

9. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyonun Cerrahi Tedavisi ve Girişimsel Yönetimi

Uzm. Dr. Halil Emre ÖZLÜ, Prof. Dr. Gökçen ORHAN

SBÜ, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul

ÖZET

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon zor tanı konan, nadir görülen ve kesin tedavisi cerrahi (pulmoner tromboendarterektomi) olan bir hastalıktır. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tedavisinin bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde yapılması gerekmektedir. Tedavi seçenekleri arasında medikal tedavi, cerrahi tedavi ve perkütan balon pulmoner anjioplasti bulunmaktadır. Genel yaklaşım olarak proksimal ve büyük lezyonlar operasyona daha uygun iken subsegmental arterlerin distali için medikal tedavi önerilmektedir. Balon pulmoner anjioplasti ise cerrahi tedavi ve medikal tedavi arasında segmenter ve subsegmenter arterleri ilgilendiren kronik trombüslerde uygulanabilir.

GİRİŞ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), nadir görülen ve tek kesin tedavisi cerrahi olan, Dünya Sağlık Örgütü Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması'nda Grup 4 pulmoner hipertansiyon (PH) grubunda yer alan bir hastalıktır (1). Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'na göre, KTEPH, 20 mmHg veya daha yüksek bir ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP), 15 mmHg veya daha düşük bir ortalama pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) ve 3 Wood biriminden daha büyük bir pulmoner vasküler direnç (PVR) ile karakterize edilir (2,3).

KTEPH için ortalama tanı konma zamanı bir çalışmada 14 ay olarak hesaplanmıştır (4). Tanı konması için öncelikle şüphelenilmesi, sonrasında da girişim endikasyonunun belirlenmesi gerekmektedir. Tanı esnasında Kronik Tromboembolik Hastalık (KTEH) ve KTEPH ayrımının yapılması önem taşır. KTEH ve KTEPH ile ayrımı ilgili bölümde işlenecektir.

KTEPH tanısı konan tüm hastalara hayat boyu atikoagülan tedavi etkin doz sağlanacak şekilde başlanır (5). Antikoagülan tedavinin başlamasından sonraki adım, KTEPH'li tüm hastaların pulmoner tromboendarterektomi (PTE) için değerlendirilmesidir.

PULMONER TROMBOENDARTEREKTOMİ

Pulmoner tromboendarterektomi (PTE), KTEPH'i olan ve pulmoer arterlerdeki fibrotik obstrüksiyonları cerrahi olarak ulaşılabilir alanlarda olan hastalarda seçilmiş tedavidir (5), KTEPH için küratif tek tedavidir ve tercih edilen cerrahi prosedürdür (6-8). Başarılı bir PTE sonrası hemodinaminin normalleşmesi beklenir, egzersiz kapasitesi iyileşir ve sağkalımı artar (9). Genel olarak ameliyata rıza gösteren, proksimal tromboembolik yükü olan, komorbiditeleri düşük olan ve önemli hemodinamik ve ventilasyon bozuklukları olan hastalar ameliyattan fayda görürler (7). Pulmoner tromboendarterektomi (PTE) kararı dört kritere dayanmaktadır (7) (Tablo 1).

Tablo 1. Pulmoner tromboendarterektomi (PTE) kararı için kriterler (7).

Trombüsün cerrahi erişilebilirliği
Hemodinami ve/veya ventilasyon bozukluğunun varlığı ve ciddiyeti
Hastanın komorbiditelerinin ameliyatın risklerine etkisi
Hastanın ameliyat olma isteği ve motivasyonu

