

نارسایی دریچه کامی - حلقی نشانه مشکوک به میوپاتی مادرزادی

علیرضا آغاز^۱، فاطمه درخشنده^{۲*}، احسان همتی^۱، بیژن شفیعی^۳

چکیده

زمینه و هدف: اگرچه شکاف کام رایج‌ترین دلیل اختلال عملکردی دریچه کامی-حلقی (VPD) است، بیماری‌های دیگری نیز می‌تواند باعث پرخیشومی یا خروج خیشومی شود. نارسایی دریچه کامی-حلقی (VPI)، یکی از انواع VPD است. معمولاً VPI با شکاف کام همراه است ولی می‌تواند به دلایل دیگری همچون وجود یک بیماری عصبی-عضلانی، در غیاب شکاف کام نیز باشد. میوپاتی مادرزادی (CM) یک بیماری عضلانی وراثتی است که با شروع زودهنگام، ضعف عضلانی، هایپوتونی و تاخیر در رشد حرکتی شناخته می‌شود. تاثیر VPI ناشی از CM تاکنون روی گفتار مشخص نشده است. هدف از این مقاله، توصیف موردی از VPI بعنوان یکی از علائم بالینی اصلی در یک بیمار با میوپاتی مادرزادی است.

معرفی مورد: بیمار یک دختر ۴ ساله بود. سابقه شکاف کام یا لب در خانواده وجود نداشته است. تنها شکایت خانواده، گفتار نامفهوم و پرخیشومی وی بود. پس از ارزیابی ادراکی بیمار و تشخیص پرخیشومی شدید، آندوسکوپی انجام شد. آندوسکوپی نشان داد که در غیاب ناهنجاری ساختاری، نرم‌کام و دیواره‌های حلق بی‌حرکت بود. گپ متوسطی نیز وجود دارد.

نتیجه گیری: خطاهای گفتاری بیمار در همخوان‌های پرفشار، هایپرنیزالیتی شدید، سایشی خلفی-خیشومی و خروج خیشومی بود. این خطاها از ویژگی‌های اصلی شکاف کام است ولی در بررسی‌های دستگاهی، این کودک هیچ شکاف کام آشکار یا حتی زیرمخاطی نداشت. با ارجاع به نورولوژیست، مشخص شد علائم VPI موجود، ناشی از میوپاتی مادرزادی است. این گزارش بر ضرورت مشکوک شدن به بیماری عصبی-عضلانی تاکید می‌کند، زمانی که یک VPI تشخیص داده می‌شود ولی هیچ شواهد بالینی و آندوسکوپی از شکاف کام زیرمخاطی وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: میوپاتی مادرزادی، نارسایی دریچه کامی-حلقی، پرخیشومی، شکاف کام، گزارش موردی.

۱- دانشجوی ارشد گفتار درمانی.
۲- استادیار گروه ناهنجاری‌های جمجمه- صورت و شکاف کام.
۳- مربی گروه گفتار درمانی.

۱- گروه گفتار درمانی، دانشکده علوم توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- مرکز تحقیقات ناهنجاریهای جمجمه- صورت و شکاف کام، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۳- گروه گفتار درمانی، مرکز تحقیقات لکنت ایران، دانشکده علوم توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

*نویسنده مسؤل:

فاطمه درخشنده؛ مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های جمجمه- صورت و شکاف کام، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۲۵۴۵۴۰۷۴

Email:

derakhshandeh@rehab.mui.ac.ir

مقدمه

عضلانی، عضلانی یا عصب‌شناسی عامل اتیولوژیک هستند (۸).

