

Tek taraflı multikistik displastik böbrek: Antenatal tanı ve postnatal hasta yönetimi

Nazile ERTÜRK

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Amaç: Bu çalışmada, antenatal dönemde tek taraflı multikistik displastik böbrek (MKDB) tanısı almış hastaların sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2007-Aralık 2012 yılları arasında antenatal ultrasonografi (USG) ile MKDB tanısı almış 15 çocuk dâhil edildi. Hastaların tanı alma zamanı, hastalığın postnatal seyri, ek anomali oranları, idrar yolu enfeksiyonu geçirme ve antibiyotik kullanma oranları retrospektif olarak değerlendirildi. Tanılar postnatal dönemde ultrasonografi ile doğrulandı. Hastaların tümüne Tc-99m merkaptasetil triglisin (MAG 3), 2 hastaya Tc-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA), 7 hastaya ise işeme sistoüretrografi (İSÜG) tetkiki yapıldı. Hastaların takip süreleri 25 ile 72 ay arasında olmuştur.

Bulgular: Antenatal USG ile MKDB tanısı ortalama 22. gebelik haftasında konulmuştur. Kız-erkek oranı 4/11'di. Dördü sağ, 11'i sol taraf yerleşimliydi. MKDB 7 (%46,6) hastada ilk 4 yıl içinde kaybolmuştur. Bir hastanın (%6,6) böbreğinde %10 küçülme görülmüştür. Hiç bir hastada hipertansiyon ve malignensi görülmemiştir. Bir hastada (%6,6) karşı tarafta 2. derece vezikoureteral reflü (VUR) tespit edilmiştir. Bir hastada semptomatik üriner sistem enfeksiyonu görülmüştür. Hiçbir hastada renal skar görülmemiştir.

Sonuç: Birçok MKDB zamanla küçülmekte veya kaybolmaktadır. Postnatal detaylı ürolojik ve nefrolojik inceleme yapılması gerekmektedir. Asimptomatik olan hastalar konservatif takip edilebilirler. Semptomatik olanlarda ise klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara göre tedavi planı yapılması uygun olacaktır. USG tek taraflı MKDB ile karşı taraf böbrek ve üriner sistem malformasyonlarını tanımlamada güvenli bir şekilde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Multikistik displastik böbrek, vezikoureteral reflü, prenatal tanı, çocuk

Abstract

Unilateral multicystic dysplastic kidney: Antenatal diagnosis and postnatal management

Aim: The aim of the present study was to evaluate the results of patients diagnosed with unilateral multicystic dysplastic kidney (MCDK) in antenatal period.

Material and Methods: 15 children diagnosed with MCDK using ultrasonography between January 2007-December 2012 were included in the present study. The time of diagnosis, postnatal course of disease, additional anomaly rates and rates of urinary tract infection and antibiotic use were evaluated retrospectively. Diagnoses were confirmed with ultrasonography in postnatal period as well. All patients underwent Tc-99m mercaptoacetyltriglycine (MAG 3), 2 patients Tc-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) and 7 patients voiding cystourethrography investigation. The duration of follow up was between 25 and 72 months.

Results: The diagnosis of MCDK was made on mean 22. week of pregnancy with antenatal USG. The ratio of females to males was 4/11. Four of them were located on right and 11 on left side. MCDK disappeared within 4 years in 7 (46.6%) patients. In one patient, (6.6%) kidney became 10% smaller. Hypertension and malignancy occurred in none of the patients. In one patients (6.6%), 2. degree vesicoureteral reflux (VUR) was detected on contralateral side. In one patient, symptomatic urinary system infection occurred. Renal scar was seen in none of the patients.

Conclusion: Many MCDK regress or disappear in time. Postnatal detailed urological and nephrological investigations should be carried out. Asymptomatic patients may be followed conservatively. In symptomatic patients, treatment should be planned according to clinical, laboratory and radiological findings. USG may be used safely in identifying unilateral MCDK and contralateral kidney and urinary system malformations.