Ana pulmoner arterler, lobar arterler, segmenter arterler ve subsegmenter arterler seviyesinde bir kronik trombüs varlığı operasyon için uygun kabul edilirken, daha aşağı seviyede küçük damar yatağında bulunan lezyonlar için endotelin reseptör antagonistleri veya çözünebilir guanilat siklaz stimülatörü gibi tedavi edici ajanlar gibi medikal tedavi seçenekleri önerilmektedir (bakınız; Kronik Tromboembolik Hastalık ve Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon: Tanı ve Medikal Tedavi). Balon pulmoner anjioplasti (BPA)'nın ise segmenter ve subsegmenter lezyonlar için, vaka tecrübesi fazla olan merkezlerde yapılması önerilmektedir (10). Ayrıca, cerrahi sonrası rezidü lezyonlar veya rekürrent trombüsler için de BPA düşünülebilir. Operasyona uygun olmayan hastalar (komorbid durumu nedeniyle kardiyopulmoner bypass altında derin hipotermik TSA'yı kaldıramayacak hastalar) için de BPA veya medikal tedavi düşünülmelidir. Hastaya özgü tedavi seçiminde ve uygulanmasında ilgili merkezdeki kardiyoloji, göğüs hastalıkları, radyoloji, nükleer tıp, kalp ve damar cerrahisi, anestezi ve yoğun bakım ekipleri ile birlikte karar verilmelidir. KTEPH cerrahisi tecrübe gerektiren ve sadece ilgili merkezlerde yapılabilen multidisipliner bir cerrahidir. Operasyon kriterleri, preoperatif tetkikler ve kontrendikasyonlar merkezler arasında bazı farklılık göstermektedir. Merkezlerin deneyimi tedavide önemli etkindir ve kılavuzlarda bu şekilde yer almaktadır (11,12).

KTEPH'in doğrudan sağ ventrikülü etkilemesi ve uzun süre yüksek basınç altında kalan, fonksiyonları bozulmuş bir sağ ventrikül olması nedeniyle bu hastalar operasyon öncesi ve sonrasında en sık sağ kalp yetersizliği ile karşımıza gelir (2,13). Anestezi induksiyonu, operasyon sonrası kardiyopulmoner bypass'ın (KPB) sonlandırılması ve yoğun bakım esnasında sağ kalp yetersizliğinin etkili şekilde tedavi edilmesi operasyon başarısı için şarttır (14). Sağ kalp yetersizliği kontrol edilemezse karaciğer ve böbrek başta olmak üzere diğer organ fonksiyonlarında hızla bozulma ve sonunda kötüleşen bir tablo karşımıza

çıkabilir. Sağ ventrikülü korumak için sıvı dengesinin doğru ayarlanması, inotrop kullanımı ve ekstrakorporal membran oksijenatörü (ECMO) kullanımı gibi uygulamalar mevcuttur.

Operasyon öncesi ileri sağ kalp yetmezliği ve PVR yüksekliği olan hastalar için ilaç tedavisi başlanması yaygındır ancak kesin tedaviyi geciktirmesi açısından tartışmalı bir konudur (5).

PTE operasyonu genel anestezi altında median sternotomi insizyonu ile yapılır. Bikaval venöz, çıkan aorttan ise arteriel kanülasyon yapılarak KPB'ya girilir. Sağ ve sol ventrikülün basınç altında kalmasını önlemek için sağ üst pulmoner venden vent kanülü yerleştirilir. Ayrıca, ana pulmoner arterden ikinci bir vent yerleştirilir ve endarterektomi yapılırken taraf seçimine göre bu vent sağ ya da sola yönlendirilerek kansız ortam oluşturmaya katkıda bulunulur (15). KPB altında hasta 20°C'ye soğutulur. Akciğerde bronşial arterlerden (sol sistem) de dolaşım olduğundan plağın tam çıkartılması ve rezidü kalmadan operasyon yapılabilmesi için operasyon total sirkulatuvar arrest (TSA) altında yapılır ve ancak bu şekilde pulmoner arter ve ana dallarında kansız ortam elde edilebilir. TSA sağlandıktan sonra arteriotomi yapılır ve ana pulmoner arterden başlayarak, segmental ve sub-segmental arter dallarının eksiksiz olarak endarterektomi ile temizlenmesi rezidüel pulmoner hipertansiyon kalmaması için özenle gerçekleştirilir. Sağlıklı endotel dokusuna kadar "soğan zarı" görünümü pulmoner arter ve dallarında görülünceye kadar endarterektomi uygulanmalıdır. Damarda yırtılmanın önlenmesi için doğru planda dairesel şekilde segmental ve subsegmental dallarda dikkat ve sabırla, uygun cerrahi görüş altında disseksiyon uygulanması önemlidir. Endotel ve plak kalıntısı bırakmadan endarterektominin tüm damar boyunca en distale kadar uygulanması gereklidir. Özellikle damar distalinde endarterektomi materyalinin "bütün bir çorap" gibi tek bir parça halinde çıkarılması gereklidir. Endarterektomi önce sağ sonra sol pulmoner artere 20 dakikalık TSA'lar arasında 10'ar dakikalık perfüzyon aralıkları verilerek yapılır. PTE tamamlandıktan sonra pulmoner arteriotomi 5-0 prolen ile devemli tek veya çift kat olarak cerrahın tercihinine göre kapatılır.

