

Olgu Sunumu

Miyastenia Gravis ve Sugammadeks Kullanımı

Mehmet SARGIN *, Hale BORAZAN *, Tuba Berra SARITAŞ *, Şeref OTELCİOĞLU *

ÖZET

Myastenia gravis, nikotinik asetilkolin reseptörlerinin otoimmün yıkımı sonucu gelişen bir kas hastalığıdır. Miyastenik hastalarda depolarizan kas gevşeticilere genellikle direnç ve nondepolarizan kas gevşeticilere ise duyarlılıkta artış söz konusudur. Yeni bir ajan olan sugammadeks steroid yapıdaki roküronyum ve veküronyumu bağlayarak etkilerini ortadan kaldırır. Bu makalede roküronyum kullanılan biri erişkin diğeri pediatrik timektomi planlanan iki myastenik hastada kas gücünün geri dönüşümünü sağlamak için sugammadeks kullanımı sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: *Myastenia gravis, sugammadeks, roküronyum*

SUMMARY

Myasthenia Gravis and Sugammadex Use

Myasthenia gravis is a muscle disease which results from autoimmune destruction of the nicotinic acetylcholine receptors. Patients with myasthenic has resistance to depolarizing muscle relaxants and usually increased sensitivity to nondepolarizing relaxants. A new agent sugammadex binds to steroid structured rocuronium and vecuronium and vanishes their affects. In this article presented usage of sugammadex for patients who are planned; one adult and one pediatric, timectomy.

Key words: *Myasthenia gravis, sugammadex, rocuronium*

GİRİŞ

Miyastenia gravis (MG) 1/20-40000 sıklıkta görülen, istemli kasların yineleyen aktivitesi ile artan, dinlenmekle ve antikolinesterazlarla tamamen ya da kısmen düzelen anormal kas yorgunluğu ile karakterize, otoimmün kökenli nöromusküler bir hastalıktır ⁽¹⁾. Bu hastalık Ig G antikollarının neden olduğu nikotinik asetil kolin reseptörlerine karşı nöromusküler sistemde parsiyel ya da destüriktif bir bozukluktur.

En önemli klinik bulgu iskelet kaslarında zayıflık ve yorgunluktur. Hastalık çoğu zaman oküler belirtilerle, en sık olarak da pitozis ile başlar ve buna diplopi eşlik eder. Miyastenia gravisli hastaların % 10'unda timoma, % 70 kadarında timus hiperplazisi bulunur. Bu tür hastaların büyük çoğunluğu timektomiden yarar görürler ⁽²⁾. MG tedavisine genellikle anti-kolinesteraz ilaçlarla başlanır, fakat orta şiddetli ve ciddi olgularda

steroid ve timektomi tedavisi uygulanır. Konservatif tedavi başarısız olursa immunsupresif ilaçlar ve plazmaferez uygulanır ⁽³⁾.

Miyastenia gravisin anestezik yönetimi zordur. Olabildiğince rejyonel ve lokal anestezi tercih edilmelidir, ancak birçok cerrahi işlem için nöromusküler blokaj gerekli olmaktadır. MG hastalarında; tedavi için kullanılan antikolinesteraz ilaçlar ve hastalığın patogenezi nedeniyle kas gevşeticilere karşı değişmiş yanıt anestezi yönetimindeki zorluğun nedenini oluşturmaktadır. MG hastalarında süksinilkoline rezistans ve nondepolarizan kas gevşeticilere karşı artmış duyarlılık mevcuttur ⁽⁴⁾. MG hastalarının nondepolarizan kas gevşeticilere karşı duyarlılıkta büyük değişkenlik göstermesi nedeniyle ek dozlar titre edilerek dikkatlice kullanılmalıdır. Nöromusküler iletimin anesteziden çıkmadan önce nöromusküler bloğun tam olarak tersine çevrilmesini sağlamak amacı ile nöromusküler ileti monitörizasyonu sağlayan cihazlar tarafından sürekli izlenmesi gerekir ⁽⁵⁾. Bu sayede nöromusküler blokta uzama ve rezidüel bloktan kaçınılması mekanik ventilatör gereksiniminde azalma sağlanabilir. Sugammadeks, roküronyum ve veküronyum gibi steroid yapılı nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini geri çevirmede kullanılan modifiye γ -siklodekstrin

