

بررسی اثر استفاده از درن بر تغییرات سطح Fe، TIBC و Hb در عمل جراحی تعویض مفصل زانو

چکیده:

مقدمه: آرتروز زانو از عوامل شایع ایجاد درد و تخریب مفصل در افراد بالاتر از چهل سال بوده و شایع‌ترین بیماری تخریبی مفاصل بدن می‌باشد. این پژوهش به بررسی اثر استفاده از درن بر تغییرات سطح Fe، TIBC و Hb در عمل جراحی تعویض مفصل زانو پرداخته است.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر یک مطالعه مشاهده‌ای از نوع کوهورت آینده‌نگر (Prospective Cohort study) بوده که در طی ۶ ماه به صورت آینده‌نگر انجام گرفت. تمامی بیماران کاندید تعویض مفصل زانو برای ۶ ماه وارد مطالعه شدند. دو گروه تشکیل شدند که گروه مورد شامل بیمارانی بوده که پس از مداخله تحت درن گذاری قرار گرفتند و شاهد که پس از مداخله درن گذاری نشدند. مجموعاً ۲۱ نفر مرد و ۶۹ نفر زن در گروه‌های کیس و کنترل قرار داشتند. میانگین سنی در گروه کیس ۶۷/۶۷ سال و کنترل ۶۸/۹۶ بوده است. متغیرهای مخدوشگر در نظر گرفته شده در این مطالعه شامل سن، جنسیت و بیماری‌های زمینه‌ای (شامل فشار خون، دیابت و هیپوتیروئیدی) در هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفتند. پارامترهای خونی شامل سطح Fe، TIBC و Hb در دو گروه در ۳ ماه بعد از عمل مقایسه شدند.

نتایج و بحث: اختلاف معناداری بین گروه دارای درن و بدون درن نداشتند؛ بنابراین تفاوت دو گروه در این مطالعه ناشی از اندکس‌های خونی بوده است. با این حال مقدار فریتین بیماران پیش از عمل در دو گروه تفاوت داشته است. مهم‌ترین اندکس خونی که در تمامی آنالیزها معنادار بوده است تغییرات هموگلوبین قبل و پس از عمل بوده است. همچنین تغییرات TIBC نیز معنادار ذکر شده است.

نتیجه‌گیری: استفاده از درن به صورت بلندمدت می‌تواند کاهش کمتری سطح هموگلوبین در بازه سنی حدود ۷۰ سال ایجاد کرده و همچنین با کنترل صحیح خونریزی می‌تواند باعث افزایش TIBC در این فاصله شود.

واژگان کلیدی: هموگلوبین‌ها، تعویض کامل مفصل زانو، تخلیه

پذیرش مقاله: ۴۰ روز قبل از چاپ

^۱دکتر محمد محمدی، ^۲دکتر حسین پیرمحمدی، ^۳دکتر مهدی راعی، ^۴دکتر کاووس وزیری، ^۵دکتر صدرا حاجی،
^۶دکتر محسن رحیمی، ^۷دکتر امیرحسین غزاله

مقدمه

آرتروز زانو از عوامل شایع ایجاد درد و تخریب مفصل در افراد بالاتر از چهل سال بوده و شایع‌ترین بیماری تخریبی مفاصل بدن می‌باشد. یکی از روش‌های کاهش عوارض آرتروز آرتروپلاستی کامل زانو (TKA) که به عنوان تعویض کامل مفصل زانو نیز شناخته می‌شود، یکی از رایج‌ترین عمل‌های ارتوپدی است^(۱،۲). در سال ۲۰۱۰، بیش از ۶۰۰,۰۰۰ TKA سالانه در ایالات متحده انجام می‌شده و این روند به طور فزاینده‌ای در حال افزایش است^(۳،۴). انتظار می‌رود تعداد TKA هایی که سالانه در ایالات متحده انجام می‌شود تا سال ۲۰۵۰ در مقایسه با سال ۲۰۱۲ به میزان ۱۴۳ درصد افزایش یابد^(۵). برای بیمارانی که به درستی کاندید عمل TKA شده‌اند، این روش منجر به تسکین قابل توجه درد و همچنین بهبود عملکرد و کیفیت زندگی می‌شود. عمل تعویض مفصل زانو جز عمل‌های مازور است بنابراین مانند هر جراحی بزرگ دیگر، ممکن است در طی یا پس از انجام عمل TKA عوارض متعددی برای بیمار ایجاد شود که از جمله آنها عوارض خونی و خصوصاً افت هموگلوبین و کم خونی است^(۶).