بیماری‌های بافت عضلانی را به هر علتی که باشند، میوپاتی (Myopathy) می‌نامند. میوپاتی انواع گوناگونی دارد که به دلیل پیچیدگی علائم و تشابه نشانه‌ها در انواع متفاوت این بیماری، تشخیص قطعی چندان آسان نیست (۹). میوپاتی مادرزادی (Congenital Myopathy) یک گروه ناهمگن از بیماری‌های عضلانی وراثتی است که با علائم بالینی شروع زودهنگام بیماری، تاخیر در رشد حرکتی، هایپوتونی و ضعف عضلانی پایدار یا پیشرونده تدریجی، شناخته می‌شود (۱۰). شیوع بسیار کم (۱۱)، بروز حدود ۶ در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده در سال یا یک دهم از کل موارد اختلالات عصبی-عضلانی گزارش شده است (۱۲) و ژن‌های زیادی از قبیل *DNM2*, *SEPNI*, *MTMI* و *ACTA1* در میوپاتی‌های مادرزادی درگیر هستند (۱۰). اکثر بیماران دارای میوپاتی مادرزادی، ضعف عمومی نسبتاً پایدار، هایپوتونی، حجم عضلانی کاهش‌یافته، رشد شناختی طبیعی در غیاب درگیری قلبی دارند. صورت دراز و باریک و کام عمیق شایع است. شدت علائم بالینی می‌تواند متنوع باشد. بیماران با ضعف شدید اغلب درگیری عضلات تنفسی نیز دارند (۱۰). با توجه به موارد ذکر شده، عضلات دهانی-صورتی غیرعادی و زوال تنفسی پیشرونده حاصل از ضعف عضلات تنفسی (۱۱)، بروز اختلالات گفتاری ناشی از VPI در افراد مبتلا به میوپاتی مادرزادی نیز قابل انتظار می‌باشد.

روش‌های متعددی برای ارزیابی بیماران دارای ویژگی‌های "گفتار شکاف کام" وجود دارد. اگرچه ارزیابی‌های ابزاری، به واسطه فراهم کردن اطلاعات عینی، در میان درمانگران مورد توجه هستند اما هنوز هیچ ابزاری به زبان فارسی، وجود ندارد که بتوان آن را به عنوان جایگزینی برای ارزیابی ادراکی گفتار استفاده نمود (۲، ۱۳)

شکاف کام از شایع‌ترین نقایص هنگام تولد است. با وجود بازسازی یا ترمیم اولیه کام، ۲۰٪ تا ۴۳٪ از این کودکان هنوز هم نارسایی دریاچه کامی-حلقی (Velopharyngeal Insufficiency یا VPI) دارند (۱). علاوه بر شکاف کام، دلایل دیگری نیز برای اختلال عملکردی دریاچه کامی-حلقی (Velopharyngeal dysfunction یا VPD) وجود دارد. بیماران دارای ویژگی‌های "گفتار شکاف کام" برخی فقط به گفتار درمانی و برخی علاوه بر گفتار درمانی، به جراحی نیاز دارند. در نتیجه این نکته اهمیت دارد که مریض‌های دارای اختلال عملکردی دریاچه کامی-حلقی بدون شکاف کام، برای درمان به تیم شکاف کام یا به تیم سر و صورت ارجاع داده شوند (۲)؟

نارسایی دریاچه کامی-حلقی (VPI)، یکی از انواع VPD است که در آن دریاچه کامی-حلقی (Velopharyngeal Valve یا VPV) برای بسته شدن کامل و مقاوم در تولید صداهای گفتاری، بصورت طبیعی عمل نمی‌کند (۲، ۳). دریاچه کامی-حلقی برای قطع جریان هوا به بینی، ایجاد فشار هوا در دهان و تولید صداهای دهانی به کار می‌رود. در اثر نارسایی این دریاچه به هر دلیلی، ناتوانی در ایجاد فشار هوای دهانی و در نتیجه پرخیشومی (Hypernasality) و ناتوانی در تولید بسیاری از همخوان‌ها ایجاد می‌گردد (۴). مشخص‌ترین مشکلات تولید گفتار در کودکان دارای شکاف کام، شامل پرخیشومی، خروج خیشومی (Nasal emission)، تولید همخوان‌ها با فشار داخل دهانی ضعیف و الگوهای تولید جبرانی است که از VPD ناشی شده و تأثیر مخربی بر قابلیت وضوح گفتار آن‌ها دارد (۵-۷). بطور معمول VPI با شکاف کام همراه است ولی می‌تواند در غیاب شکاف کام نیز وجود داشته باشد که در این موارد، برخی اختلالات عصبی-