Alındığı tarih: 03.04.2013

Kabul tarihi: 24.06.2013

* Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Ass. Mehmet Sargin, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Akyokuş / Konya

e-mail: mehmet21sargin@yahoo.com

yapıda bir ilaçtır. Dolaşımdaki ve sinir kas kavşağındaki steroid yapılı kas gevşeticileri bağlayarak bir kompleks oluşturur ve metabolize olmadan böbrek yolu ile atılımını sağlar ⁽⁶⁾.

Bu olgu sunumunda, timektomi nedeniyle ameliyat edilen MG'li iki olgudaki anestezi yönetimimizi literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

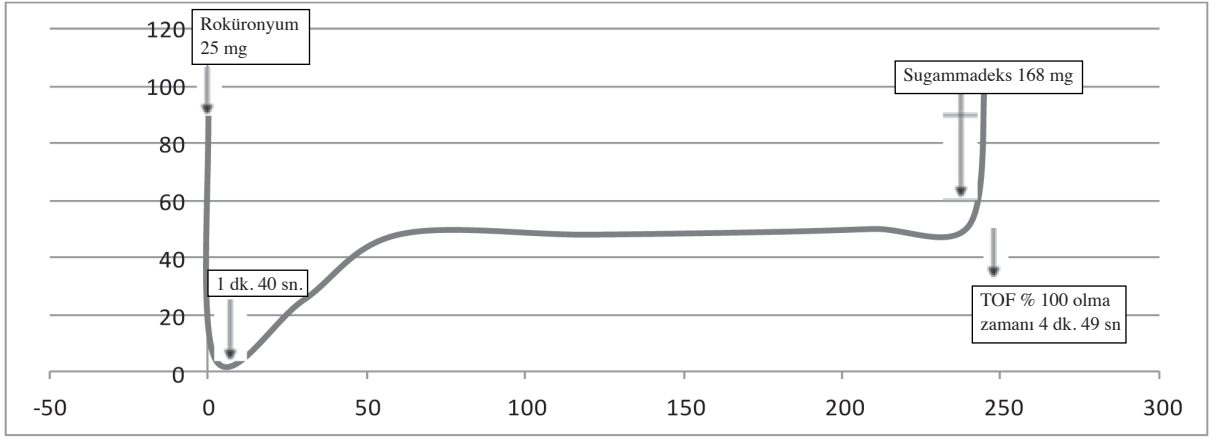
OLGU SUNUMLARI

İlk olgumuz 56 yaşında erkek hasta (vücut ağırlığı; 84 kg, boyu; 170 cm) ve 2. olgumuz 14 yaşında kadın hasta (vücut ağırlığı; 56 kg, boyu; 158 cm) olup, ilk olgumuzda 7 ay ve 2. olgumuzda 6-7 ay önce göz kapaklarında düşme, güçsüzlük ve genel vücut güçsüzlüğü yakınmaları sonucu MG tanısı konularak medikal tedavi başlandı. Birinci olgumuz tanı aldıktan yaklaşık 5,5 ay sonra miyastenik krizle yoğun bakımda mekanik ventilatöre bağlı olarak takip edildi ve yoğun bakımdan taburculuk sonrası timektomi planlandı, 2. olgumuza ise medikal tedavi başlandığı andan itibaren cerrahi tedavi planlandı.