Key words: Multicystic dysplastic kidney, vesicoureteral reflux, prenatal diagnosis, children

Alındığı tarih: 16.01.2016

Kabul tarihi: 09.02.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Nazile Ertürk, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi 2. Kat, 217 No.lu Oda, Menteşe-48000-Muğla
e-mail: erturknazile@gmail.com

Giriş

Antenatal USG'nin rutin kullanımıyla MKDB prevalansında artma gözlenmiştir⁽¹⁾. MKDB antenatal ultrasonografiyle 21.-35. gestasyonel haftalar ara-

sında (ortalama 28. haftada), en erken 15. gestasyonel haftada saptanabilmektedir ⁽²⁾. MKDB'nin doğal seyri zamanla böbreğin küçülmesidir. Mekanizması tam olarak anlaşılamasa da involüsyon, antenatal veya postnatal dönemlerde görülebilir ⁽³⁾. Çalışmalar involüsyonun hayatın ilk yılında daha hızlı olduğunu göstermiştir ⁽⁴⁾. Dokuz ay ile on yıl arasında involüsyon oranı % 19-74'tür ⁽³⁾ ve bu süre 20 yıla kadar uzayabilir.

MKDB'nin tedavi protokolü zamanla değişmiştir. Etkilenen böbreğin spontan olarak tam veya parsiyel küçülmesi, neoplastik değişikliklerin ve hipertansiyonun düşük seviyelerde görülmesi tedavi seçeneğini cerrahiden konservatif tedaviye doğru kaydırmıştır. 1970'lerde nonfonksiyone böbreğin neoplastik potansiyeli düşünülerek rutin nefrektomi uygulanmaktaydı. Günümüz pratiğinde ise bu konudaki birçok çalışma esas alınarak UGS ve klinik değerlendirme ile konservatif yaklaşım tercih edilir olmuştur ⁽¹⁾. Fakat net bir yaklaşım algoritması yoktur. Bu hastalığın nasıl tedavi edileceği, klinik ve radyolojik takibin hangi sıklıkta ve sürede yapılacağı hâlen tartışılmaktadır ve klinikler arası yaklaşımlarda tutarsızlıklar devam etmektedir.

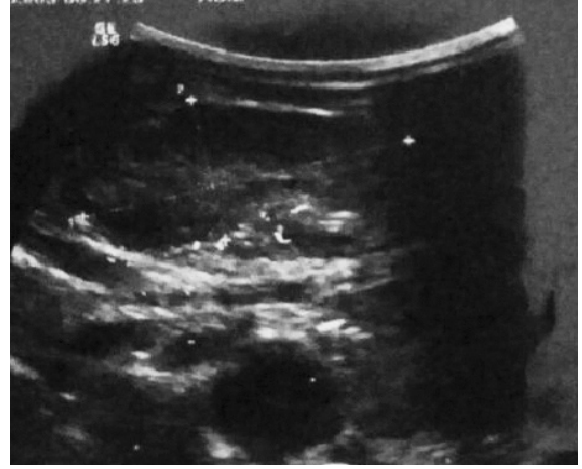
Bu çalışmada, antenatal tanı MKDB olgularımızın klinik seyrini değerlendirmeyi, sonuçlarını incelemeyi, hastalığa tanısal yaklaşımları, takip ve tedavisini tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2007-Aralık 2012 yılları arasında antenatal dönemde tek taraflı MKDB tanısı almış 15 çocuğun (4 kız, 11 erkek) bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çocukların klinik, laboratuvar, radyolojik ve renal sintigrafik bulguları araştırıldı. Yaş, cinsiyet, taraf, kan basıncı, idrar yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü, görüntüleme çalışmalarının sonuçları, üriner sistemde eşlik eden anomali varlığı, diğer sistemlerdeki anomali varlığı, malignensi, ameliyat gereksinimi, displastik böbreğin küçülme oranları ve hastaların takip sıklıkları kaydedildi.

