

İntravenöz Propofol Sonrası Gelişen *Serratia* Bakteriyemisi: İki Olgu Sunumu

Serratia Bacteremia After Intravenous Propofol: Two Case Reports

Seçil Deniz¹ , Akide Çakmak-Şen¹ 

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

ÖZET

Serratia türleri, koruyucu içermeyen bazı intravenöz anestetik solüsyonları kolayca kontamine ederek ciddi seyirli enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bu çalışmada, kısa süreli anestezi amaçlı intravenöz olarak kullanılan propofol solüsyonunun olası kaynak olduğu ve *Serratia* türlerinin etken olarak izole edildiği, sağlık bakım hizmeti ilişkili iki bakteriyemi olgusu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: *Serratia*, bakteriyemi, intravenöz, propofol

ABSTRACT

Serratia species may cause severe infections by contaminating some intravenous anesthetic solutions easily. This study presented two cases with healthcare-associated bacteremia in which propofol solution used intravenously for short-term anesthesia are the possible source, and *Serratia* species were isolated as the agent.

Keywords: *Serratia*, bacteremia, intravenous, propofol

GİRİŞ

Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesi olan *Serratia* türlerinin, geçmişte düşük virülansa sahip oldukları düşünülmüş ve insanlarda oluşturdukları enfeksiyonlar pek dikkat çekmemiştir. Günümüzde ise *Serratia* türlerinin kan, idrar ve balgam gibi klinik örneklerden izole edilerek, çeşitli enfeksiyonların etkeni oldukları gösterilmiştir (1-3). *Serratia* türleri bitki-lerde ve toprakta yaygın olmakla birlikte, insanlarda gastrointestinal sistemde ve deride kolonize olabilmektedir. Nemli ortamda kolay çoğalabilme özellikleri ve asepsi uygulamalarındaki eksiklikler nedeniyle bu bakteriler, hastanelerde çalışma yüzeylerini, cihazları, çeşitli ilaç, kan ve beslenme solüsyonlarını kontamine edebilmektedir. Özellikle, koruyucu veya antimikrobiyal içermeyen bazı intravenöz anestetik solüsyonların *Serratia* türleri ile kolayca kontamine olabilmeleri ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir (4-8).

Bu çalışmada, jinekolojik cerrahi öncesinde kısa süreli anestezi amaçlı intravenöz olarak kullanılan propofol solüsyonunun olası kaynak olduğu ve *Serratia marcescens* ve *Serratia liquefaciens*'in etken olarak izole edildiği, sağlık bakım hizmeti ilişkili iki bakteriyemi olgusu sunulmuştur.

OLGU 1

Üşüme-titreme, ateş yüksekliği, bulantı-kusma, ishal, göğüs ağrısı, çarpıntı ve yaygın vücut ağrısı yakınmaları ile acil servise başvuran 27 yaşındaki kadın hasta değerlendirildi. Hastanın yakınmaları bir gün önce üşüme-titreme ve ateşe ani olarak başlamıştı. Ardından, çok sayıda bulantı-kusma, sayısı onu bulan, kan ve mukus içermeyen ishal yakınmaları eklenmişti. Hastaya, yakınmalarının başlamasından 3-4 saat önce, bir muayenehanede bartolin kisti absesi drenajı yapıldığı öğrenildi. Bilinci açık, koopere ve oryante olan hastanın, vücut ısısı 38.2°C, solunum sayısı 21/dk, kalp tepe atımı 154/dk ve kan basıncı 90/50 mmHg olarak saptandı. Hastanın dili ve ağız mukozası kuruydu ve postnazal beyaz renkli akıntısı mevcuttu. Kalp muayenesinde, taşikardi olmakla birlikte, ek ses ve üfürüm saptanmadı. Bağırsak sesleri artmış olan hastada, suprapubik bölgede daha belirgin olmak üzere palpasyonla karında yaygın hassasiyet ve bilateral kostovertebral açı hassasiyeti mevcuttu. Drenaj yapılan alanda ve diğer genital alanlarda akıntı, ödem, kızarıklık gibi enfamasyonla uyumlu bulgular saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde, kan pH 7.4, pCO₂ 23 mm/Hg, pO₂ 98 mm/Hg, HCO₃ 17 mmol/L, oksijen saturasyonu %98, lökosit sayısı 36 750 K/µl (%97 nötrofil), hemoglobin 13 gr/dl, trombosit sayısı 109 000 K/µL, glukoz 98 mg/dL, üre 97 mg/dL, kreatinin 2 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST) 95 İU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 59 İU/L, gama glutamil transferaz (GGT) 101 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH) 481 U/L, total bilirübin 2.2 mg/dL, direkt bilirübin 1.8 mg/dL, C-Reaktif protein (CRP) 22 mg/dL, prokalsitonin 8 ng/mL, sedimantasyon 8 mm/saat, protrombin zamanı (PT) 29 sn, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 62 sn, uluslararası normalizasyon oranı (INR) 2.5, fibrinojen 145mg/dL ve D-dimer ölçülemeyecek kadar yüksek olarak sap-

