

BRONKOPULMONER DİSPLAZİ TANILI YENİDOĞAN HASTALARIN AKCİĞER ULTRASONOGRAFİSİ BULGULARI

LUNG ULTRASONOGRAPHY FINDINGS OF NEWBORN PATIENTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

İngilizce Kısa Başlık: LUNG ULTRASONOGRAPHY IN BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Türkçe Kısa Başlık: BPD’de Akciğer USG Bulguları

Ahmet Öktem¹, Ayşegül Zenciroğlu², Duygu Bidev³, Ahmet Özyazıcı⁴, Çiğdem Üner⁵, Seda Aydoğan⁶, Dilek Dilli⁷

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Yenidoğan Kliniği,

¹Uzm. Dr. (Orcid No: 0000-0001-7209-6732)

²Prof. Dr. (Orcid No: 0000-0002-3488-4962)

³Uzm. Dr. (Orcid No: 0000-0002-0145-0551)

⁴Uzm. Dr. (Orcid No: 0000-0002-1389-7799)

⁵Uzm. Dr. (Orcid No: 0000-0002-4846-7764)

⁶Uzm. Dr. (Orcid No: 0000-0002-6144-4225)

⁷Prof.Dr. (Orcid No: 0000-0003-2634-2562)

Sorumlu yazar: Ahmet Öktem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Yenidoğan Kliniği Altındağ/ANKARA, TÜRKİYE

Mail adresi: kidsdr.ahmetoktem@gmail.com **Telefon No:** 05325887182

ÖZET

AMAÇ:

Akciğerlerin değerlendirilmesinde öneme sahip olan ultrasonografinin, yenidoğanda kullanımı son yıllarda artmıştır. Bu çalışmada akciğer ultrasonografisinin bronkopulmoner displazi tanılı yenidoğan hastalardaki bulguları değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmaya yenidoğan kliniğinde takip edilen, hafif BPD (10 olgu), orta BPD (10 olgu) ve ağır BPD (10 olgu) kliniği olan toplam 30 olgu alındı. Tüm olgular akciğer ultrasonografisi ile değerlendirildi. Ultrasonografik bulgular kaydedildi.

BULGULAR:

Çalışmaya alınan 30 vakanın (14 kız ve 16 erkek) gebelik haftası ortanca değeri 29⁴ (26¹-31²) hafta, doğum ağırlıkları ortalaması 1161,2±313,1 (minimum:670 gram-maksimum:1950 gram) gramdı. Hastaların akciğer ultrasonografik incelemesinde tüm gruplarda (hafif BPD, orta BPD ve ağır BPD) B çizgileri, alveolar interstisyel sendrom, konsolidasyon, sınırlı normal alanlar ve plevral çizgi düzensizlikleri tespit edilirken normal akciğer dokusundaki A çizgilerinde azalma bulguları görüldü. Konsolidasyon, sınırlı normal alanların dağılımı ve plevral çizgi düzensizliği açısından gruplar arasında anlamlı fark yokken, BPD kliniğinin ağır olduğu olgularda B çizgilerinde artışla birlikte A çizgilerinde azalma (p=0,014) ve alveolar interstisyel sendromda artış (p=0,008) tespit edildi.

SONUÇ:

Akciğer ultrasonografisinin direk grafi gibi radyasyon içermemesi, yatakbaşı tekrarlayan seferler uygulanabilmesi, pratik ve kolay ulaşılabilir olması önemli avantajlarıdır. Yararları göz önüne alındığında akciğer ultrasonografisinin bronkopulmoner displazinin tanı ve takibinde kullanılması faydalı olacaktır. Bu amaçla yenidoğan yoğun bakım servislerinde daha sık akciğer ultrasonografisi kullanımı önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Akciğer ultrasonografisi, Bronkopulmoner displazi, Yenidoğan, Bulgular

ABSTRACT

PURPOSE:

Ultrasonography has an important role in the evaluation of the lungs and the use of ultrasound has increased in recent years. In this study, the findings of lung ultrasonography in newborn patients with bronchopulmonary dysplasia were evaluated.

MATERIAL AND METHODS:

A total of 30 cases with mild BPD (10 cases), moderate BPD (10 cases) and severe BPD (10 cases) clinics followed in the neonatal intensive care unit were included in the study. All cases were evaluated by lung ultrasonography. Ultrasonographic findings have been recorded.