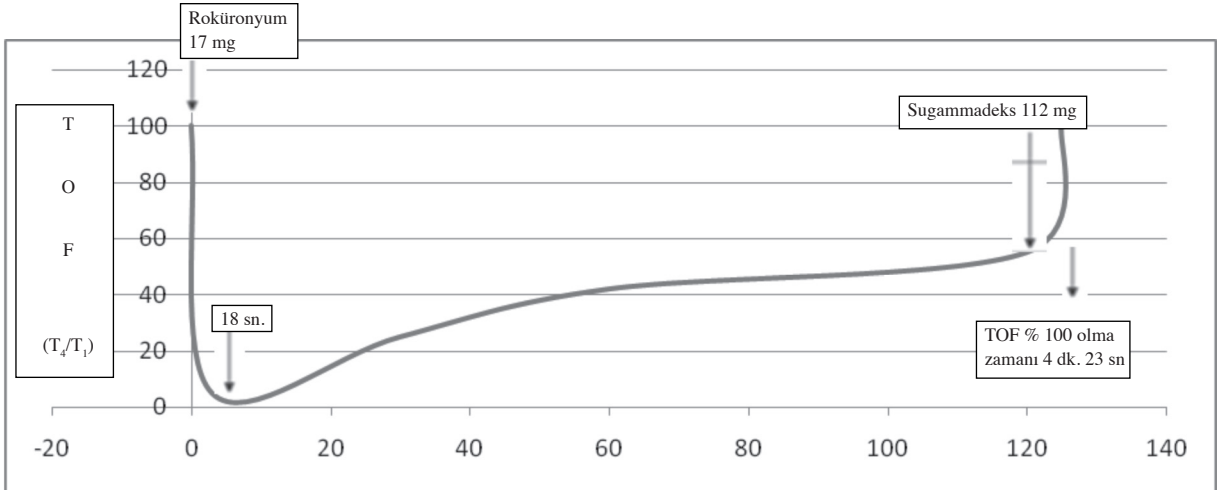
Her 2 olgumuzda da preoperatif değerlendirmede fizik muayene, biyokimya, hemogram ve solunum fonksiyon testleri normal bulundu. Preoperatif bakılan asetilkolin reseptör antikör değerleri sırasıyla 1. ve 2. olgumuzda şu şekildeydi; 100.00 nmol L⁻¹, >150.00 nmol L⁻¹ (negatif < 0.25, sınırdaki 0.25-0.40, pozitif > 0.40). Birinci olgumuz nörolojinin önerisiyle preoperatif 5 gün IVIG tedavisi aldı, pridostigmin 300 mg gün⁻¹, prednol 16 mg gün⁻¹ kullanıyordu. İkinci olgumuz ise çocuk nörolojinin önerisiyle pridostigmin 300 mg gün⁻¹ kullanıyordu. Her 2 olgumuzunda preoperatif Leventhal skoru 0 olarak hesaplandı ve postoperatif ventilatör gereksinim riski düşük olarak değerlendirildi. Her 2 olgumuzunda başka bir ek hastalığı yoktu ve Genişletilmiş Transsternal Timektomi planlanan hastalara, gerekli bilgiler verildikten sonra 1. olgu için hastadan ve 2. pediatrik olgumuz için babasından aydınlatılmış anestezi onamı alındı. Hastalar preoperatif 8 saat açlık süresi ile premedikasyon uygulanmadan ve MG tedavisi için kullandıkları medikal tedavilerinin sabah dozları verilerek ameliyata alındılar. Anestezi induksiyonu öncesinde noninvaziv arteriyel kan basıncı, EKG, kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörize edildi. Nöromüsküler ileti monitörizasyonu için TOF-