tandı. Tam idrar tahlili ve gaita mikroskopisinde özellik yoktu. Batın tomografisinde, ince bağırsak anslarında sıvı ile distandü görünüm ve mezenterde hafif heterojenite bulguları saptandı. Sepsis ön tanısıyla hasta servise yatırıldı. Kan ve idrar kültürleri alınarak piperasillin-tazobaktam başlandı. Tedavinin ikinci gününde alınan iki set kan kültüründe, dört şişede gram negatif basil üredi. Trombositopeninin derinleşmesi ve ateş yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle antibiyoterapisi meropenem olarak değiştirildi. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların *S. marcescens* olarak tiplendirilmesi üzerine, cerrahi girişim öncesi uygulanan anestezik madde sorgulandı ve propofol olduğu öğrenildi. Antibiyotik duyarlılık sonucuna göre tedavi seftriakson olarak düzenlendi. On gün süreyle parenteral antibiyotik tedavisi alan hasta klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesi üzerine, oral tedavisi düzenlenerek taburcu edildi.

OLGU 2

İlk olgudan yaklaşık iki ay sonra, 52 yaşında kadın hasta üşüme-titreme, yaygın vücut ağrısı, bulantı-kusma ve ishal şikayetleri ile acil servise değerlendirildi. On yıl önce myoma uteri tanısıyla total abdominal histerektomi operasyonu geçirmiş olan hastaya, iki gün önce bir muayenehanede, lazer koterizasyon yöntemi ile genital siğil tedavisi uygulandığı öğrenildi. Bilinci açık, koopere ve oryante olan hastanın, vücut ısısı 38.4°C, solunum sayısı 28/dk, kalp tepe atımı 124/dk, kan basıncı 93/57 mmHg olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde, her iki akciğer bazallerde solunum seslerinde azalma, batın sol alt kadranda belirgin hassasiyet ve genital bölgede koterizasyon alanlarında hiperemik zeminde çoklu yara izleri mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde, kan pH 7.4, pCO₂ 25 mm/Hg, pO₂ 72 mm/Hg, HCO₃ 20 mmol/L, oksijen saturasyonu %94, lökosit sayısı 28 300 K/µl (%97 nötrofil), hemoglobin 14 gr/dl, trombosit sayısı 56 000 K/µL, glukoz 91 mg/dL, üre 77 mg/dL, kreatinin 2 mg/dL, AST 93 IU/L, ALT 67 IU/L, GGT 211 U/L, LDH 280 U/L, total bilirubin 4.28 mg/dl, direkt bilirubin 3.2 mg/dl, CRP 197 mg/dL, prokalsitonin 53 ng/mL, PT 21 sn, aPTT 36 sn, INR 2, fibrinojen 146 mg/dL, D-dimer 31 268 ng/mL olarak saptandı. Tam idrar tahlilinde piyüri yoktu. Hastanın çekilen toraks ve batın tomografisinde patolojik bulgu saptanmadı. Bakteriyemi ve sepsis tanısıyla takip edilen hastanın dizüri, idrar kaçırma ve vajinal akıntı şikayetleri nedeniyle iki hafta öncesindeki antibiyotik kullanımını öyküsü dikkate alınarak, piperasillin-tazobaktam tedavisi başlandı. Antibiyoterapi başladıktan 72 saat sonra ateş cevabı alındı; klinik ve laboratuvar bulgularında düzelmeye gözlemlendi. Alınan kan kültürlerinde *S. liquefaciens* üredi. Geriye yönelik sorgulamada lazer koterizasyon öncesinde hastaya intravenöz propofol ile genel anestezi yapıldığı öğrenildi. Hastanın tedavisi antibiyotik duyarlılık testi sonucuna göre seftriakson olarak düzenlendi. Sekiz gün süreyle parenteral ve takiben oral tedavi ile antibiyoterapisi 14 güne tamamlanan hastanın poliklinik kontrollerinde sorun tespit edilmedi.

