



Prenatal tanıli kritik pulmoner stenoz: Olgu serisi ve literatür derlemesi

Oya Demirci¹, Taner Yavuz², Resul Arısoy¹, Emre Erdoğan¹, Pınar Kumru¹, Oya Pekin¹

¹Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul

²Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Ünitesi, İstanbul

Özet

Amaç: Ventriküler septumu intakt olan kritik pulmoner stenozlu (PS) olgularda sağ ventrikül kavitesinin morfolojisi, triküspit kapak boyutu ve postnatal uygulanan tedavilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya ikinci ve üçüncü trimestrede fetal ekokardiyografide kritik PS düşünülen 7 olgu alındı. Sağ ventrikülde hipertrofi ve hipoplazinin yanı sıra pulmoner kapak seviyesinde ileri yönde jet akım ve duktus arteriozusta ters akım saptanan fetüsler kritik PS olarak değerlendirildi. Sağ ventrikül kavitesinin morfolojisine göre olgular bipartit veya tripartit olarak ayrıldı. Gestasyon haftasına göre triküspit kapak Z-skoru hesaplandı.

Bulgular: İkinci trimesterde tanı konulan olgularda bipartit, üçüncü trimesterde tanı konulan olgularda tripartit sağ ventrikül kavitesi belirlendi. Bipartit sağ ventrikül morfolojili olguların triküspit kapak Z-skoru, tripartit olanlardan daha düşük olarak hesaplandı. Yedi olgunun ikisi monokoryonik diamiyotik ikiz gebelikti. Bipartit olan 3 olguda prostaglandin E1 (PGE1) infüzyonuna rağmen postnatal 2. günde balon valvüloplasti yapıldı ve 3 olguda da Blalock-Taussing şant gereksinimi oldu. Tripartit dört olguda ise PGE1 infüzyonu ile siyanoz kontrolü daha iyi sağlanmış, üç olguda postnatal 2. haftada, dördüncü olguda ise postnatal 55. günde balon valvüloplasti uygulandı. Blalock-Taussing şant gereksinimi olmadı.

Sonuç: Kritik PS olgularında sağ ventrikülün iki ya da üç parçalı olma durumuna, triküspit kapağın darlık derecesine bağlı olarak postnatal dönemdeki uygulanacak tedavi yöntemleri değişebilmektedir.

Anahtar sözcükler: Kritik pulmoner stenoz, triküspit darlık, triküspit yetmezlik, postnatal tedavi.

Abstract: Critical pulmonary stenosis with prenatal diagnosis: a case series and review of literature

Objective: The aim of the study is to investigate the morphology of right ventricular cavity, the tricuspid valve size and the treatments applied at postnatal period in cases with critical pulmonary stenosis (PS) having intact ventricular septum.

Methods: Seven cases included in the study who were considered to have critical PS in fetal echocardiography at second and third trimesters. The fetuses found to have antegrade jet stream at pulmonary valve level and reverse flow at ductus arteriosus as well as hypertrophy and hypoplasia on the right ventricle were determined as critical PS. The cases were categorized as bipartite or tripartite according to the morphology of right ventricular cavity. Z-score of tricuspid valve was calculated according to the week of gestation.

Results: Bipartite right ventricle cavity was found in cases diagnosed at second trimester, and tripartite right ventricle cavity in cases diagnosed at third trimester. Tricuspid valve Z-score of the cases with bipartite right ventricle morphology was less than those with tripartite. Two out of seven cases were monochorionic diamniotic twin pregnancies. Balloon valvuloplasty was performed on postnatal second day despite the prostaglandin E1 (PGE1) infusion in 3 cases with bipartite, and 3 cases required Blalock-Taussing shunt. In four tripartite cases, cyanosis control was better by PGE1 infusion, and balloon valvuloplasty was performed on postnatal second day in 3 cases and on postnatal 55th day in 4 cases. No Blalock-Taussing shunt was required.