Antenatal USG'de normal böbrek parenkiminin izlenmemesi, çok sayıda ve değişik büyüklükte non-kommunike kistlerin varlığı MKDB olarak kabul edilmiştir (Resim 1). Tanılar postnatal dönemde ilk

hafta içinde ultrasonografi ile teyit edilmiştir. Tüm hastalara MAG-3 (Tc-99m merkaptoasetil triglisin) tetkiki yapılmıştır. Karşı tarafta reflü araştırmak amacıyla İşeme Sistoüretrografi (İSÜG) tetkiki yapılmıştır.



Resim 1. Multikistik displastik böbrek ultrasonogramı.

Hastalar 6 aylık olana kadar her ay, sonraki 6 ayda ise 3 ayda bir kan basıncı ölçümü, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü ile değerlendirilmiştir. Çocuklar 1 yaş ile 2 yaş arasında 6 ayda bir kere, daha sonraki yıllarda ise yılda bir kere olmak üzere değerlendirilmişlerdir. USG değerlendirmesi ilk bir yılda iki defa, daha sonraki yıllarda ise yılda bir defa yapılmıştır. Bazı hastalarda takip sıklığı böbreklerin ve mesanenin USG bulgularına, kan basıncı değerlerine, kan ve idrar sonuçlarına göre belirlenmiştir. Antibiyotik profilaksisi sadece vezikoureteral reflüsü olan hastalarda kullanılmıştır.

USG'de MKDB'in tamamen kaybolması tam involüsyon, boyutlarının küçülmesi ise parsiyel involüsyon olarak değerlendirilmiştir.

Rutin kan basıncı hasta her geldiğinde 5 dk. dinlendikten sonra osilometrik kan basıncı cihazı ile 2 kere yinelenecek ölçülmüştür. Kan basıncı değeri iki sistolik ve iki diastolik değerlerin ortalaması alınarak belirlenmiştir.

Tüm hastalardan tam idrar tetkikinde patoloji olup olmadığına bakılmaksızın idrar kültürü ve antibiyogram çalışılmıştır. İdrar mikroskopisinde lökositüri ve önemli bakteriüri ($\geq 100,000$ cfu/ml) varlığı idrar yolu enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır.

Bulgular

Hastanemizde Ocak 2007-Aralık 2012 yılları arasında antenatal dönemde MKDB tanısı alan 15 çocuk doğmuştur. Çocukların 4'ü (%28,5) kızdı. Antenatal dönemde tanı ortalama 22. gebelik haftasında konulmuştur. Doğduktan sonra çekilen MAG 3 tetkikinde MKDB'lerin hiçbirinde fonksiyon izlenmemiştir. Multikistik böbreklerin dördü (%28,5) sağ, dokuzu sol taraf yerleşimliydi. Kızlardan ikisi kardeş idi. Çalışmamızda bilateral MKDB olgusu yoktu. Hastaların karakteristik özellikleri ve eşlik eden anomali bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Tek taraflı multikistik displastik böbrek tanısı alan hastaların karakteristik özellikleri ve eşlik eden anomali bulguları.

	Sayı	%
Cinsiyet		
Kız	4	28,5
Erkek	11	71,5
Taraf		
Sağ	4	28,5
Sol	11	71,5
Var		
Üriner sistem anomalileri	1-Üreterovezikal darlık	6,6
Diğer sistem anomalileri	1-Vezikoureteral reflü	6,6
	1-Anorektal malformasyon	6,6
Anomali yok	12	80,2

On beş hastadan üçünde (%20) ek anomali tespit edilmiştir. Bir hastada (% 6,6) doğduktan sonra anorektal malformasyon olduğu görülmüştür. Bir hastada (%6,6) postnatal yapılan ultrasonografide MKDB saptanmamış, hastaya üreterovezikal darlık tanısı konulmuştur. Yedi hastaya İSÜG çekilmiş, sadece bir hastada (%6,6) karşı tarafta 2. derece vezikoureteral reflü (VUR) olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaya 6 ay süreyle antibiyotik profilaksisi verilmiş ve hastanın reflüsü ilk yıl içerisinde kaybolmuştur. Diğer hastaların İSÜG sonuçları normal olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların takip süresi ortalama 32.9 ay (15-72 ay) olmuştur. İki hastaya karşı böbrekte renal skar şüphesiyle DMSA tetkiki yapılmış, fakat skar izlenmemiştir. Hiçbir hastada hipertansiyon tespit edilmemiştir. En uzun süre takip edilen 6 yaşındaki kız hastada MKDB boyutunda %10 küçülme kaydedilmiş, fakat hiç idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçirmemiştir. Bir hastada semptomatik üriner sistem enfeksiyonu