RESULTS:

The median gestational week of 30 cases (14 girls and 16 boys) was $29^4(26^1-31^2)$ weeks, and the mean birth weight was 1161.2 ± 313.1 (minimum:670g-maximum:1950g) gram. B lines, alveolar interstitial syndrome, consolidation, spared areas, pleural line abnormality and decrease in A lines were detected in ultrasonographic examination of all groups (mild BPD, moderate BPD and severe BPD). There was no significant difference between the groups in terms of consolidation, spared areas and pleural line abnormality. In cases correlation with severity of BPD, we detected increase of B lines and decrease in A lines ($p=0.014$) and also increase in alveolar interstitial syndrome($p=0.008$).

CONCLUSION:

Lung ultrasonography has important advantages as easily accessible, practical, nonionizing unlike chest radiography and it can be applied repeatedly at the bedside. When evaluated with its benefits, it will be useful to use lung ultrasonography in the diagnosis and follow-up of bronchopulmonary dysplasia. For this purpose, more frequent use of lung ultrasonography is recommended in neonatal intensive care units.

Keywords: Lung ultrasound, bronchopulmonary dysplasia , newborn, findings.

GİRİŞ

Ultrasonografi klinikte tanı amaçlı en çok kullanılan görüntüleme araçlarından biridir. Yenidoğan yoğunbakım servislerinde kranial anomali ve kanamaların tespiti, abdominal kitle ve patolojilerin gösterilmesi başta olmak üzere birçok kullanım alanı bulunmaktadır (1). Bronkopulmoner displazi (BPD) özellikle prematüre bebeklerde erken yenidoğan döneminde oksijen ve mekanik ventilasyon uygulanmaları gibi nedenlere bağlı ortaya çıkan kronik bir akciğer hastalığıdır (2,3). BPD gelişimini azaltmak için antenatal steroid kullanımı, postnatal non-invaziv ventilasyon yöntemleri, A vitamini ve steroid medikasyonu gibi stratejiler geliştirilmesine rağmen bu hasta grubunda oksijen ihtiyacı uzun süre devam edebilmektedir (4,5). Son yıllarda akciğer ultrasonografisi (LUS) yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde sık kullanılmaya başlanmıştır. Ultrasonografi akciğerlerin değerlendirilmesi, tanı ve tedavi takibinde önem kazanmaktadır (6). Radyasyon içermemesi, hasta başı uygulanabilmesi ve kolay ulaşılabilirlik avantajları arasındadır (7). Yenidoğan döneminin önemli solunum problemleri olan respiratuvar distress sendromu (RDS), yenidoğanın geçici takipnesi (TTN), pnömoni, pulmoner atalektazi ve pnömotoraks tanıları LUS ile tespit edilebilmektedir (8). Uzun dönemde özellikle prematüre bebeklerin önemli bir solunum problemi olan BPD'nin LUS bulguları tartışmalıdır. Bu çalışma ile BPD hastalarında görülen LUS bulgularının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında hafif BPD (10 olgu), orta BPD (10 olgu) ve ağır BPD (10 olgu) kliniği olan toplam 30 olgu alındı. Çalışma için Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 04.03.2015 tarih ve 14/134-05 sayılı etik kurul onayı alınmış olup, aileler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır.

Tüm olguların gebelik haftaları, ayrıntılı perinatal bilgileri ve fizik inceleme bulguları kaydedilmiştir.

Ultrasonografik görüntülemeye 12 MHz lineer prob (LOGIQ e, GE Healthcare, England) kullanıldı. Akciğer ultrasonografisi longitudinal tarama şeklinde ön ve arka göğüs duvarına uygulandı. Tüm hastalar aynı yenidoğan uzmanı tarafından yatak başında ultrasonografi cihazı ile değerlendirildi ve alınan ultrasonografi görüntüleri bir radyoloji uzmanı tarafından kontrol edildi. Ultrasonografik değerlendirme süresi her hasta için ortalama beş dakika idi ve her hastanın kontrol akciğer grafisi çekildi.

Ultrasonografik bulgular olan B çizgileri, konsolidasyon alanları, alveolar interstisyel sendrom (AIS), sınırlı normal alanlar (Spared areas) ve plevral çizgi anormallikleri kaydedildi. Tüm olgular gebelik yaşı 32 hafta ve altında olduğundan postmenstrüel (PM) 36. haftada oksijen ihtiyacı ≥ 21 olan olgular BPD olarak kabul edildi ve ultrasonografik değerlendirme yapıldı. En az 28 gün ≥ 21 gereksinimi olan PM 36. haftada ek oksijen gereksinimi olmayan vakalar hafif BPD, PM 36. haftada oksijen ihtiyacı ≤ 30 olan vakalar orta BPD ve PM 36. haftada oksijen ihtiyacı ≥ 30 olan ve/veya pozitif basınç gereksinimi

bulunan vakalar ağır BPD kabul edildi (9). BPD tanısı almayan prematüre bebekler ve ek konjenital anomalisi bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Akciğer ultrasonografisi'nde kullanılan terminoloji

A çizgisi

Plevral çizginin ekojenik artefaktı olan A çizgileri, değerlendirme alanında görüntünün en üst sınırından en alt sınırına kadar eşit aralıklarla tekrarlayan paralel çizgilerdir (6).