ارزیابی‌های ادراکی

به لحاظ تولیدی، گفتار کودک خیلی نامفهوم، غیردقیق (شل) و بی‌ثبات بود. خروج هوا از بینی در صداهای پرفشار و خرابگویی در صداهای سایشی صفیری و مرکب، به علت فقدان دندان‌های پیشین وجود داشت. کودک نسبت به بازخوردهای اصلاحی محیط، تحریک‌پذیری خوبی داشت. ارزیابی پرخیشومی بوسیله آزمون تکرار کلمات و جملات و بر اساس پارامترهای جهانی ارزیابی ادراکی گفتار، پرخیشومی شدید بود. بر اساس آزمون‌های نامیدن تک کلمات و تکرار هجاها، در برخی صداها خطای تولید جبرانی وجود داشت. انواع خطاهای موجود در صداهای دارای مشکل این کودک در جدول ۱ آمده است.

ارزیابی‌های دستگاهی

نیزوآندوسکوپی

نتایج نیزوآندوسکوپی نشان داد که ساختار زبان کوچک طبیعی است و فیستول یا هیچ ناهنجاری دیگری در ساختار کام وجود ندارد. درضمن Midline groove که نشانه‌ای از شکاف کام زیرمخاطی است، مشاهده نشد. اندازه آدنوئید و لوزه‌های یک و دو نسبت به سن کودک، کوچک بود. هیچ ارتعاش یا نبضی در دیواره خلفی حلق دال بر وجود سندروم ولوکاردیوفاشیال وجود نداشت. الگوی بسته‌شدن دریچه کامی حلقی، دایره‌ای و اندازه‌گپ، متوسط بود. کودک سابقه جراحی در ساختارهای مربوط به دریچه کامی-حلقی نداشت. بی‌حرکتی نرم‌کام و دیواره‌های حلق و گپ واضح، در طول گفتار مشهود بود.

آزمایش خون

نتایج حاصل از این آزمایش نشان داد که تمام پارامترهای اندازه‌گیری شده در محدوده طبیعی است.

در نتیجه با ارزیابی ادراکی که استاندارد طلایی برای ارزیابی گفتار می‌باشد، وضعیت غیرطبیعی شناسایی و نوع و شدت اختلال تعیین می‌گردد، تا بر اساس آن اقدامات درمانی مناسب صورت گیرد (13). طبق بررسی‌های به عمل آمده توسط محقق در پایگاه‌های اطلاعاتی، شباهت خطاهای گفتاری کودکان دارای میوپاتی مادرزادی با کودکان دارای شکاف کام، تاکنون مورد توجه قرار نگرفته است، لذا هدف مطالعه حاضر توصیف علائم گفتار پرخیشومی در کودک بدون شکاف کام، بعنوان نمودی از بیماری میوپاتی مادرزادی است و با ارائه این مقاله قصد داریم، پزشکان و آسیب شناسان گفتار و زبان را با علائم و خطاهای گفتاری این بیماران آشنا سازیم.

معرفی مورد

م.م دختری ۴ ساله که تنها فرزند والدینی با ازدواج غیرفامیلی است. سن مادر هنگام بارداری ۲۲ سال، بدون هیچ مشکلی در دوران بارداری و زایمان وی طبیعی بوده است. سابقه شکاف کام یا لب در خانواده وجود نداشته، ولی دخترخاله کودک، بدون سابقه شکاف کام، گفتار پرخیشومی داشته که بر اساس گزارش والدین این بیمار بتدریج و بدون هیچ مداخله‌ای تا سن چهارده سالگی بهتر شده است. به گفته مادر، این کودک در تمام مایلستون‌های حرکتی اش اندکی تاخیر داشته و نهایتاً در سن پانزده ماهگی راه افتاده است ولی هیچ تاخیری در رشد گفتاری اش نداشته است. تنها شکایت خانواده، گفتار نامفهوم و پرخیشومی وی بود. هیچ مدرکی دال بر اختلال شنوایی یا بینایی وجود نداشت. کودک یک بار سابقه عفونت در گوش داشته اما اکنون بر اساس نتایج ارزیابی، شنوایی وی کاملاً طبیعی است. کودک دندان‌های پوسیده زیادی داشته که با جراحی کشیده شده است. اکنون نیز فاقد دندان‌های پیشین در فک فوقانی و تحتانی است. در معاینه دهانی و لمس کام علائم شکاف زیرمخاطی مشاهده نشد.