حدود ۳ تا ۵ گرم آهن در هر فرد یافت می‌شود؛ که حدود ۶۵ درصد آن در اتصال با هموگلوبین‌ها، حدود ۴ درصد در اتصال با میوگلوبین‌ها، حدود ۳۰ درصد نیز در فریتین و هموسیدرین ذخیره شده‌است. حدود ۰/۲۵ درصد به عنوان کوفاکتور به آنزیم‌ها متصل‌اند؛ و در نهایت حدود ۰/۱ درصد نیز در پروتئین‌های ترانسفرین متصل می‌باشند. از طریق ارزیابی فریتین و ترانسفرین می‌توان سطح آهن بدن را تشخیص داد^(۷). بنظر می‌رسد در صورت عدم استفاده از درن خون درون مفصل باقی مانده و در آن جا جذب شده و از افت و کاهش بیش از حد فاکتورهای خونی جلوگیری می‌کند.

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران.
۳. مرکز تحقیقات سلامت، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران
۴. بخش انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

دکتر حسین پیرمحمدی

Email address:

Hoseinpm@gmail.com

از عمل جراحی آزمایش روتین CBC و Fe و TIBC درخواست می‌شود. برای بررسی تاثیر استفاده یا عدم استفاده از درن بر Hb و Fe و TIBC مجدداً سه ماه بعد از عمل جراحی برای بیماران آزمایشات روتین درخواست می‌شود و داده‌های به دست آمده را در برنامه آماری SPSS وارد کرده و دیتاها را آنالیز و مقایسه می‌کنیم. داده‌های گردآوری شده در پژوهش به کمک چک لیست، توسط آزمون‌های آماری در دو بخش توصیفی و تحلیلی مورد آنالیز قرار می‌گیرد. آنالیز توصیفی مطالعه برای داده‌های کیفی شامل فراوانی و درصد و برای داده‌های کمی شامل میانگین و انحراف معیار می‌باشد.

پس از جمع‌آوری داده‌ها توسط محققین و ورود آن به نرم افزار SPSS، داده‌ها با استفاده از تست‌های آماری کای دو، تی مستقل تجزیه و تحلیل خواهند شد. آنالیزها توسط نرم افزار SPSS26 صورت گرفته و سطح معناداری نیز برابر ۰/۰۵ در نظر گرفته می‌شود.

نتایج

گروه‌ها شامل ۴۵ نفر دارای درن و ۴۵ نفر بدون درن بوده است. مجموعاً ۲۱ نفر مرد و ۶۹ نفر زن در گروه‌های کیس و کنترل قرار داشتند. میانگین سنی در گروه کیس ۶۷/۶۷ سال بوده و در گروه کنترل ۶۸/۹۶ بوده است. گزارش توصیفی اطلاعات دموگرافیک به طور کامل در جدول ۱ مشاهده می‌گردد. میانگین مقدار هموگلوبین، فریتین و TIBC قبل و پس از عمل در جدول ۲ گزارش شده است.

با در نظر گرفتن سطح معناداری ۰/۰۵ در مطالعه، اندکس‌های خونی توسط آزمون پارامتریک T-test مستقل مورد آنالیز قرار گرفتند. ابتدا آنالیزهای نرمالیتی بر اساس تست کولموگروف اسمیرنوف انجام گرفت که تمامی داده‌های کمی نرمال بوده‌اند ($P > 0.05$).