Watch®-S (Organon, Dublin, İrlanda) cihazı kullanıldı. Ulnar sinir stimülasyonu için 2 adet yüzey elektrodu sağ el bileğine ulnar sinir trasesi üzerine yerleştirildi. Başparmak serbest kalacak şekilde el sabitlendi. Başparmağın ulnar sinir uyarısına olan addüksiyon yanıtını değerlendirecek olan akselerasyon transdüseri başparmağın geniş yüzeyine yerleştirildi. Anestezi induksiyonunda propofol (2 mg kg⁻¹) ve fentanil (1,5 µg kg⁻¹) kullanıldı. İndüksiyon sonrası kas gevşetici kullanılmadan önce TOF-Watch®-S cihazının kalibrasyonu yapıldı. Kalibrasyon sonrası nöromüsküler monitörizasyona başlandı. Her 2 olguda da buraya kadarki monitorizasyon ve anestezi induksiyonu aynı şekilde planlandı, ancak kas gevşetici dozu her 2 hastada farklı şekilde uygulandı. İlk olgumuzda hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanıp, roküronyumun % 95 blok sağlayan dozu olan 25 mg (0,3 mg kg⁻¹) uygulandı. İkinci olgumuzda ise hastanın vücut ağırlığına göre 0.2 mg kg⁻¹ dozu olan 17 mg roküronyum uygulandı. Birinci olguda roküronyum uygulamasından 1 dk. 40 sn sonra, ikinci olgumuzda ise 18 sn sonra ek doz gerekmezsin T1 normal kalibrasyon değerine göre % 0 olarak ölçüldü. Entübasyon 1. olguda 8 numara, 2. olguda ise 7,5 numara endotrakeal tüp ile videolaringoskop kullanılarak gerçekleştirildikten sonra her 2 hastada da anestezi idamesi % 50 oksijen+% 50 hava, sevofluran % 2 ve remifentanil (0,1-0,2 µg kg⁻¹ sa⁻¹) infüzyonu ile sağlandı. Entübasyon sonrası özefagiyal ısı probu yerleştirilip ameliyat boyunca vücut ısısı monitörize edildi ve her 2 olguda da vücut ısısı ameliyat boyunca stabil seyretti. Aynı zamanda ameliyat boyunca invaziv arter monitörizasyonu ile kalp atım hızı, arter basınçları; TOF-Watch®-S cihazı ile TOF takibi (Tablo 1, 2) ve kan gazı takibi yapıldı. Hastaların hemodinamik parametreleri ameliyat boyunca stabil seyretti. Analjezik olarak tramadol (1,5 mg kg⁻¹) ve parasetamol (1 mg kg⁻¹) kullanıldı. Ameliyat sonunda sevofluran ve remifentanil infüzyonu kesilip % 100 oksijen ile ventile edildi. İndüksiyonda yapılan roküronyum dozlarından sonra her 2 olguda da ek doz roküronyum yapılmadı ve 1. olguda 240 dk. geçmesine rağmen, TOF T4/T1 oranı % 51, ikinci olguda ise 120 dk. geçmesine rağmen TOF T4/T1 oranı % 47 idi. Birinci olgumuza 168 mg sugammadeks iv uygulandı (2 mg kg⁻¹), 4 dk 49 sn sonra TOF T4/T1 oranı % 95 olduğunda hasta ekstübe edildi. İkinci olgumuza ise 112 mg sugammadeks (2 mg kg⁻¹) iv uygulandı ve 4 dk. 23 sn sonra TOF T4/T1 oranı % 95 olduğunda hasta ekstübe edildi. Ekstübasyon sonrası her 2 hasta-

Tablo 1. Anestezi süresince nöromusküler blok monitörizasyonu (Olgu I).



Tablo 2. Anestezi süresince nöromusküler blok monitörizasyonu (Olgu II).



da başını 5 sn'den fazla yukarıda tutabiliyor, spontan gözlerini açabiliyor ve kooperasyon kurabiliyordu. Hastalar postoperatif takip için yoğun bakıma devredildi. Servisteki takiplerinde de sorun yaşanmadı.

TARTIŞMA

MG iskelet kaslarında gün boyunca veya egzersiz sonrası artan güçsüzlükle karakterize otoimmün sinir kas kavşağı hastalığı olup, kadınlarda 3. dekatta, erkeklerde ise 6. dekatta artış göstermektedir⁽⁷⁾.