Conclusion: In critical PS cases, the treatment methods to be applied during postnatal period may vary according to the right ventricle being of two or three parts and the stenosis level of tricuspid valve.

Keywords: Critical pulmonary stenosis, tricuspid stenosis, tricuspid deficiency, postnatal treatment.

Yazışma adresi: Dr. Oya Demirci, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul. e-posta: demircioya@gmail.com

Geliş tarihi: Ekim 27, 2014; **Kabul tarihi:** Ocak 24, 2015

Bu yazının atfı künyesi: Demirci O, Yavuz T, Arısoy R, Erdoğan E, Kumru P, Pekin O. Critical pulmonary stenosis with prenatal diagnosis: a case series and review of literature. Perinatal Journal 2015;23(1):34-38.

©2015 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150231008
doi:10.2399/prn.15.0231008
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Kritik pulmoner stenoz (PS) fetüsün duktus arteriozusunda ters akıma, ileri derecede sağ ventrikül hipertrofisine neden olur. Hipertrofiye ikincil olarak sağ ventrikül kavitesi özellikle apekte küçülür. Yenidoğan döneminde ise interatriyal seviyede sağdan sola şant ve siyanoza yol açar. Kritik PS gebelik haftası ilerledikçe pulmoner atreziye (PA) ilerleyebilmesi nedeniyle intakt ventriküler septumlu pulmoner atrezi (PAIVS) sınıflamasının içinde de değerlendirilebilmektedir.^[1] Kritik pulmoner stenozu olan fetüsün hafif ve orta şiddetli PS'den ayırt edici en önemli özelliği ultrasonografik değerlendirmede duktus arteriozusta ters akımın saptanmasıdır.^[1,2] PAIVS ve kritik PS olgularının çoğuna genetik bir hastalık veya ekstrakardiyak anomali eşlik etmez.^[1] İkinci trimesterde 18–22. haftalar arasındaki kardiyak incelemede dört boşluk kesitindeki anormal görünüm genellikle ilk dikkati çeken özelliiktir ve tanıya giden süreci başlatır. Ancak bazı olgularda kritik düzeyde PS olmasına rağmen sağ ventrikül boyutları normal görünümde olabilir ve tanı konulması gecikebilir. Bazı olgularda ise daha ilk trimesterde PAIVS ve kritik PS tanısı konulabilmektedir.^[1]

Sağ ventrikül kavitesi morfolojik olarak giriş (*inlet*), apeks ve çıkış yolu (*outlet*) olmak üzere 3 parçadan oluşmaktadır. Sağ ventrikül çıkış yolundaki darlık derecesi ve pulmoner atrezinin meydana geldiği gestasyon haftası, triküspit kapaktaki stenoz veya yetmezliğin derecesine bağlı olarak değişik derecelerde ventriküler hipertrofi gelişir.^[1] Kavite içi müsküler tabakadaki aşırı büyüme sonucunda sağ ventrikülün apeksi (bipartit) ya da hem apeks hem de çıkış yolu (ünipartit) gelişemeyebilir. Kritik PS'da sağ ventrikülün genellikle üç parçası da (tripartit) mevcuttur. Bazen ise apikal bölge iyi gelişemeyip PAIVS'deki gibi bipartit morfolojiye sahip olabilir.^[1,2] Triküs pit kapak boyutunu değerlendirirken Z-skoru kullanılır.^[1-3] Bipartit ve ünipartit morfolojili sağ ventrikül hipoplazisi gelişen olgularda aynı zamanda şiddetli triküs pit kapak stenozu da (düşük Z-skoru) görülmektedir.^[1,2]