Her iki olguda da, kan kültüründen izole edilen bakterilerin tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıkları Phoenix (BD Diagnostics, ABD) otomatize sistemi kullanılarak yapıldı.

İRDELEME

Serratia türleri, vücuda giriş yerine bağlı olarak pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonu, menenjit, üriner sistem enfeksiyonu, cerrahi yara enfeksiyonu, endokardit, kateter ilişkili enfeksiyonlar gibi farklı lokalizasyon ve şiddette enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Oluşturdukları en ciddi enfeksiyonlar kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (2,9).

Serratia türleri hastane ortamında kolayca kolonize olup, yoğun bakım ve yenidoğan üniteleri gibi immunsuprese ve kritik durumdaki hastaların izlendiği bölümlerde, morbiditesi ve mortalitesi yüksek salgınlara neden olabilmektedir (5). *Serratia* türleri ile gelişen nozokomiyal salgınlarda bir diğer önemli kazanım yolu antisepsi için kullanılan solüsyonla-

rın ve parenteral yolla kullanılan medikal ilaçların kontamine olmasıdır (9-12). *S. marcescens* ile gelişen ilk nozokomiyal salgın 1951 yılından tanımlanmış, sonraki yıllarda giderek artan sayıda bildirimler olmuştur (2). *S. marcescens*'e göre daha az olmakla birlikte *S. liquefaciens* de çeşitli hastane salgınları ile ilişkili bulunmuştur (13-16).

İspanya'da 2014 yılında açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda, %2'lik sıvı klorheksidin solüsyonlarının, üretim aşamasında *S. marcescens* ile kontamine olmasına bağlı sternal yara enfeksiyonu ve katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu salgınları bildirilmiştir (9-11).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ikibinli yıllarda çok sayıda eyalette, int-ravenöz magnezyum sülfat ve heparin solüsyonlarının üretim aşamasında *S. marcescens* ile kontaminasyonunun neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonu salgınları saptanmıştır (12,17). Mart 2011'de bir hastanede beş hastada tespit edilen *S. marcescens* kan dolaşımı enfeksiyonu salgınında, parenteral nütrisyon ürününün kaynak olabileceği düşünülmüş, bu ürünü kullanan altı farklı merkezde toplam 19 hastada daha *S. marcescens* kan dolaşımı enfeksiyonu tespit edilmesi üzerine üretici firma ürünü geri çekmiş ve bu salgınlar sona ermiştir (18). Benzer şekilde, Türkiye'den Arslan ve arkadaşları neonatal yoğun bakım ünitesinde, parenteral nütrisyon uygulaması sonrasında sepsis gelişen yedi hastanın etkilendiği bir salgında, *S. marcescens*'in etken olduğunu göstermişlerdir (19). *S. liquefaciens* ise tek kullanımlık eritropoetin flakonlarının çoklu kullanımı ve serum fizyolojik solüsyonlarının çeşitli parenteral tedaviler hazırlanırken çok kez kullanılıp kontamine olması ile ilişkilendirilen salgınlara neden olmuştur (14, 16).