görülmüş, oral antibiyotik tedavisi verilerek ayaktan takip edilmiştir. Hiçbir hastaya nefrektomi yapma gereksinimi olmamıştır. MKDB 7 (%46,6) hastada ilk 4 yıl içinde kaybolmuştur.

Tartışma

Antenatal USG'nin rutin kullanıma geçmesinden önce büyük ve palpe edilebilen böbrek kistleri fizik muayene ile tespit edilebiliyordu ⁽¹⁾. Tüm bu kistik böbreklere rutin nefrektomi yapılmaktaydı. Antenatal USG'nin rutin kullanımıyla MKDB prevalansında artma gözlenmiştir ⁽¹⁾. Etkilenen böbreğin spontan olarak tam veya parsiyel küçülmesi, neoplastik değişikliklerin ve hipertansiyonun düşük seviyelerde görülmesi tedavi seçeneğini cerrahiden konservatif tedaviye doğru kaydırmıştır. Nefrektomi yapılmayan multikistik böbreklerin bir çoğu 10-21 ay içinde vücut boyutlarına göre relatif bir küçülme göstermekte (%25-61) ve hatta bazıları (%7-22) tümüyle yok olup gitmektedir ⁽²⁾.

Öncelikle MKDB'in kesin ayırımını yapmak gerekmektedir. Çünkü MKDB hidronefrotik böbrek (ağır üreteropelvik darlığa bağlı) ve multi loküle kistik renal tümör ile benzerlik göstermektedir ⁽⁵⁾. MKDB'de, böbreğin periferine dizilmiş bir biriyle bağlantılı olmayan, gergin, çok sayıda ve değişik büyüklüklerde hipoekoik ince duvarlı kistler vardır, böbrek parenkimi yoktur ⁽²⁾. MKDB'in hidronefrotik formunda kistler üreteropelvik darlık görüntüsüne benzer olabilir. Bu hastaların tanısını kesinleştirmek, yanlış yorumlama ve belirsizliklerden kaçınmak için USG ile birlikte renal sintigrafi çekilmesi gerekmektedir ⁽²⁾. Çalışmamızda tüm hastalara hem etkilenmiş böbrekte parenkim izlenmemesi hem de düşük radyasyon nedeniyle MAG 3 çekilmiştir. Hiç bir MKDB'te fonksiyon olmaması tanıyı kesinleştirmiştir.

MKDB hastalığının prognozu genelde karşı taraf böbreğin sağlamlığına ve aynı zamanda eşlik eden böbrek dışı anomalilere bağlıdır ⁽⁵⁾. Eşlik eden anomaliler üriner sistem ve diğer sistem anomalileri olarak iki grupta değerlendirilebilir. Eskiden inanıldığı gibi aksine eşlik eden üriner sistem anomalileri sık değildir ⁽⁶⁾. Karşı böbrekte görülen en sık üriner anomali VUR'dur. VUR'u olan çocuklarda piyelonefrit ve renal skar riski yüksektir, özellikle geç kalınmış olgularda bu risk daha da yükselmektedir ⁽⁵⁾. VUR

görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle İSÜG tetkikine sıklıkla rutin anomali taraması sırasında gerek duyulmaktadır ⁽³⁾. Kanada Üroloji Derneğinin Yönergesi'ne ⁽⁷⁾ göre VUR görülme sıklığı %4,5 ile %28 arasında değişmektedir. Yönergede MKDB'ler basit (ek anomali yok) ve kompleks (ek anomali var) olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Kompleks olgularda VUR oranı daha yüksek bulunmuştur. İSÜG'nin gerekirse (USG'de ureter veya renal pelviste genişleme, ekojenitesinde azalma, kortikal kist varlığı) bu grupta çekilmesini önermektedir ⁽⁷⁾. Bazı merkezler her MKDB hastasına rutin İSÜG çekmektedirler ⁽⁸⁾. Kuwertz ve ark. ⁽⁵⁾ çalışmalarında, hastaların %92'sine İSÜG çektiklerini, %5'inde VUR saptadıklarını belirtmişlerdir. İsmaili ve ark. çalışmalarında ise VUR taramasında rutin İSÜG çekim protokolünü değiştirdiklerini belirtmişler. Postnatal üçüncü gün ve birinci ayın sonunda yapılmış iki detaylı USG'nin normal bulunması İSÜG için belirleyici olduğunu söylemektedirler. Çalışmada detaylı yapılmış iki USG'nin karşı tarafın birçok anomalisini ekarte edeceğinden İSÜG'ün ağırlı ve radyasyon maruziyetinden kaçınılacağını vurgulamaktadır ⁽⁹⁾.

Çalışmamızda USG değerlendirmesinin şüpheli olduğu 7 hastaya (%46,6) İSÜG çekilmiştir. Bir hastada (%6,6) 2. derece VUR görülmüştür. Serimizdeki VUR oranı literatür bilgisi ile benzerlik göstermektedir.

MKDB tanılı hastalarda İYE oranları %2,5 ile %34,7 olarak bildirilmiştir ^(2,5,7,8). Serimizde VUR saptanan bir hastaya 6 ay süreyle antibiyotik profilaksisi uygulanmış, hasta hiç piyelonefrit atağı geçirmemiştir. Reflüsü olmayan bir hastamız (%6,6) semptomatik İYE geçirmiş ve oral antibiyotikle tedavi edilmiştir. İYE nedeniyle intravenöz antibiyotik alması veya hastaneye yatırılması gereken hasta olmamıştır. Çalışmamızdaki hasta sayısı kısıtlı olsa da İYE oranı literatürle uyumlu bulunmuştur.

MKDB hastalarında hipertansiyon oranının %0 ile 17,7 arasında görüldüğü bildirilmiştir ⁽⁸⁾. Serimizde hiçbir hastada hipertansiyon görülmemiştir. Bir meta analiz çalışması hipertansiyon oranının genel popülasyondan farklı olmadığını ve hipertansiyon ortuktan sonra nefrektomi yapılmasının hipertansiyonu ortadan kaldırmayacağını göstermiştir ⁽¹⁾. Hatta 29 farklı çalışma sonuçlarının sistematik incelemesinde

HT oranı her 1000 hastada 5.4 olarak rapor edilmiştir ki bu da genel pediatrik popülasyon oranından daha düşüktür ⁽¹⁰⁾.

Aslam ve ark. ⁽⁴⁾ çalışmasında, 19 yıl boyunca 202 MKDB tanılı hastayı takip ettiklerini ve hiç malignensi rapor etmediklerini bildirmişler. Aynı zamanda Narchi'nin ⁽¹¹⁾ 26 seriyi içine alan 1041 olguluk sistematik inceleme çalışmasında, hiç Wilms tümörüne rastlamadıkları görülmektedir. Bu bilgilerden yola çıkılarak malignensi yönünden sıkı takibe gerek olmadığı, USG'nin doğumdan sonra, 2 yaşında, 5 ve 10 yaşlarında yapılmasının yeterli olacağını önerilmektedir ⁽⁴⁾. Çalışmamızda hiç malignensi görülmemiştir.