Kritik pulmoner stenozu olan yenidoğan bebeklere sağ ventrikül morfolojisine göre genellikle postnatal erken dönemde balon valvüloplasti, duktal stent, Blalock-Taussing (BT) şant ameliyatı, ileri dönemlerde ise biventriküler tamir, Glenn, Fontan ameliyatı gibi çeşitli tedavi seçenekleri sunulmaktadır. Çalışmamızda ventriküler septumu intakt olan kritik pulmoner stenozlu olgularda sağ ventrikül kavitesinin morfolojisi, triküs pit kapak Z-skorumları ve uygulanan tedavilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmaya, 2013–2014 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniğinde, ikinci ve üçüncü trimesterde fetal ekokardiyografide kritik PS düşünülen 7 olgu alındı. Sağ ventrikülde hipertrofi ve hipoplazinin yanı sıra pulmoner kapak seviyesinde antegrad jet akım ve duktus arteriozusta ters akım saptanan fetüslerde kritik PS'dan şüphelenilmiştir. Postnatal klinik seyir ve ekokardiyografi bulguları kritik PS ile uyumlu olan olgular çalışmaya dahil edildi. Sağ ventrikül kavitesinin morfolojisine göre olgular bipartit veya tripartit olarak ayrıldı. Gestasyon haftasına göre triküs pit kapak Z-skoru hesaplandı.^[3] Triküs pit kapak yetersizliği hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı.^[4,5] Ultrasonografik incelemeler Voluson 730 Pro (GE Healthcare, Milwaukee, WI, ABD) ile yapıldı. Doğumdan sonra ilk gün transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Çocuk kardiyolojisi ve perinataloji tarafından prenatal ve postnatal ekokardiyografi ölçümleri değerlendirildi. İstatistik analiz Statistical Package of Social Sciences and Problem Solutions (SPSS v. 11.5; SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) ile gerçekleştirildi. Sürekli veriler medyan olarak verildi.

Bulgular

Olguların ortalama prenatal tanı konulduğu medyan gestasyon haftası 32 (aralık: 24–34 hafta) idi. Üçüncü trimesterde tanı konulan olguların ikinci trimesterde yapılan fetal ultrasonografisinde sağ ventrikülün büyüklüğü normal izlendi, sağ ventrikül çıkışında bir anormallik düşünülmedi. İkinci trimesterde tanı konulan olgularda bipartit, üçüncü trimesterde tanı konulan olgularda tripartit sağ ventrikül kavitesi belirlendi. Hiçbir olgu pulmoner atreziye ilerlemedi. Medyan doğum haftası 37 (aralık: 37–39. hafta), medyan doğum ağırlığı 2950 (2570–3060) gram idi. Yedi olgunun ikisi monokoryonik diamiyotik ikiz gebelik olup her iki olguda da ikizden ikize transfüzyon sendromu gelişmedi. İkiz gebeliklerin biri 37. haftada, diğeri 34. haftada doğurtulmuştur. Otuz yedinci haftada doğum yaptırılan ikiz gebelikte fetüslerin gelişimleri normal iken, 34. haftada doğum yaptırılan ikiz gebelikte selektif intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gelişti. Büyük fetüste kritik PS saptanırken, verici fetüste perimembranöz ventriküler septal defekt saptandı. Tüm olguların kromozom tetkiki normaldi, bir olguda anal atrezi saptandı. Bipartit sağ ventrikül morfolojili olguların triküs pit kapak Z-skoru tripartit olanlardan daha düşük olarak hesaplandı. Aynı