MG'li hastalar çeşitli cerrahi nedenler nedeniyle ve tedavi amaçlı timpektomi ameliyatı için anestezi almak zorunda kalabilirler. Hem peroperatif yönetim

için hem de postoperatif mekanik ventilatör ihtiyacını tespit etmek ve azaltmak için preoperatif hazırlık bu hastalarda en uygun şartlarda yapılmalıdır. Preoperatif değerlendirilmenin bir parçası olarak MG'de semptomların kontrolünde ilk tercih olarak kullanılan antikolinesterazların ameliyat sabahına kadar devam ettirilmesi gerekmektedir. Olgularımızda detaylı bir preoperatif değerlendirme ve hazırlık sonucu ameliyat sabahı antikolinesteraz dozu devam edildi. Ayrıca bu hastalarda sıkça görülen timoma varlığının trakeal kompresyona ve hava yolu kollapsına neden olabileceği unutulmamalıdır ve bu tür hastalarda induksiyon ve entübasyon sırasında gerekli tedbirler alınmalıdır. Biz de olgularımızın başlangıcında videolarinoskop hazırlığımızı yaptık ve videolarinos-

kop eşliğinde entübasyonu gerçekleştirdik.

MG'de temel patoloji nöromusküler iletimde olduğundan dolayı her koşulda nöromusküler iletimin objektif monitörizasyonu zorunludur. Volatil ajanlar presinaptik Ach salınımı inhibe ederek ve postsinaptik yanıtı etkileyerek nöromusküler iletimi deprese ederler⁽⁸⁾. Ayrıca volatil ajanlar nöromusküler iletimin düzelmesini ve neostigminin antagonist etkisini geciktirerek postoperatif derlenmeyi geciktirebilirler. MG'de fonksiyonel asetilkolin reseptör (AChR) sayısındaki azalmaya bağlı olarak hem depolarizan hem de nondepolarizan kas gevşeticilere anormal yanıt görülebilir. Bu anormal yanıt depolarizan ajanlarda yanıtta genellikle azalma, daha ender olarak da uzamış etki ve anormal yanıt (Faz II blok) olarak, nondepolarizan ajanlarda ise duyarlılıkta artma olarak kendini göstermektedir⁽⁹⁾.

Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerinin geri döndürülmesinde klasik olarak asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri indirekt olarak sinir kas kavşağındaki sinaptik aralıkta bulunan asetilkolinesteraz enzimini inaktive eder ve asetilkolin konsantrasyonu dramatik olarak artar, postsinaptik nikotinik reseptörlerde nondepolarizan kas gevşeticilerle yarışır⁽¹⁰⁾. Yaygın olarak sinir kas bloğu antagonisti olarak neostigmin, pridostigmin ve edrofonyum kullanılır. Kolinesteraz inhibitörleri aynı transmitteri kullanan diğer sinapslarda da; özellikle muskarinik reseptörlerde etki gösterir. Bunun sonucu olarak, antikolinesterazlara bağlı bradikardi, hipersalivasyon ve bronkospazm gibi yan etkiler görülebilmektedir. Ayrıca derin bloklarda yeterli süre antagonistik etki gösteremediklerinden dolayı rekürarizasyona neden olabilmeleri kullanımlarını sınırlamakatadır. MG'li hastalarda antikolinesterazlar tedavide kullanılmalarına rağmen, yüksek dozda kullanımı, artmış kas güçsüzlüğü, hipersalivasyon, diyare, miyozis ve bradikardi gibi muskarinik etkilerle karakterize kolinerjik krizi tetikleyebilir. Modifiye bir siklodekstrin olan sugammadeks yüksek affinite ile steroid yapıdaki nondepolarizan kas gevşeticilere bağlanır, kas gevşeticileri inaktif hâle getirir⁽¹¹⁾. Roküronyumun steroid yapıda 4 halkası sugammadeksin lipofilik kavitesi içinde enkapsüle edilir. Sugammadeksin yüksek suda çözünürlüğü vardır. Vücutta metabolize olmaz ve böbreklerden atılır. Kan beyin bariyerini ve plasentayı geçişi minimaldir. Sugam-