Plevral çizgi ve plevral çizgi düzensizlikleri

Plevral çizgi değerlendirme alanında görüntünün en üst sınırında kostaların hemen altında bulunan ince hiperekojenik çizgidir. Plevral çizgi solunum sırasında kostaların hemen altında yatay kayma hareketi (Lung sliding) yapar. Birçok akciğer hastalığında çizgi yapısında düzensizlikler görülebilir. Real-time ultrasonografik değerlendirmede, plevral çizginin yatay kayma hareketi yerine kalp atımları ile senkronize pulsasyonu 'Lung pulse' olarak adlandırılır ve bu bölgede atelektazi olduğunu gösterir (10).

B çizgisi

B çizgileri, plevral çizgiden başlayıp değerlendirme alanında görüntünün en alt sınırına kadar uzanan vertikal hiperekojenik artefaktlardır (11). B çizgileri, A çizgilerini siler ve alveolar sıvı varlığını ya da pulmoner ödemini gösterir. Doğumdan sonra ilk 48 saat normal yenidoğanlarda görülebilir (12).

Konsolidasyon ve hava bronkogramı

Konsolidasyon bulgusu akciğer dokusu içerisinde karaciğer dokusuna benzer görüntü (Hepatisasyon) elde edilmesidir. Bu alan içerisinde görülen düzensiz hiperekoik alanlar hava bronkogramlarıdır ve broşyal dallardaki havayı gösterir. Bu durum pnömoni lehinedir (13).

Alveolar interstisyel sendrom

Ultrasonografik inceleme sırasında üçten fazla B çizgisi bulunması AIS olarak ve alanın tamamında B çizgilerinin bulunması beyaz akciğer (White lung) görüntüsü olarak adlandırılır (6). Bu radyolojik bulguları 'B-pattern' ve 'Severe B-pattern' olarak adlandıran klinik çalışmalarda bulunmaktadır (14).

Sınırlı normal alanlar (Spared areas)

Ultrasonografik inceleme sırasında AIS alanları arasındaki normal görünümlü akciğer alanlarıdır (8).

Normal akciğer ultrasonografisi bulguları

Normal akciğer alanları hipoekoik görünümündedir. Kostalar altında hiperekoik plevral çizgi görülür. Ayrıca plevral çizginin altında plevral çizgiye paralel uzanan A çizgileri bulunur (15) (Şekil 1).

İstatistiksel analiz

Veriler, Microsoft Windows tabanlı çalışan Statistical Package for Social Sciences version 18.0 (SPSS inc. Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak tanımlayıcı ve analitik istatistikler yapıldı. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığı her gruptaki çalışma parametrelerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile saptandı. Kategorik değerler için Ki-Kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık için eşik değer olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 14 kız ve 16 erkek toplam 30 vaka dahil edildi. Vakaların gebelik haftası ortanca değeri 29⁴ (26¹-31²) hafta idi. Doğum ağırlıkları ortalaması 1161,2±313,1 (670-1950) gramdı.

Hastaların akciğer ultrasonografik incelemesinde tüm gruplarda (hafif BPD, orta BPD ve ağır BPD) B çizgileri, AIS, konsolidasyon, spared areas ve plevral çizgi düzensizlikleri tespit edilirken normal akciğer dokusundaki A çizgilerinde azalma bulguları görüldü. Konsolidasyon, hafif BPD grubunda 1/10, orta BPD grubunda 2/10 ve ağır BPD grubunda 3/10 olguda tespit edildi (p=0,450). A çizgilerinde azalma ile birlikte B çizgilerinin artması, hafif BPD grubunda 4/10, orta BPD grubunda 7/10 ve ağır BPD grubunda 10/10 olguda tespit edildi (p=0,014). AIS, hafif BPD grubunda 4/10, orta BPD grubunda 8/10 ve ağır BPD grubunda 9/10 olguda tespit edildi (p=0,008). Sınırlı normal alanlar, hafif BPD grubunda 5/10, orta BPD grubunda 6/10 ve ağır BPD grubunda 9/10 olguda tespit edildi (p=0,142). Plevral çizgi düzensizliği, hafif BPD grubunda 2/10, orta BPD grubunda 3/10 ve ağır BPD grubunda 3/10 olguda tespit edildi (p=0,480) (Tablo 1).