Serratia türleri ile gelişen nozokomiyal bakteriyemilerde kontamine olan başlıca ilaçlardan biri propofoldur. Bu ilaç lipid bazlı olup içeriğinde soya fasulyesi yağı, gliserol, yumurta fosfatı bulundurulur ve koruyucu içermez. Bu içeriği ile bir besiyerinin özelliklerine sahiptir. Propofol 10 mg/mL dozda 20 mL'lik tek kullanımlık ampuller şeklinde üretilmektedir. Anestezi induksiyonu amacıyla ve anestezi devamı için intravenöz olarak kullanılmaktadır. Üretici firma tarafından uzun infüzyonlar için altı saat gibi belirli süreler tanımlanmış ve bunların aşılması önerilmiştir. Ancak injeksiyon uygulamalarında çoklu uygulamalar olabildiği gibi, yavaş infüzyonlarda önerilenden daha uzun süreli kullanımlar olabilmektedir (20-22). Kontamine propofol solüsyonundan kaynaklanan salgınların değerlendirildiği bir meta-analizde, gram negatif etkenlerle oluşturduğu bildirilen kan dolaşımı enfeksiyonları arasında %9.7 oranıyla *S. marcescens* ilk sırada yer almıştır (23).

ABD'de 1989-2014 yılları arasında propofol ile ilişkili 20 salgın bildirilmiş ve bunlardan dördünde etken olarak *S. marcescens* saptanmıştır. 1990-1993 yılları arasında, yedi hastaneden ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) 'ne bildirilen salgınlar propofol ile ilişkili bulunmuş ve etkenler arasında *S. marcescens* de yer almıştır. Bu salgınlarda, burada sunulan olgularda olduğu gibi, cerrahi işlemler sonrası kısa süre içinde gelişen kan dolaşımı enfeksiyonu tablolarının dikkat çekici olduğu vurgulanmıştır (8). Ekim 1999'da, Kanada'da bir hastanede postoperatif gelişen, yedisi bakteriyemi, ikisi yara yeri enfeksiyonu olan *S. marcescens* enfeksiyonları bildirilmiştir. Risk faktörlerini belirlemek için yapılan vaka-kontrol çalışmasında, propofol kullanımı ile kuvvetli ilişki saptanmıştır (20). Hollanda'da 160 yataklı ve yılda 4000 elektif ameliyatın yapıldığı bir hastanede, cerrahi işlem sonrası sepsis gelişen yedi hasta saptanması üzerine salgın incelemesi yapılmıştır. Hastaların kan kültürlerinde *S. marcescens* ve *Klebsiella pneumonia* üremeleri olmuş; kullanılmış olan propofol şişesi ve enjektörlerden alınan örneklerde de üreme olurken, kullanılmayan propofol şişelerinde üreme saptanamamıştır. Bu salgında, genel anestezi ve propofol kullanımı istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur (24). Türkiye'den bildirilen bir çalışmada, 2014 yılında, göğüs cerrahisi operasyonu geçiren ve aynı ameliyathane odasında opere oldukları belirlenen üç hastanın solunum ve kan kültürü

örneklerinde *S. marcescens* üremeleri olması üzerine hastalarda üreyen suşlarla işlem öncesi kullanılan propofol solüsyonundan alınan kültürde üreyen suşların, "pulse-field" jel elektroforezi ile aynı genotipte olduğu tespit edilmiştir (22).