جدول ۱: نوع خطاهای موجود در صداهای دارای مشکل م.م

نوع خطا	صدا*
سایش خلفی خیشومی	/s/
سایش خلفی خیشومی	/ʃ/
سایش خلفی خیشومی	/z/
انسدادی /t/	/ft/
خرابگویی	/dʒ/
خیشومی شدگی	/p/
خیشومی /m/	/b/
خیشومی شدگی	/t/
خیشومی /n/	/d/
خیشومی شدگی	/g/

*در تمام این صداها خروج خیشومی یا خروج هوا از بینی مشهود است.

جدول ۲: نتایج آزمایش خون م.م

مقدار طبیعی	مقدار گزارش شده	ماده اندازه گیری شده
۸/۸- ۱۰/۸	۱۰/۱ (mg/dl)	Calcium
۳/۳- ۵/۶	۴/۴ (mg/dl)	Inorganic Phosphorus
۱۵- ۶۵	۳۸ /۱۵ (pg/ml)	Parathormone
Deficient: ۱۰ >		
InSufficient: ۳۰-۱۰		
Sufficient: ۳۰- ۱۰۰	۵۷/۷ (ng/ml)	Vitamin D3(HPLC)
Toxicity: ۱۰۰ <		

فلوئوروسکوپی

گفتار و هایپوتونی عضلات، بیماری عصبی-عضلانی
محتمل بود.

در تصاویر ویدئوفلوئوروسکوپی جانبی Levator
Knee قدامی بود. Gap کوچکی در درپچه کامی حلقی،
در طول گفتار باز می ماند (شکل ۱) که با توجه به وضعیت



شکل ۱: Levator Palmarum قدامی و Gap موجود در دریچه کامی-حلقی

مشاوره نورولوژیک

طبق نظر متخصص مغز و اعصاب کودک، کودک دارای هایپوتونی و ضعف عضلانی در تمام اندامها بوده و Gowers Sign مثبت بود. با توجه به علائم بیمار، تشخیص شکل خفیفی از میوپاتی مادرزادی (Congenital Myopathy) توسط این متخصص مطرح شد.

بحث

افراد دارای VPD بدون شکاف کام آشکار یا زیرمخاطی، معمولاً به مراکز شکاف کام مراجعه نمی‌کنند، به این ترتیب علت اختلال گفتاری آنها اغلب تشخیص داده نشده یا اشتباه تشخیص داده می‌شود (۲). هدف مقاله حاضر گزارش علائم پرخیشومی و خطاهای جبرانی در گفتار دخترتی چهار ساله بعنوان علائم اولیه تشخیص بیماری عضلانی میوپاتی مادرزادی، است. خطاهای گفتاری کودک در صداهای انسدادی پرفشار /b/, /p/, /d/, /t/ و /g/ بصورت ضعف همخوانی (weak consonant) و خروج خیشومی و در صداهای /s/, /ʃ/ و

/z/ بصورت خطای جبرانی سایشی خلفی خیشومی بود. از آنجایی که این علائم از ویژگی‌های شاخص گفتار افراد دارای شکاف کام است ولی با توجه به بررسی‌های دستگاهی، این کودک هیچ شکاف کام آشکار یا حتی زیرمخاطی نداشت، لذا بررسی علت این مشابهت ضروری بود. با توجه به نتایج نیزوآندوسکوپی، کودک هیچ ناهنجاری ساختاری در زبان کوچک، سختکام، نرمکام و دریچه کامی حلقی نداشت ولی در طول گفتار، علائم VPI شامل بالا آمدن ضعیف و ناکافی زانوی لواتور (Levator Palmarum)، بی‌حرکتی نرمکام، دیواره‌های حلق و گپ واضح، وجود داشت که می‌توان آن را ناشی از میوپاتی مادرزادی دانست. نتایج حاصل از آزمایش خون نشان داد که تمام پارامترهای آزمایش شده در محدوده طبیعی قرار دارد، در نتیجه نمی‌توان ضعف عضلات دریچه کامی-حلقی و دیواره‌های جانبی حلق را به کمبود کلسیم خون عضلات این دریچه، نسبت داد. گپ کوچکی در دریچه کامی-حلقی در طول گفتار باز می‌ماند، در معاینه دهانی و لمس کام