	Hafif BPD(n=10)	Orta BPD(n=10)	Ağır BPD(n=10)	P değeri
Konsolidasyon, n (%)	1/10(10)	2/10(20)	3/10(30)	0,450
B Çizgileri, n (%)	4/10(40)	7/10(70)	10/10(100)	0,014
A çizgilerinde azalma, n (%)	4/10(40)	7/10(70)	10/10(100)	0,014
AIS, n (%)	4/10(40)	8/10(80)	9/10(90)	0,008

Spared areas (Sınırlı normal alanlar), n (%)	5/10(50)	6/10(60)	9/10(90)	0,142
Plevral çizgi düzensizliği , n (%)	2/10(20)	3/10(30)	3/10(30)	0,480

Tablo 1: Hafif BPD, orta BPD ve ağır BPD olgularının akciğer ultrasonografisi bulguları.

BPD: Bronkopulmoner displazi.

TARTIŞMA

BPD’de bronşial mukozal hiperplazi, parankimde fibrotik doku artışı, amfizem ya da kollaps alanları, interstisyel ödem, gaz değişim alanlarında azalma ile giden diffüz hasarlanma görülmektedir (16). BPD tanısı, 28 günden uzun süre %21’den daha fazla oksijen ihtiyacının olduğu klinik bulgulara dayalıdır. Bu çalışma ile BPD tanısında LUS bulgularının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Ultrasonografi radyolojik görüntüleme yöntemleri arasında önemli tanı değeri olan bir yöntemdir. Akciğer hastalıklarının tanısında klinik semptomlar, laboratuvar sonuçları ve akciğer grafisi sık tercih edilirken, yenidoğan döneminde akciğer ultrasonografisinin klinik kullanımı daha az olmaktadır. Ancak LUS birçok akciğer hastalığının tanı ve takibinde etkin olarak kullanılabilir (6-12). Yenidoğan kliniklerinde LUS kullanımının kolaylık ve avantajları birçok çalışma ile gösterilmiştir (7,17). 2012 yılında uluslararası kanıta dayalı önerilerin değerlendirildiği Uluslararası Akciğer Ultrasonografisi Liyezon Komitesi’nin kararlarında, akciğer ultrasonografisinin son derece yüksek doğruluğu ve güvenilirliği nedeniyle daha kapsamlı kullanımı önerilmiştir (18). BPD tanılı hastaların akciğer grafilerinde; aşırı havalanma, lineer interstisyel opasiteler, kistik görünüm, plevral kalınlaşma, değişik derecelerde fibrotik değişiklikler görülmektedir (19,20). Bu bulgular LUS ile tespit edilebilir. Bu çalışmada BPD hastalarında akciğer parankim düzensizliğini gösteren konsolidasyon alanları tespit edildi (Şekil 2). Bu alanlarda gelişen enflamasyon sonucu meydana gelen parankimal hasarı göstermektedir (13). Akciğer dokusunun ultrasonografik değerlendirilmesinde normal alveolar havalanmayı gösteren A çizgilerinde azalma ve yerine B çizgilerinde artış görüldü. B çizgileri özellikle alveolar havanın yerine sıvı varlığı ve pulmoner ödemin göstergesidir (11). BPD patofizyolojisinde gelişen pulmoner ödem LUS ile net bir şekilde gösterilebilmektedir. BPD’de parankimal hasarlanma ve iyileşen alanlar farklı evrelerde olabilmektedir. Bazı bölgelerde fibrozis ya da kistik değişiklikler olmakta ve alveolar havalanma farklılıkları meydana gelmektedir (19). Bu durum ultrasonografik inceleme sırasında B çizgilerinde artış ve AIS görünümü ile sonuçlanmaktadır. Bu çalışmadaki ağır BPD hastalarının ultrason bulgularında, B çizgilerinde ve

AIS alanlarında anlamlı artış ile birlikte A çizgilerinin sayısında anlamlı azalma tespit edildi. AIS görüntüleri arasında normal alveolar havalanmanın görüldüğü alanlar (Spared areas) bulunmaktadır (Şekil 3). BPD tanısında ortaya çıkan kronik değişikliklerden bir diğeri plevral kalınlaşma ve düzensizliklerdir (20). Bu çalışmada BPD hastalarında gelişen plevral çizgi düzensizlikleri ultrasonografi ile tespit edildi. Liu J ve arkadaşlarının (21) BPD tanılı hastalar ile yaptığı çalışmada, bu çalışmadaki bulgularımıza benzer şekilde B çizgileri ve AIS alanları tespit edilmiş ve pulmoner ödem olarak yorumlanmıştır. Yine aynı çalışmada parankim düzensizliğini gösteren konsolidasyon alanları ve plevral çizgi düzensizlikleri tespit edilmiştir.