zamanda triküspit kapak Z-skoru negatif olan 5 olguda orta düzeyde triküspit yetmezlik saptandı. Tüm olgulara doğar doğmaz prostaglandin E1 (PGE1) infüzyonu başlandı. Bipartit olan 3 olguda PGE1 infüzyonuna rağmen daha erken dönemde siyanoz gelişti ve hepsine postnatal 2. günde balon valvüloplasti yapıldı. Bir olguda balon valvüloplasti sonrası 5. günde siyanozun devam etmesi nedeniyle BT şant yapıldı, üç aylık takibinde sorunsuz izlendi. Diğer olgu ise valvüloplasti sonrası anal atrezi nedeniyle operasyon geçirdi, ameliyat sonrası siyanozu artınca BT şant yapılması için sevk edildi, şant yapılmadan 15 günlük iken kaybedildi. Bipartit morfolojili 37 haftalık ikiz eşi bebek ise balon valvüloplasti sonrası yeterli klinik yanıt alınmaması üzerine aynı gün BT şant uygulandı. Üç aylık poliklinik izleminde klinik bulguları stabil seyretti. Tripartit dört olguda ise PGE1 infüzyonu ile siyanoz kontrolü daha iyi sağlanmış, 3 olguda postnatal 2. haftada (sırasıyla 9, 11, 12. gün) balon valvüloplasti uygulandı, bir olguya (6. olgu) ayrıca duktal stent takıldı. Dördüncü olgu, selektif IUGR gelişen alıcı bebekte PGE1 tedavisi ile 54 gün bebek yoğun bakımda takip edildi; 55. günde balon valvüloplasti uygulandı (**Tablo 1**).

Tartışma

Kritik PS, sağ ventrikül hipoplazisi ile birlikte postnatal erken dönemde bulgu veren ve akciğer dolaşımının duktusa bağımlı olduğu bir kardiyak anomalidir. Doğum sonrası acil medikal ve girişimsel/cerrahi tedavi gerektirir. Bu nedenle prenatal dönemde tanının konması gebe-

nin tersiyer bir merkezde doğurtulması, hem postnatal dönemde prostoglandin E1 tedavisinin gecikmeden uygulanması ve sonrasında gerekli işlem ya da girişimler için hazırlık yapılması açısından çok önemlidir.

Çalışmamızda prenatal dönemde kritik PS tanısı alan 7 olgunun sağ ventrikülün morfolojisine göre postnatal dönemde uygulanan tedavi yöntemlerinin tartışması amaçlanmıştır. Fetal hayatta sağ ventrikül çıkışının tıkalı veya kapalı olduğu durumlarda, sağ ventrikülün gelişim düzeyini belirleyen triküspit kapak boyutudur.^[1] Kritik PS ve PAIVS olguların postnatal tedavi planlamasında triküspit kapak Z-skorumlarına göre karar verilir.^[6] Literatürle uyumlu olarak, bipartit sağ ventrikül morfolojili olanların triküspit kapak Z-skorumlarını tripartitlerden daha düşük bulduk.^[2,7-9] Postnatal dönemde uygulanan tedavilere bakıldığında prostaglandin tedavisi almasına rağmen bipartit olanlara daha erken dönemde balon valvüloplasti yapılmak zorunda kalmış ve yeterli düzelme olmaması nedeniyle BT şant gereksinimi duyulmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde Cho ve ark., kritik PS ve PAIVS olgularında, sağ ventrikül kavitesi bipartit olanlarda BT şant gereksiniminin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.^[10] Birçok çalışmada prenatal triküspit kapak ölçülerinin postnatal dönemde prognozu öngörmede önemli olduğu vurgulanmıştır.^[2,7-9] Triküspit kapaktaki darlık sağ ventrikül gelişimini negatif yönde etkilerken, triküspit kapaktaki yetmezlik sağ ventrikül gelişimini pozitif olarak etkilemektedir. Bu nedenle triküspit kapaktaki darlığın fazla olduğu olgularda triküspit kapaktaki yetmezlik sağ ventrikülün gelişimi için önemlidir.^[1] Çalış-

Tablo 1. Kritik pulmoner stenozlu 7 olgunun prenatal ve postnatal bilgilerinin özeti.