سرکار خانم سعیده مویدفر، که ما را در انتشار گزارش این مورد یاری کردند.

مشارکت مؤلفان

ع. آ طراحی، اجرای مطالعه را برعهده داشت. ف. د معرفی مورد، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را برعهده داشت و سایر همکاران نیز در طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه مشارکت داشتند. همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده اند.

محدودیت

با توجه به اینکه مطالعات بسیار محدودی در زمینه مشکلات گفتاری کودکان دارای میوپاتی انجام شده و اطلاعات دقیقی در این مورد وجود ندارد لذا امکان مقایسه اطلاعات مطالعه حاضر با مطالعات پیشین وجود نداشت. همچنین به دلیل عدم همکاری خانواده، امکان انجام بیوپسی عضلانی کودک و اعضای خانواده، برای تشخیص نوع دقیق میوپاتی وجود نداشت.

علائم شکاف زیرمخاطی مشاهده نشد لذا با توجه به وضعیت گفتار و هایپوتونی عضلات، میوپاتی عضلات محتمل بود و با ارجاع به فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان، بیماری عضلانی میوپاتی مادرزادی تأیید شد.

نتیجه گیری

اختلال‌های زیادی، غیر از شکاف کام، وجود دارد که می‌تواند باعث پرخیشومی و یا خروج خیشومی شود که یکی از آن‌ها، نارسایی دریاچه کامی-حلقی است. تشخیص افتراقی دلیل VPD، برای انتخاب درمان مناسب، ضروری است. گزارش ارائه شده بر این موضوع تأکید دارد که وقتی یک VPI تشخیص داده می‌شود ولی هیچ شواهد بالینی و آندوسکوپی از شکاف کام زیرمخاطی وجود ندارد، باید به وجود یک بیماری عصبی-عضلانی شک کنیم.

قدردانی

تشکر از دست اندازکاران، تیم شکاف کام اصفهان، خانواده کودک دارای میوپاتی، جناب آقای بهزاد احمدپور و

منابع

- 1-Kummer AW, Clark SL, Redle EE, Thomsen LL, Billmire DA. Current practice in assessing and reporting speech outcomes of cleft palate and velopharyngeal surgery: a survey of cleft palate/craniofacial professionals. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2012;49(2):146-52.
- 2-Kummer AW, Marshall JL, Wilson MM. Non-cleft causes of velopharyngeal dysfunction: Implications for treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(3):286-95.
- 3-Hodgins N, Hoo C, McGee P, Hill C. A survey of assessment and management of velopharyngeal incompetence (VPI) in the UK and Ireland. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68(4):485-91.
- 4-Mojiri F, Moazeni A, Derakhshandeh F, Nouri N, Hoseini SM. Compare acoustic analysis in children with VPI and normal. *Journal Of Research In Rehabilitation Sciences*. 2011;7(4):540-8.
- 5-Derakhshandeh F, Poorjavad M. The Study of Speech Disorders and Middle Ear Diseases Following Primary Palatoplasty in Children with Cleft Palate. *Journal of Isfahan Medical School*. 2011;29(130).
- 6-Rezaei P, Sadeghi S, Samani M, Yazdi M, Derakhshandeh F, Memarzadeh M. The relationship between timing of primary palatal surgery, cleft type and hypernasality in 3-6 years old children with cleft palate. *Journal Of Research In Rehabilitation Sciences*. 2014;10(2):228-38.
- 7-Bettens K, Wuyts FL, Van Lierde KM. Instrumental assessment of velopharyngeal function and resonance: A review. *J Commun Disord*. 2014;52:170-83.
- 8-Silva-Rojas A, Ysunza A, Diaz-Torres D, Bardales-Lazcano M, Pamplona MC. Velopharyngeal insufficiency as the initial manifestation of a Myotonic Dystrophy type 1: A case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra*. 2012;7(4):190-2.