Çeşitli çalışmalarda, MKDB'nin 2,5 ile 6,5 yıl arasında % 25 ile %52 oranında kaybolduğu rapor edilmiştir ^(4,5,8,11). Serimizde, ilk 4 yıl içinde kaybolma oranı %46,6 olmuştur. En uzun süreli takibe sahip bir hastamızın ise böbrek boyutlarında 6 yıl içinde %10 küçülme kaydedilmiştir. Kaybolma veya küçülme göstermeyen hastalara uzun süreli takipler gerektiğinden bazı yazarlar bunun hem ebeveynlerin endişeleri ve çocuğun konforu hem de maddi açıdan uygun olmadığı görüşündeler. Bu önerilerini maliyet-etkinlik çalışmalarıyla destekleyerek erken nefrektomi yapılmasını savunmaktadırlar ^(7,10,13). Bazı merkezler gününbirlik nefrektomi dahi yapmaktadırlar ⁽¹³⁾. Hatta pediatrik laparoskopinin yaygınlaşması ile sarkacın cerrahi tedaviye doğru geri sallenme potansiyeli oluşmuştur ⁽⁷⁾. Üç yaşından daha büyük çocuklara laparoskopik nefrektomi yapılmasının maliyet ve konfor açısından daha uygun olduğunu savunmaktadırlar. Fakat ele gelen, diyafragmaya bası yapan ve semptomatik olan tüm MKDB'lere nefrektomi yapılması herkes tarafından kabul görmektedir.

Sonuç olarak, bir çok MKDB zamanla küçülmekte veya kaybolmaktadır. Eğer hastada MKDB saptanmışsa ilk olarak detaylı ürolojik ve nefrolojik inceleme yapılması gerekmektedir. Asemptomatik olan hastalar konservatif takip edilebilirler. Semptomatik olanlarda ise klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara göre takip yapılmasının uygundur. USG tetkiki tek taraflı MKDB ile karşı taraf böbrek ve üriner sistem malformasyonlarını tanımlamada güvenli bir şekilde kullanılabilir.

Etik Komite Onayı

Bu çalışmada, hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalara her hangi bir ek tedavi karşılaştırma yapılmamıştır. Rutin dışı farklı bir ilaç kullanımı tetkik ve tedavi uygulanmamıştır. Bu nedenle Etik Kurul onayı gerekmemektedir.

Kaynaklar

1. Cambio AJ, Evans CP, Kurzrock EA. Non-surgical management of multicystic dysplastic kidney. *BJU Int* 2008;101(7):804-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07328.x>
2. Başaklar C. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. 1. Baskı, 2. Cilt. Palme Yayıncılık, 2006, s: 1222.
3. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, et al. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol* 2009;24(2):233-41. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0828-8>
4. Aslam M, Watson AR. Trent & Anglia MCDK Study Group. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch Dis Child* 2006;91(10):820-3. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.095786>
5. Kuwertz-Broeking E, Brinkmann OA, Von Lengerke HJ, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: experience in children. *BJU Int* 2004;93(3):388-92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2003.04623.x>
6. Tiryaki S, Alkac AY, Serdaroglu E, et al. Involution of multicystic dysplastic kidney: is it predictable? *J Pediatr Urol* 2013;9(3):344-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.04.014>
7. Psooy K. Multicystic dysplastic kidney in the neonate: the role of the urologist. *Can Urol Assoc J* 2010;4:95-97. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.10022>
8. Morahoğlu S, Celayir AC, Bosnalı O, et al. Single center experience in patients with unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr Urol* 2014;10(4):763-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.03.008>
9. Ismaili K, Avni FE, Alexander M, et al. Routine voiding cystourethrography is of no value in neonates with unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr* 2005;146(6):759-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.01.031>
10. Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90(9):921-4. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2005.075333>
11. Narchi H. Risk of Wilms' tumour with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90(2):147-9. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2004.051243>
12. La Salle MD, Stock JA, Hanna MK. Insurability of children with congenital urological anomalies. *J Urol* 1997;158(3 Pt 2):1312-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)64464-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)64464-1)
13. Elder JS, Hladky D, Selzman AA. Outpatient nephrectomy for nonfunctioning kidneys. *J Urol* 1995;154(2 Pt 2):712-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67139-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67139-8)