Çoğunlukla cerrahi işlemler sonrası gelişen propofol kaynaklı bu enfeksiyonlarda, propofol solüsyonlarının dışsal olarak kontamine olduğu ileri sürülmüş, propofol solüsyonlarının ekonomik veya zaman sıkıntısı gibi nedenlerle aseptik koşullarda hazırlanması veya kullanılmasında sorunlar olduğu tespit edilmiştir. Bir şişenin birden fazla hastaya veya bir kaç gün süreyle kullanımı, ürünün işlem öncesi enjektörlere çekilerek uzun süre oda ısısında bekletilmesi, önerilenden uzun süreli uygulamalar ve ortak enjektör kullanımları riskli davranışlar olarak belirlenmiştir (20, 22).

Bu çalışmada sunulan iki olgu, küçük cerrahi işlemler öncesinde kısa süreli anestezi uygulanan olgulardır. Her iki vaka da işlem sonrası kısa sürede gelişen septik bulgularla acil servise başvurmuştur. Kan kültürlerinde, *S. marcescens* ve *S. liquefaciens* üreyen olguların ortak risk faktörünün cerrahi girişim öncesinde kullanılan propofol olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, *Serratia* türleri canlı ve cansız ortamlarda kolaylıkla kolonize olabilir. Asepsi kurallarına uyulmazsa kontaminasyon ve enfeksiyona yol açabilir. Özellikle postoperatif dönemde *Serratia* türleri ile gelişen bakteriyemilerde propofol kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Propofolün yapısal özelliğinin yanı sıra, tek kullanımlık ampullerin yaygın olarak çoklu kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır. Propofol kullanılan olgularda gelişen sepsislerde, etkenin *Serratia* olabileceği akılda tutulmalı ve tedavi *Serratia*'yı kapsayacak şekilde planlanmalıdır.

Hasta Onamı

Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – S.D., A.Ç.S.; Tasarım – S.D., A.Ç.S.; Denetleme – S.D., A.Ç.S.; Veri Toplama ve/veya İşleme – S.D., A.Ç.S.; Analiz ve/veya Yorum – S.D.; Literatür Taraması – S.D., A.Ç.S.; Makale Yazımı – S.D., A.Ç.S.; Eleştirel İnceleme – S.D., A.Ç.S.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