madeks steroid yapıdaki kas gevşeticilerle inklüzyon kompleksi oluşturarak etkilerini sonlandırır. İntravenöz uygulama sonrası roküronyum ile birleşir, serbest formun konsantrasyonunu azaltır. Bu yolla sinir kas kavşağı ve santral kompartman arasında konsantrasyon farkı oluşur ve bu sayede roküronyum sinir kas kavşağından plazmaya hareket eder, sinir bloğu hızla sonlandırılır. Özellikle miyastenik hastalarda sorun olan kas gevşetici kullanımı, sugammadeks kullanımından sonra daha kolay aşılabilir hale gelmiştir. Sungur Ülke ve ark.'nın⁽¹²⁾ timektomi ameliyatı geçiren miyastenik hastalarda yaptığı çalışmada, kas gevşetici zorunluluğu olan ameliyatlarda sugammadeks kullanımının rasyonel bir alternatif olabileceği belirtilmiştir.

MG'de nondepolarizan ajanlara duyarlılıkta artma sözü konusu olduğundan daha güvenli ve objektif bir nöromusküler iletim monitörizasyonu için TOF-Watch®-S cihazı peroperatif 15 dk. aralıkla sürekli kullanıldı. Olgumuzda kas gevşemesi intraoperatif kesinlikle gerekli olmasa da kas gevşemesinin kesin gerekli olduğu batın ameliyatları gibi diğer ameliyatlarda özellikle kas gevşetici ajan eklenmesi ve takibi için nöromusküler iletim monitörizasyonu çok önemlidir. İndüksiyon dozu dışında ek roküronyum yapılmamasına ve indüksiyonda 1. olguda ED95 dozu ve 2. olguda bu dozdan daha düşük bir doz kullanılmasına rağmen, olgu I'de 4 saat süren ameliyat sonunda halen TOF T4/T1 oranı % 51 ve olgu II'de 2 saat süren ameliyat sonunda TOF T4/T1 oranı % 47 olmasından dolayı hastaya sugammadeks uygulandı.

Birinci olgumuzda ED95 dozu olan 0.3 mg kg⁻¹ roküronyum, 2. olgumuzda ise 0.2 mg kg⁻¹ dozunda roküronyum kullandık. Ameliyatlar intraoperatif kas gevşetici gereksinimi olmayan ameliyatlar olduğu için ikinci olgumuzda dozu 0.2 mg kg⁻¹ vermeyi ve 0.3 mg kg⁻¹ ile kıyaslamayı düşündük. Buna göre 1. olguda 0.3 mg kg⁻¹ dozunda 1 dk. 40 sn sonra ED95 dozuna ek doz gerekmezsin T1 normal kalibrasyon değerine göre % 0 olarak ölçüldü ve 2. olguda 0.2 mg kg⁻¹ dozunda 18 sn sonra ek doz gerekmezsin T1 normal kalibrasyon değerine göre % 0 olarak ölçüldü.

Uygulamamıza benzer şekilde Takeda ve ark.⁽¹³⁾ timektomi ameliyatı olan miyastenik bir olguda 0.2 mg kg⁻¹ dozunda roküronyum kullanmış ve cerrahi sonunda TOF % 32 iken 2 mg kg⁻¹ dozunda sugam-