BPD hastalarında LUS bulgularını tanımlayıcı nitelikte olan çalışmamızın sınırlayıcı özelliği vaka sayısıdır. Uzun dönemde daha çok vakayı içeren çalışmalar yararlı olacaktır. Böylece BPD tanısında akciğer ultrasonografisinin tanı değeri artacaktır. Yine uzun dönemde bu hastaların takibinde LUS kullanımı, bu hastaların klinik izlemi ile ultrasonografik bulguları arasındaki korelasyonu gösterecektir.

SONUÇ

Bu çalışma ile BPD hastalarında LUS bulgularının belirlenmesi amaçlanmıştır. LUS yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde RDS, yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, pulmoner ateletazi ve pnömotoraks tanılarında etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Akciğer ultrasonografisinin direk grafi gibi radyasyon içermemesi, yatakbaşı uygulanması, pratik ve kolay ulaşılabilir olması önemli avantajlarıdır. Bunun yanı sıra akciğer bulgularının dinamik izleminde gün içinde tekrarlayan kez uygulanabilmesi ve düşük maliyeti ek avantajlarıdır. Zaman içerisinde artan deneyimle birlikte akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde akciğer grafisinin yerini alması mümkün olabilecektir. Yararları göz önüne alındığında akciğer ultrasonografisinin BPD'nin tanı ve takibinde kullanılması önem arz etmektedir. Bu alanda daha çok vaka serisini kapsayan çalışmalar yararlı olacaktır. Bu amaçla yenidoğan yoğun bakım servislerinde daha sık LUS kullanımı gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Kurepa D, Zaghloul N, Watkins L, et al. Neonatal lung ultrasound exam guidelines. *J Perinatol*. 2018;38:11-22.
- 2) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163: 1723-1729.
- 3) Mahoney AD, Jain L. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol*. 2013;40:665–678.
- 4) Pfister RH, Goldsmith JP. Quality improvement in respiratory care: decreasing bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 2010; 37: 273-293.
- 5) Bancalari EH, Jobe AH. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *J Pediatr* 2012; 161: 585-588.
- 6) Liu J. Lung ultrasonography for the diagnosis of neonatal lung disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:856-861.
- 7) Cattarossi L, Copetti R, Poskurica B. Radiation exposure early in life can be reduced by lung ultrasound. *Chest*. 2011;139:730–731.
- 8) Oktem A, Yigit S, Oğuz B, et al. Accuracy of lung ultrasonography in the diagnosis of respiratory distress syndrome in newborns. *J Maternal Fetal Neonatal Med*. 2019;1-6.
- 9) Pointdexter BB, Feng R, Schmidt B, et al. Comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1822-1830.
- 10) Liu J, Liu Y, Wang HW, et al. Lung ultrasound for diagnosis of neonatal atelectasis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2013;51:644-648.
- 11) Vergine M, Copetti R, Brusa G, et al. Lung ultrasound accuracy in respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the newborn. *Neonatology*. 2014;106:87-93.
- 12) Copetti R, Cattarossi L. The “double lung point”: an ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. *Neonatology*. 2007;91:203–209.
- 13) Liu J, Liu F, Liu Y, et al. Lung ultrasonography for the diagnosis of severe neonatal pneumonia. *Chest*. 2014;146:383-388.
- 14) Brat R, Yousef N, Klifa R, et al. Lung ultrasonography score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure. *JAMA Pediatr*. 2015;169. e151797
- 15) Lovrenski J. Lung ultrasonography of pulmonary complications in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Ups J Med Sci*. 2012;117:10-17.
- 16) Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatal*. 2003; 8: 63-71.

- 17) Liu J. Feasibility and necessity of lung ultrasound in neonatal intensive care unit. *Zhonghua Weichan Yixue Zazhi*. 2013;16:582-584.
- 18) Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38: 577–591.
- 19) Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, et al. From the archives of the AFIP: Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005; 25: 1047-1073.
- 20) Bancalari E. Changes in pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol*. 2001;18: 1-9.
- 21) Liu J, Chen SW, Liu F, et al. BPD, Not BPD, or iatrogenic BPD: findings of lung ultrasound examinations. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e133.