Olgu	Gestasyonel hafta tanı	Kromozomal ekstra- kardiyak anomali	Doğum haftası ve ağırlık (persantil)	Kalp yetersizliği, hidrops	Sağ ventrikül Komponent	Triküspit yetersizlik-stenoz Z-skoru	Postnatal tedavi
1	25	Yok	39-2950 g (10-50p)	Yok	İki	Var-orta / -2.02	2. gün balon valvüloplasti 5. gün BT şant - CANLI
2	24	Anal atrezi	37-2650 g (10-50p)	Yok	İki	Var-orta / -2.05	2. gün balon valvüloplasti 15. gün BT şant öncesi eksitus
3	22 MKDA ikiz	Yok	37-2570 g (10-50p)	Yok	İki	Var-orta / -2.65	2. gün balon valvüloplasti 2. gün BT şant - CANLI
4	36	Yok	37-3000 g (10-50p)	Yok	Üç	Yok / 0.17	9. gün balon valvüloplasti - CANLI
5	34	Yok	39-3060 g (10-50p)	Yok	Üç	Yok / 0.14	11. gün balon valvüloplasti - CANLI
6	32	Yok	38-2450 g (10-50p)	Yok	Üç	Var-hafif / -0.49	12. gün balon valvüloplasti+ duktal stent - CANLI
7	34 MKDA ikiz	Yok	34-3150 g (50-95p)	Yok	Üç	Var-orta / -0.65	55. gün balon valvüloplasti - CANLI

mamızda triküspit kapakta belirgin darlık (Z-skoru <-2) olan bipartit üç olgumuzda belirgin triküspit yetmezlik saptandı. Triküspit yetersizliğinin sağ ventrikülde hacim yükünü artırarak sağ ventrikülün gelişimini desteklediği düşünülmektedir.^[1] Triküspit kapakta yetmezlik olmaksızın sadece darlık olan olgularda infundibüler kısımda kas tabakasının aşırı büyümesi sonucu musküler tip pulmoner atrezi görülebileceği belirtilmektedir.^[11] Lowenthal ve ark. benzer şekilde triküspit kapakta orta ve şiddetli yetmezlik olan PAIVS ve kritik PS olgularında postnatal prognoz daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.^[7]

Monokoryonik ikiz gebeliklerde, özellikle ikizden ikize transfüzyon sendromunda alıcı fetüste sağ ventrikül çıkış yolunda darlık ya da atrezinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.^[12-14] Monokoryonik ikiz gebelik olan iki olgumuzda da ikizden ikize transfüzyon sendromu gelişmemiştir. Bununla birlikte bir olguda selektif IUGR mevcut olup, büyük fetüste kritik pulmoner stenoz saptanmıştır. Benzer şekilde, Gardiner ve ark.'nın 21 olguluk serisinde ikizden ikize transfüzyon sendromu gelişmemiş monokoryonik ikiz gebelik 2 olgu bildirilmiştir.^[2] İkiz gebelik olgularımızdan biri ikinci trimestrede tanı alırken diğeri üçüncü trimesterde tanı almış ve ikinci trimester ultrasonografisinde kardiyak patoloji tespit edilmemiştir. 18-22. haftalarındaki ultrasonografik taramada sağ ventrikül göreceli olarak normal büyüklükte görülebilmekte bu nedenle tanı gözden kaçabilmektedir. Aynı zamanda sağ ventrikül çıkış yolundaki darlıklar progresyon göstermekte ve sağ ventriküldeki hipertrofi giderek arttığı için üçüncü trimesterde bu hastaları yakalayabilmekteyiz.^[15,16]

Kritik PS saptanan olgularda kromozomal anomali ve ekstrakardiyak anomali oldukça nadirdir. Çalışmamızda benzer olarak hiçbir olguda kromozomal anomali saptanmamış olup sadece bir olguda ekstrakardiyak anomali olarak anal atrezi görülmüştür. Genel olarak PAIVS ve kritik pulmoner stenozlu olgularda intrauterin dönemde kalp yetmezliği ve intrauterin gelişme geriliği görülmez.^[1] Benzer şekilde olgularımızın hiçbirinde kalp yetmezliği bulguları gelişmedi. Selektif intrauterin gelişme geriliği olan ikiz gebelik dışında hiçbir olgumuzda intrauterin gelişme geriliği saptanmadı.