این افت فاکتورهای خونی در افراد مسن و خانم‌ها و افرادی که تغذیه مناسب و دریافت آهن کافی ندارند مثل افراد گیاه خوار و خام خوارها بیماران مبتلا بیماری‌های مزمن، کمبود فقر آهن و تالاسمی مهمتر هست و نمود بیشتری پیدا می‌کند چون میزان آهن در این افراد افت کرده و یک استرس و عمل مازور باعث افت شدیدتر در فاکتورهای خونی شده و نیازمند اقدامات بعدی درمانی و تحمیل هزینه بیشتر به فرد شده مثل تزریق خون و آهن یا مکمل‌های تغذیه‌ای آهن و اسید فولیک می‌شود.

در حالیکه برخی از جراحان تمایل به کارگذاری درن جهت خروج خون و ترشحات هستند^(۸)، اما فرضیه‌ای وجود دارد که ذکر می‌کند خون‌ها و ترشحات از مفصل خارج شده و باعث افت هموگلوبین، ferritin و TIBC می‌شود. در عمل تعویض مفصل زانو هیچ دستوالعمل قطعی برای درن گذاری یا عدم استفاده از درن وجود ندارد و بیشتر جراحان بر حسب مهارت یا تجربه شخصی خود اقدام به درن گذاری یا عدم استفاده از درن می‌کنند. هدف از انجام این مطالعه بررسی و تعیین اثرگذاری استفاده از درن بر تغییرات سطح Fe، TIBC و Hb در عمل جراحی تعویض مفصل زانو در بیمارستان بقیه الله در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۲ است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نظر هدف کاربردی و از نوع مشاهده‌ای تحلیلی است. پژوهش مشاهده‌ای حال حاضر از نظر روش‌شناسی از نوع کوهورت آینده‌نگر (Cohort study) است. در مطالعه حال حاضر پیامد، وجود یا عدم وجود درن و متغیرهای مورد بررسی اندکس‌های خونی هموگلوبین، سطح آهن خون و فریتین هستند. در این مطالعه دو گروه ۴۵ نفری (یک گروه با درن و یک گروه بدون درن) از بیماران کاندید تعویض مفصل زانو که کاندید جراحی هستند بطور تصادفی انتخاب شدند. برای بیماران قبل

جدول ۱: گزارش توصیفی اطلاعات دموگرافیک

P-Value	افراد بدون درن (۴۵ نفر)	افراد دارای درن (۴۵ نفر)	متغیرها	
۰/۴۶	۶۸/۹۶ ± ۶/۳۱	۶۷/۶۷ ± ۶/۷۶	سن (Mean ± SD)	
۰/۳۲	۱۳	۸	مرد	
	۳۲	۳۷	زن	
۱/۰۰	۱۸	۱۷	دیابت	
۰/۲۹	۲۹	۲۳	فشار خون	
۰/۱۹	۶	۱۲	هیپوتیروئیدی	

جدول ۲: میزان فاکتورهای خونی در بیماران

TIBC (µg/dL) (mean±SD)		Ferritin (ng/dL) (mean±SD)		Hb (gr/dL) (mean±SD)		
بعد از عمل	قبل از عمل	بعد از عمل	قبل از عمل	بعد از عمل	قبل از عمل	
۳۰۴/۱۳±۵۱/۴۸	۳۲۳/۶۹±۵۶/۵۱	۶۰/۳۲±۱۵/۶۲	۷۰/۰۳±۲۰/۸۹	۱۲/۴۸±۱/۵۷	۱۴/۸±۱/۸۸	افراد بدون درن ۴۵ نفر
۳۱۲/۵۱±۵۰/۲۴	۲۰۳/۸۸±۵۰/۵۹	۷۹/۰۰±۵۴/۶۷	۹۵/۹۴±۶۵/۹۸	۱۲/۶۵±۱/۸۰	۱۳/۱۶±۱/۶۱	افراد دارای درن ۴۵ نفر

خون اتولوگ، درن بستن تخلیه یا انتقال مجدد است. همانطور که ذکر شد یکی از روش‌های مهم بستن درن است.