madeks uygulamasından 120 sn sonra % 100 TOF değeri elde etmişlerdir. Timektomi ameliyatı dışında bildirilen olgular arasında; Garcia ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ sezaryen planlanan bir miyastenik hastada uzamış paraliziden kaçınmak amaçlı süksinilkolin uygulaması yerine roküronyum kullanımı ve ameliyat sonunda sugammadeks kullanımı ile Rudzka-Nowak ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ abdominal cerrahi geçirecek 1 olguda sugammadeks deneyimi dikkati çekmektedir. Uygulamamıza benzer şekilde Rudzka-Nowak ve ark.⁽¹⁵⁾ da kas gevşetici kullanımında rutin indüksiyon dozu dışına çıkmış; indüksiyonda veküronyumu tercih edip, TOF ile kontrol ederek kas gevşemesi sağlanana kadar 1 mg veküronyum aralıklı dozlarla eklenerek indüksiyonu tamamlamışlar ve cerrahi sonunda 3 mg kg⁻¹ dozunda sugammadeks uygulamasının ardından 5. dk.'da hasta etkin bir şekilde solumaya başlamış ve 6. dk.'da ekstübe edilmiştir.

Sonuç olarak, MG gibi nöromusküler kavşağı etkileyen hastalıklarda sugammadeks tarafından etkileri sonlandırılan roküronyumun ve veküronyum gibi steroid yapıdaki nondepolarizan kas gevşeticilerin kullanılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz. Ayrıca bu tür hastalarda roküronyumun etkin dozunun altında olan ED95 dozundan daha da az kullanılabilceği ve etkilerinin geri çevrilmesinde sugammadeksin etkili ve güvenli bir ajan olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. **Ropper AH, Brown RH, Phil D.** Principles of Neurology, eight edition. McGraw-Hill, New York, 2005;1250-1263.
2. **Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A, Öge AE.** Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004;664-674.
3. **Roizen MF.** Anesthetic implications of concurrent diseases. Ed: Miller RD, 5th edition, Philadelphia, 2000;25:973-974.
4. **Savarase JJ, Caldwell EJ, Lien AC, Miller RD.** Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. Anesthesia. Ed: Miller RD, 5th edition, Philadelphia, 2000;12:447-471.
5. **Unterbuchner C, Fink H, Blobner M.** The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anesthesia* 2012;65:302-305.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06236.x>
PMid:20105151
6. **de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH.** Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anaesthetized Rhesus monkeys. *Br J Anaesth* 2006;96:201-206.
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aei306>
PMid:16377646
7. **Miller JD, Rosenbaum H. Muscle Diseases.** In: **Benumof JL, ed.** Anesthesia and uncommon disease. 4th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 1998.p. 316-97.
8. **Nitahara K, Sugi Y, Higa K, Shono S, Hamada T.** Neuromuscular effects of sevoflurane in myasthenia gravis patients. *Br J Anaesth* 2007;98(3):337-341.
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/ael368>
PMid:17251207
9. **Baraka A.** Anaesthesia and myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1992;39(5):476-486.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF03008713>
PMid:1596973
10. **Booij LH, de Boer HD, van Egmond J.** Reversal agents for nondepolarizing neuromuscular blockade: reasons for and development of a new concept. *Semin Anesth Perioperative Med Pain* 2002;21:92-8.
<http://dx.doi.org/10.1053/sane.2002.34114>
11. **Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, eds. Martyn JAJ.** Neuromuscular physiology and pharmacology. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010;341-60.
12. **Sungur Ulke Z, Yavru A, Camci E, Ozkan B, Toker A, Senturk M.** Rocuronium and sugammadex in patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013 May 16.
<http://dx.doi.org/10.1111/aas.12123>
13. **Takeda A, Kawamura M, Hamaya I, Kitamura H, Muto R, Mitono H.** Case of anesthesia for thoracoscopic thymectomy in a pediatric patient with myasthenia gravis: reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex. *Masui* 2012;61(8):855-858.
PMid:22991811
14. **Garcia V, Diemunsch P, Boet S.** Use of rocuronium and sugammadex for caesarean delivery in a patient with myasthenia gravis. *Int J Obstet Anesth* 2012;21(3):286-287.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.02.006>
PMid:22622006
15. **Rudzka-Nowak A, Piechota M.** Anaesthetic management of a patient with myasthenia gravis for abdominal surgery using sugammadex. *Arch Med Sci* 2011;7(2):361-364.
<http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2011.22094>
PMid:22291783 PMCID:PMC3258733