- 9-Kahrizi K, Shafaghati Y, Keyhani E, Hassanzad M, Azimiyan M, Layeqi F, et al. Classification of neuromuscular disease based on clinical criteria, molecular and immunohistochemical analysis in Iranian patients. *J Rehabil.* 2005;6(3):44-8.
- 10-Romero N, Clarke N. Congenital myopathies. *Handbook of clinical neurology.* 2012;113:1321-36. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00004-6>.
- 11-Bezack BJ, Arce KA, Jacob A, Van Ess J. Orthognathic Surgery in Patients With Congenital Myopathies and Congenital Muscular Dystrophies: Case Series and Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(3):601-9.
- 12-Jungbluth H. Central core disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(1):25.
- 13-Amirian A, Derakhshandeh F, Salehi A, Soleimani B. Evaluating intra- and inter-rater reliability for "cleft palate speech assessment test based on universal parameters system- in persian". *Journal Of Research In Rehabilitation Sciences.* 2011;7(4):470-6.

Velopharyngeal Incompetence Suspected Symptom to Congenital Myopathy: a Case Report

Alireza Aghaz¹, Fatemeh Derakhshandeh^{2*}, Ehsan Hemmati¹, Bijan Shafiei³

1-Student of MSc Speech Therapy.

2-Assistant Professor of Craniofacial Anomalies.

3-Lecturer of Speech Therapy.

1-Department of Speech Therapy, School of Rehabilitation Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2-Craniofacial Anomalies and Cleft Palate Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

3-Department of Speech Therapy, Iranian Stuttering Research Center, School of Rehabilitation Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

*Corresponding author:

Fatemeh Derakhshandeh;
Department of Microbiology,
School of Basic Sciences, Saveh
Branch, Islamic Azad University,
Saveh, Iran.

Tel: +989125454074

Email:

derakhshandeh@rehab.mui.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Although cleft palate is the most common cause of velopharyngeal dysfunction (VPD), other disorders can also cause hypernasality and/or nasal emission. Velopharyngeal incompetence (VPI) is one of the VPD. VPI is usually associated with a cleft palate but it can occur without a cleft palate. Congenital myopathy (CM) is a muscular disorder that recognizes early onset of the disease, muscle weakness, hypotonia and delayed motor development. Yet do not specify the effect of VPI due to CM, on speech. The purpose of this paper was to describe a case of VPI as one of the main clinical manifestations in a patient with a congenital myopathy.

Case presentation: The patient was a four years old female. There was no family history of cleft palate or lip. The only complaint of the family was unclear speech and her hypernasality. After perceptual assessment and diagnosis of severe hypernasality, endoscopy was performed. Endoscopy showed that in the absence of structural abnormalities, soft palate and pharynx walls were moveless. there was a medium gap too.

Discussion: Patient speech errors in high-pressure consonants, were severe hypernasality, posterior-nasal fricative and nasal emission. These errors are special features of cleft palate, but in device evaluation, she had no obvious or even submucosal cleft palate. With reference to the neurologist, specify the VPI symptoms, resulting from congenital myopathy. The report emphasizes the need to suspect to a neuromuscular disease when a VPI is diagnosed and there is no evidence of an upper abdominal ulcer and abdominal endoscopic cleft.

Key words: Congenital Myopathy, Velopharyngeal Incompetence, Hypernasality, Cleft palate, Case study.

►Please cite this paper as:

Aghaz AR, Derakhshandeh F, Hemmati E, Shafiei B. Velopharyngeal Incompetence Suspected Symptom to Congenital Myopathy: a Case Report. *Jundishapur Sci Med J* 2017; 16(5):591-598.

Received: May 16, 2016

Revised: Aug 9, 2017

Accepted: Aug 12, 2017