مانند برخی مطالعات انجام شده نشان داده شده است که درن منجر به تزریق خون در هیچ کدام از بیماران طی بازه پس از عمل نشده است و از این جهت بستن درن مزیتی نداشته است با این حال بستن درن توانسته حجم درن را کاهش داده و منجر به حفظ خون بیمار و کاهش خونریزی‌های شدید شود اما با این حال بستن درن با توجه به عدم ایجاد شرایط خاص و بحرانی و کاهش شدید اندکس‌های خونی چندان ضروری بنظر نمی‌رسد^(۱۰،۱۱). با این حال برخی مطالعات از فواید بستن درن کاهش هماتوم و کاهش مقدار خونریزی را ذکر می‌کنند.

برخی از مطالعات فعلی نشان داده‌اند که استفاده از درن در TKA ضروری نیست. برخلاف مطالعه‌ی حاضر در چندین مطالعه مشابه نشان داده شده است که بستن درن مزیت آشکاری را ایجاد نمی‌کند و سیستم تخلیه نمی‌تواند تغییری در عوارض خونی بیماران ایجاد نماید^(۱۲-۱۴).

با این حال مطالعاتی نیز نتایج حاصل از مطالعه فعلی را تایید می‌کند. در مطالعه‌ی ذکر شده است که بستن در فاصله ۳ ساعته یک پروتکل جدید توسعه یافته برای کاهش از دست دادن خون پس از TKA است. این پروتکل مقدار کاهش سطح هموگلوبین بعد از عمل را کاهش می‌دهد. این پروتکل را می‌توان به راحتی بدون افزایش حوادث ترومبوآمبولی بالینی و عوارض زخم اعمال کرد^(۱۵). همچنین روش‌های دیگر مانند روش گیره ۴ ساعته نیز نشان داده شد که به طور موثری خروجی تخلیه و افت هموگلوبین را کاهش می‌دهد. برای کسانی که به استفاده از درن‌های ساکشن بسته ادامه می‌دهند، بستن می‌تواند راهی مؤثر برای کاهش از دست دادن خون پس از عمل و نیاز به تزریق باشد^(۱۶،۱۷).

با این حال روش‌های دیگری نیز بعنوان مداخله کمکی ذکر شده است. بعنوان مثال در مطالعات ذکر شده است که بستن درن همراه با تجویز ترانگزامیک اسید می‌تواند از دست دادن خون پس از عمل و انتقال خون پس از TKA را به طور قابل توجهی بیشتر از استفاده از ترانگزامیک اسید یا بستن درن به تنهایی کاهش دهد^(۱۸).

بر اساس داده‌ها، استفاده از لوله درن در TKA یک موضوع بحث برانگیز است. شواهد کنونی نشان می‌دهد که استفاده از درن در جلوگیری از، از دست دادن خون و کاهش نرخ انتقال خون در TKA فاقد کارایی است، در حالی که بستن درن ممکن است نتیجه را زمانی که از درن در TKA استفاده می‌شود، بهینه کند با این حال مطالعات بیشتری مورد نیاز است تا اثرات و فواید درن را در فواصل مختلف با حجم نمونه کافی مورد بررسی قرار دهد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه به این نتیجه‌گیری کلی رسیدیم که بطور کلی استفاده از درن بصورت بلند مدت می‌تواند منجر به کاهش کمتر سطح هموگلوبین در بازه سنی حدود ۷۰ سال شود. همچنین با کنترل صحیح خونریزی