Teşekkür

Katkı ve destekleri nedeniyle Sayın Doç. Dr. Murat Kutlu'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Mahlen SD. *Serratia* infections: From military experiments to current practice. Clin Microbiol Rev. 2011; 1;24(4):755–91 [CrossRef]
- Cristina ML, Sartini M, Spagnolo AM. *Serratia marcescens* infections in neonatal intensive care units (NICUs). Int J Environ Res Public Health. 2019;16(4):610 [CrossRef]
- Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, et al. Febril nötropenik hastalarda bakteriyemi etkeni olabilecek patojenler, direnç durumu ve hastaların özellikleri. Klimik Dergisi 2009; 22(3): 88-91
- Chinn A, Knabel M, Sanger JR, Pagel PS, Almassi GH. Chronic *Serratia marcescens* sternal infection presenting 13 years after coronary artery surgery. Int J Surg Case Rep 2019; 62:50–3 [CrossRef]
- Merkier AK, Rodriguez MC, Togneri A, et al. Outbreak of cluster with epidemic behavior due to *Serratia marcescens* after colistin administration in hospital setting. J Clin Microbiol. 2013; 51(7): 2295–2302 [CrossRef]
- Manning ML, Archibald LK, Bell LM, Banerjee SN, Jarvis WR. *Serratia marcescens* transmission in a pediatric intensive care unit: A multifactorial occurrence. Am J Infect Control 2001; 29(2):115–9 [CrossRef]
- Erenberg M, Yagel Y, Press F, Weintraub AY. Chorioamnionitis caused by *Serratia marcescens* in a healthy pregnant woman with preterm premature rupture of membranes: A rare case report and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 211:227–30 [CrossRef]
- Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. N Engl J Med. 1995; 333(3):147–54 [CrossRef]
- Fernandez AL, Adrio B, Martinez Cerejio JM, Martinez Monzonis MA, El-Diasty MM, Alvarez Escudero J. Clinical study of an outbreak of postoperative mediastinitis caused by *Serratia marcescens* in adult cardiac surgery. Interac CardioVasc Thorac Surg. 2020; 30:523–7 [CrossRef]
- Frutos M, López-Urrutia L, Dominguez-Gil M, et al. *Serratia marcescens* outbreak due to contaminated 2% aqueous chlorhexidine. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017; 35(10): 624–9 [CrossRef]
- Merino JL, Bouarich H, Pita S, Martínez P, et al. *Serratia marcescens* bacteremia outbreak in haemodialysis patients with tunneled catheters due to colonisation of antiseptic solution. Experience at 4 hospitals. Nefrologia. 2016; 36(6):667–673 [CrossRef]
- Sunenshine RH, Tan ET, Terashita DM, et al. A multistate outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infection associated with contaminated intravenous magnesium sulfate from a compounding pharmacy. Clin Infect Dis. 2007; 45(5):527–33 [CrossRef]
- Harnett SJ, Allen KD, Macmillan RR. Clinical care unit outbreak of *Serratia liquefaciens* from contaminated pressure monitoring equipment. Journal of Hospital Infection. 2001; 47(4):301-7 [CrossRef]
- Grohskopf LA, Roth VR, Feikin DR, Arduino MJ, Carson LA, Tokars JJ. *Serratia liquefaciens* Bloodstream Infections from Contamination of Epoetin Alfa at a Hemodialysis Center. N Engl J Med, 2001; 344(20):1491-7 [CrossRef]
- Dubouix A, Roques C, Segonds C, et al. Epidemiological investigation of a *Serratia liquefaciens* outbreak in a neurosurgery department. J Hosp Infect. 2005; 60(1):8-13 [CrossRef]
- Ikumapayi UN, Kanteh A, Manneh J, Lamin M, Mackenzie GA. An outbreak of *Serratia liquefaciens* at a rural health center in the Gambia. J Infect Dev Ctries 2016;10(8):791-8 [CrossRef]
- Chemaly RF, Rathod DB, Sikka MK, et al. *Serratia marcescens* bacteremia because of contaminated prefilled heparin and saline syringes: A multi-state report. Am J Infect Control. 2011; 39(6): 521–4 [CrossRef]
- Gupta N, Hovevar SN, Moulton-Meissner HA, et al. Outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition prepared by a compounding pharmacy. Clin Infect Dis. 2014; 59(1):1–8 [CrossRef]
- Arslan U, Erayman I, Kirdar S, Yuksekkaya S, Cimen O, Tuncer I, et al. *Serratia marcescens* sepsis outbreak in a neonatal intensive care unit. Pediatrics International. 2010; 52(2): 208–12 [CrossRef]
- Henry B, Plante-Jenkins C, Ostrowska K. An outbreak of *Serratia marcescens* associated with the anesthetic agent propofol. Am J Infect Control. 2001; 29(5): 312–5 [CrossRef]
- Lexicomp. (n.d.). Propofol: Drug information [Internet]. Up To Date database [erişim 13 Nisan 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/propofol-drug-information/print>
- Feriha C, Nazli-Zeka A, Arda B, et al. *Serratia marcescens* sepsis outbreak caused by contaminated propofol. Am J Infect Control. 2019; 47(5):582–584 [CrossRef]
- Zorrilla-Vaca A, Arevalo JJ, Escandos-Vargas K, Soltanifar D, and Mirski MA. Infectious disease risk associated with contaminated propofol anesthesia 1989–2014. Emerg Infect Dis. 2016; 22(6):981–992 [CrossRef]
- Muller AE, Huisman I, Roos PJ, et al. Outbreak of severe sepsis due to contaminated propofol: Lessons to learn. J Hosp Infect. 2010; 76(3):225–30 [CrossRef]