bulunmuş ve kan kültüründen *F.necrophorum* izole edilmiştir. Hastada BT ile yapılan değerlendirmede internal juguler ven trombozunun varlığı da saptanmıştır¹¹. Bizim olgumuzda da etken olarak *F.necrophorum* öncelikle düşünülmüş ve hastaya verilen oral antibiyotik tedavileri geçici iyileşme sağlamıştır. Hastadan alınan örneklerden sadece aerop kültür istemi yapılmış olmasına karşın, laboratuvarımızda steril vücut sıvılarından tiyoglukolatlı buyyona da rutin olarak ekim yapıldığından, zorunlu anaerop bir bakteri olan *F.necrophorum* izole edilebilmiş ve hastanın tanısı yönlendirilebilmiştir.

Ülkemizde klinik örneklerden yapılan anaerop kültürlerde *Fusobacterium* türlerinin tanımlanmasına ilişkin bildirimler mevcuttur. Ercis ve arkadaşlarının¹² yaptığı çalışmada, 394 klinik örnekten izole edilen 217 anaerop bakterinin yedisinin *Fusobacterium* spp. olduğu belirtilmiştir. Doğan ve arkadaşları¹³ ise 100 klinik örneğin 14'ünden anaerop bakteri izolasyonu yapmış ve bunlardan birini *F.nucleatum/necrophorum* olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmalar, *F.necrophorum* enfeksiyonunun, sıklığı azalmış olmakla birlikte, altta yatan hastalığı olmayan genç erişkinlerde boğaz ağrısıyla başlayan enfeksiyonlarda akla getirilmemesi durumunda tanının kolaylıkla gözden kaçabileceğine işaret etmektedir.

Penisilin, *F.necrophorum*'a karşı in vitro etkinlik gösterebilmesine karşın, in vivo olarak eradikasyonu sağlayamamaktadır. Bu nedenle tonsillit gibi lokal başlayan enfeksiyonlarda, etken olarak yalnızca A grubu beta-hemolitik streptokoklar göz önünde bulundurularak penisilin tedavisi verilmesi, *F.necrophorum* varlığında sistemik yayılımı engelleyememektedir. Bu olgularda klindamisin veya metronidazol gibi *F.necrophorum*'a karşı etkinliği bulunan antimikrobiyal ajanlar tedaviye eklenmelidir. Sonuç olarak, altta yatan hastalığı olmayan genç erişkinlerde tekrarlayan ve/veya inatçı baş boyun bölgesi enfeksiyonlarında, özellikle hızlı ilerleyen metastatik nekrotik lezyonlar varlığında, invazif seyreden *F.necrophorum* enfeksiyonu olasılığı akla gelmeli, tanı ve tedavi planı da dikkatle gözden geçirilerek etkin antimikrobiyal ajanların tedavide yer alması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. Clin Microbiol Rev 2007; 20(4): 622-59.
2. Alvarez A, Schreiber JR. Lemierre's syndrome in adolescent children--anaerobic sepsis with internal jugular vein thrombophlebitis following pharyngitis. Pediatrics 1995; 96(2 Pt 1): 354-9.
3. Vogel LC, Boyer KM. Metastatic complications of *Fusobacterium necrophorum* sepsis. Two cases of Lemierre's postanginal septicemia. Am J Dis Child 1980; 134(4): 356-8.
4. Brazier JS. Human infections with *Fusobacterium necrophorum*. Anaerobe 2006; 12(4): 165-72.
5. Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Hays T, Manco-Johnson MJ. Lemierre's and Lemierre's-like syndromes in children: survival and thromboembolic outcomes. Pediatrics 2005; 116(4): e543-8.
6. Batty A, Wren MW, Gal M. *Fusobacterium necrophorum* as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemierre's disease. J Infect 2005; 51(4): 299-306.
7. Bilal M, Cleveland KO, Gelfand MS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Lemierre syndrome. Am J Med Sci 2009; 338(4): 326-7.
8. Ehlers Klug T, Rusan M, Fuursted K, Ovesen T. *Fusobacterium necrophorum*: most prevalent pathogen in peritonsillar abscess in Denmark. Clin Infect Dis 2009; 49(10): 1467-72.
9. Dirks J, Bowie D. Sore throat progressing to embolic sepsis: a case of Lemierre's syndrome. Can Respir J 2010; 17(1): e20-2.
10. Gören D, Fen T. Hematoloji-onkoloji kliniklerinde enfeksiyondan korunmada fiziksel ve kimyasal yöntemler. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005; 25(5): 706-23.
11. Kahr V, Barrett NA, Shankar-Hari M, et al. A life-threatening sore throat masquerading as swine flu. Lancet 2010; 375(9713): 524.
12. Ercis S, Tunçkanat F, Hascelik G. Anaerobic bacteria isolated from patients with suspected anaerobic infections. Mikrobiyol Bul 2005; 39(4): 447-54.
13. Dogan M, Baysal B. Identification of anaerobic bacteria isolated from various clinical specimens and determination of antibiotic susceptibilities. Mikrobiyol Bul 2010; 44(2): 211-9.