در ادامه متغیرهای مخدوش گر در نظر گرفته شده در این مطالعه شامل سن، جنسیت و بیماری‌های زمینه‌ای (شامل فشارخون، دیابت و هیپوتیروئیدی) در هر دو گروه مورد بررسی و از طریق تست دقیق فیشر و T-test مستقل مورد ارزیابی قرار گرفتند. هیچ کدام از متغیرهای مخدوش گر فوق اختلاف معناداری بین گروه دارای درن و بدون درن نداشتند؛ بنابراین می‌توان اینطور در نظر گرفت که گروه‌ها نسبتاً همسان بوده‌اند و اختلاف مقادیر را می‌توان خارج از عوامل مخدوش گر دانست. در آنالیز مقدماتی T-test اندکس‌های خونی مدنظر بر اساس گروه بندی صرفاً تفاوت مقدار فریتین بین دو گروه معنادار درآمد که بدین معنا بود که مقدار فریتین در جامعه مورد آزمایش بشدت ناهمگون بوده و در صورت بروز تفاوت نتیجه گیری مستقیم نمی‌توان کرد ($P < 0/001$). جهت اطمینان برای سنجش تست ناپارامتری (من ویتنی) تکرار شد که تفاوت هیچ کدام از داده‌ها معنادار نبود. جهت سهولت در آنالیز متغیر جدیدی به نام اختلاف مقادیر قبل و بعد از عمل برای هر اندکس تعریف شد. اختلاف مقادیر در هموگلوبین ($P < 0/001$) و مقدار ذخیره کل آهن خون ($P = 0/025$) معنادار بوده و در فریتین معنادار نشده است. آنالیز بر اساس جنسیت و بیماری زمینه‌ای نیز تکرار شده و اختلاف معناداری بر اساس این گروه بندی وجود نداشته است.

در آنالیزهای تکمیلی صورت گرفته برای نمایش مدل رابطه همزمان بین متغیرهای مستقل با مقادیر کمی و وابسته با مقادیر کیفی از رگرسیون لجستیک کمک می‌گیریم. بدین منظور متغیرهای سن و متغیرهای مستقل اصلی معنادار شده مانند WBC ، Hct و Plt وارد رگرسیون شدند و مشخص گردید دو گروه از نظر متغیرهای زمینه‌ای و مخدوشگر یکسان هستند. در رگرسیون اثر تغییرات هموگلوبین در دو گروه معنادار است. ($OR = 1/88$ ($CI: 1/22 - 2/89$)) سایر آنالیزها نتایج معناداری در رگرسیون ایجاد نکرده است.

بحث

یافته‌های اصلی این مطالعه نشان داد که تغییرات هموگلوبین و TIBC قبل و پس از عمل معنادار بوده است و استفاده از درن منجر کاهش کمتر مقدار هموگلوبین و افزایش اندکی در TIBC شده است.

عمل TKA یکی از مهمترین عمل‌های جراحی در رشته ارتوپدی است که عمدتاً بدلیل آرتروز در سنین بالا انجام می‌شود. با گسترش مورد انتظار جمعیت سالمندان، درک چگونگی پاسخ این بیماران به جراحی مهم است^(۹). از دست دادن خون در طول آرتروپلاستی کامل زانو (TKA) همچنان یک نگرانی است، زیرا ۱۸٪ تا ۶۷٪ از بیماران پس از عمل نیاز به تزریق خون دارند. تزریق آلوژنیک خطر واکنش‌های آلرژیک، واکنش همولیتیک، مرگ و میر ۳۰ روزه، انتقال بیماری، عفونت محل جراحی، عفونت‌های اطراف پروتز و ترومبوآمبولی وریدی را افزایش می‌دهد. به این دلایل، اقدامات متعددی برای محدود کردن از دست دادن خون در حین و پس از TKA معرفی و ارزیابی شده است، از جمله استفاده از تورنیکت، انتقال