Sonuç

Sonuç olarak; kritik PS olgularında sağ ventrikülün iki ya da üç parçalı olma durumuna, triküspit kapağın darlık derecesine bağlı olarak postnatal dönemdeki uy-

gulanacak tedavi yöntemleri değişebilmektedir. Bu nedenle prenatal dönemde tanının konulması ve olguların sınıflandırılması postnatal hemodinamik stabilitenin sağlanmasını, prostaglandin tedavisi başlanarak gerekli girişimsel ve/veya cerrahi tedavi seçeneklerinin planlanmasını kolaylaştıracaktır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Yagel S, Silverman NH, Gembruch U. Fetal Cardiology: Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management of Cardiac Diseases (Series in Maternal Fetal Medicine). 2nd ed. London: Informa Helatcare; 2008; p: 267-80.
2. Gardiner HM, Belmar C, Tulzer G, Barlow A, Pasquini L, Carvalho JS, et al. Morphologic and functional predictors of eventual circulation in the fetus with pulmonary atresia or critical pulmonary stenosis with intact septum. J Am Coll Cardiol 2008;51:1299-308.
3. Schneider C, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger LK, McCarthy KP, Daubeney PE. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;26:599-605.
4. Bolger AF, Eigler NL, Maurer G. Quantifying valvular regurgitation. Limitations and inherent assumptions of Doppler techniques. Circulation 1988;78:1316-8.
5. Rivera JM, Vandervoort PM, Vazquez de Prada JA, Mele D, Karson TH, Morehead A, et al. Which physical factors determine tricuspid regurgitation jet area in the clinical setting? Am J Cardiol 1993;72:1305-9.
6. Hanley FL, Sade RM, Blackstone EH, Kirklin JW, Freedom RM, Nanda NC. Outcomes in neonatal pulmonary atresia with intact ventricular septum. A multiinstitutional study. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:406-23.
7. Lowenthal A, Lemley B, Kipps AK, Brook MM, Moon-Grady AJ. Prenatal tricuspid valve size as a predictor of postnatal outcome in patients with severe pulmonary stenosis or pulmonary atresia with intact ventricular septum. Fetal Diagn Ther 2014;35:101-7.
8. Peterson RE, Levi DS, Williams RJ, Lai WW, Sklansky MS, Drant S. Echocardiographic predictors of outcome in fetuses with pulmonary atresia with intact ventricular septum. J Am Soc Echocardiogr 2006;19:1393-400.
9. Salvin JW1, McElhinney DB, Colan SD, Gauvreau K, del Nido PJ, Jenkins KJ, et al. Fetal tricuspid valve size and growth as predictors of outcome in pulmonary atresia with intact ventricular septum. Pediatrics 2006;118:e415-20.
10. Cho MJ, Ban KH, Kim MJ, Park JA, Lee HD. Catheter-based treatment in patients with critical pulmonary stenosis or pulmonary atresia with intact ventricular septum: a single institute experience with comparison between patients with and without additional procedure for pulmonary flow. Congenit Heart Dis 2013;8:440-9.

11. Davignon AL, Greenwold WE, Dushane JW, Edwards JE. Congenital pulmonary atresia with intact ventricular septum. Clinicopathologic correlation of two anatomic types. *Am Heart J* 1961;62:591-602.
12. Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J, Fisk NM. Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* 1994;72:74-9.
13. Lougheed J, Sinclair BG, Fung Kee Fung K, Bigras JL, Ryan G, Smallhorn JF, et al. Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1533-8.
14. Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart* 2006;92:95-100.
15. Todros T, Paladini D, Chiappa E, Russo MG, Gaglioti P, Pacileo G, et al. Pulmonary stenosis and atresia with intact ventricular septum during prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:228-33.
16. Paladini D, Volpe P. *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2014; p: 184-6.