- 10 Tai TW, Yang CY, Jou IM, Lai KA, Chen CH. Temporary drainage clamping after total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty*. 2010;25(8):1240-1245. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.08.013>
- 11 Tai TW, Jou IM, Chang CW, Lai KA, Lin CJ, Yang CY. Non-drainage is better than 4-hour clamping drainage in total knee arthroplasty. *Orthopedics*. 2010;33(3). <https://doi.org/10.3928/01477447-20100129-11>
- 12 Zhang XN, Wu G, Xu RZ, Bai XZ. [Closed suction drainage or non-drainage for total knee arthroplasty: a meta-analysis]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2012;50(12):1119-1125. PMID: 23336492
- 13 Manta N, Mangiavini L, Balbino C, Colombo A, Pandini EG, Pironti P, et al. The role of suction drainage in the management of peri-operative bleeding in Total and Unicomcompartmental knee arthroplasty: a retrospective comparative study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):1031. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04868-4>
- 14 Li N, Liu M, Wang D, He M, Xia L. Comparison of complications in one-stage bilateral total knee arthroplasty with and without drainage. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2015;10(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13018-014-0140-1>
- 15 Pornrattanamaneewong C, Narkbunnam R, Siriwattanasakul P, Chareancholvanich K. Three-hour interval drain clamping reduces postoperative bleeding in total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132(7):1059-1063. <https://doi.org/10.1007/s00402-012-1501-z>
- 16 Agarwala S, Jhaveri M, Menon A. Advantages of clamping and drainage over continuous drainage in a total knee arthroplasty. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(1):133-135. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.03.013>
- 17 Huang Z, Ma J, Pei F, Yang J, Zhou Z, Kang P, et al. Meta-analysis of temporary versus no clamping in TKA. *Orthopedics*. 2013;36(7):543-550. <https://doi.org/10.3928/01477447-20130624-11>
- 18 Chareancholvanich K, Siriwattanasakul P, Narkbunnam R, Pornrattanamaneewong C. Temporary clamping of drain combined with tranexamic acid reduce blood loss after total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:124. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-124>

می‌تواند باعث افزایش TIBC در این فاصله شود. با این حال توصیه به انجام مطالعات بیشتر در این حوزه می‌شود.

منابع

- 1 Sloan M, Premkumar A, Sheth NP. Projected volume of primary total joint arthroplasty in the US, 2014 to 2030. *JBJS*. 2018;100(17):1455-1460. DOI: 10.2106
- 2 Gandhi N, Qadeer AS, Meher A, Rachel J, Patra A, John J, et al. Costs and models used in the economic analysis of Total Knee Replacement (TKR): A systematic review. *Plos one*. 2023;18(7):e0280371. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280371>
- 3 Tsai AJ. Occurrence of never events after total joint arthroplasty in the United States. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2019;139:1193-1201. <https://doi.org/10.1007/s00402-019-03156-0>
- 4 Cram P, Landon BE, Matelski J, Ling V, Stukel TA, Paterson JM, et al. Utilization and short-term outcomes of primary total hip and knee arthroplasty in the United States and Canada: an analysis of New York and Ontario administrative data. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(4):547-554. <https://doi.org/10.1002/art.40407>
- 5 Singh JA, Yu S, Chen L, Cleveland JD. Rates of total joint replacement in the United States: future projections to 2020–2040 using the national inpatient sample. *The Journal of rheumatology*. 2019;46(9):1134-1140. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.170990>
- 6 Chu CR, Rodeo S, Bhutani N, Goodrich LR, Huard J, Irrgang J, et al. Optimizing clinical use of biologics in orthopaedic surgery: consensus recommendations from the 2018 AAOS/NIH U-13 conference. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2019;27(2):e50-e63. DOI: 10.5435/JAAOS-D-18-00305
- 7 Ems T, St Lucia K, Huecker MR. Biochemistry, Iron Absorption. [Updated 2023 Apr 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448204/>.
- 8 Mujagic E, Zeindler J, Coslovsky M, Hoffmann H, Soysal SD, Mechera R, et al. The association of surgical drains with surgical site infections—A prospective observational study. *The American Journal of Surgery*. 2019;217(1):17-23. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.06.015>
- 9 Kennedy JW, Johnston L, Cochrane L, Boscainos PJ. Total knee arthroplasty in the elderly: does age affect pain, function or complications? *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(6):1964-1969. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2803-3>