Derin hipotermi sağlandıktan sonra operasyonun TSA altında yapılması nedeniyle bu operasyon sırasında en önemli sorunlardan birisi beyin korumasıdır. Bu korumanın nasıl yapılması gerektiği Pulmonary EndArterectomy COGNitive (PEACOG) çalışması ile TSA ile selektif antegrad beyin perfüzyonu karşılaştı-

rılmış ve iki grup istatistiksel fark olmadığı gösterilmiştir (16). KTEPH hastalarında sorun ateroskleroz değildir ve beyin perfüzyonu için aterosklerozu olan hastalarda uygulanan ilave beyin koruma metodlarına ihtiyaç olmadığı görülmüştür.

Operasyon sırasında çıkarılan endarterektomi materyali incelenir ve cerrahi sınıflama yapılır. KTEPH cerrahi sınıflaması Tablo 2'de gösterilmiştir.

KPB'den ayrılma sürecinde yavaş ısınma hayati önem taşır. Tam ısınma yaklaşık bir saate yayılmalıdır ve 37°C'ye ulaşıncaya kadar pompa perfüzyonunun da yardımıyla tüm kalp boşluklarının içindeki hava etkili şekilde uzaklaştırılmalıdır. Kanama kontrolü ayrı dikkat gerektirir çünkü bu hastalarda sağ kalp yetmezliğinin en sık sebeplerinden birisi gereksiz kan transfüzyonudur. Unutulmamalıdır ki verilecek her kan ürünü hastaya ekstra sıvı yükü getirecektir. KPB'den ayrılma süresince kardiyak anestezi ya da kardiyolog tarafından transözafajeal ekokardiografi yapılması önerilmektedir. Burada sağ kalp durumu, sıvı yükü, kalp odacıklarında hava varlığı gibi durumlar tespit edilebilmektedir (17).

Açık kalp cerrahisinin getirdiği komplikasyonlar olan postoperatif kanama, medistinit, atriyal aritmi, santal sinir sistemi komplikasyonları, böbrek sorunları, reküren, larenjeal ve frenik sinir hasarı gibi durumlar PTE sonrasında da görülebilir.

Operasyon sırasında uygulanan heparine, ameliyat sonrası artan doku kanlanmasına veya akciğerde travmaya bağlı olarak PTE sonrası görülen ciddi komplikasyonlardan biri masif akciğer kanamasıdır. Ölümcül sonuçlanabilir. Dikkatli ve doğru planda uygulanan endarterektomiye rağmen plak çıkarılması sonrası ince kalan pulmoner arter veya dallarından kanama görülebilir. Bu durum KPB'tan çıkış öncesi uygulanan fleksibl fiberoptik bronkoskopide tespit edilebileceği gibi, kanama çoksa entübasyon tüpünden de kendini gösterebilir. Bu durumda, cerrahi yapıştırıcılar ya da bronş tıkayıcı tüpler ile kanayan

bronşial kısmın tıkanması, ECMO takılarak oksijenizasyonun sağlanarak protamin verilmesi hayat kurtarıcı olabilir. Çaresiz kaldığında akciğerin tam ya da kısmi rezeksiyonu gerekebilir (18).

Operasyon sonrası hastaların bir kısmında rezidü PH kalabilir. PEA sonrası persistan PH için multimodal yaklaşım (medikal tedavi, BPA) önerilir (5).

Erken dönem diğer önemli komplikasyonlar reperfüzyon hasarı, pulmoner ödem ve sağ kalp yetersizliğidir. Postoperatif dönemde sıvı dengesi çok dikkatli kontrol edilmelidir. Rezidüel PH'de Nitrik oksit iyi bir seçenek olabilir. Bu durumda gelişebilecek sağ ventrikül yetersizliğinde Milniron gibi inotropolar kullanmak gerekebilir.

Tüm tedbirlere rağmen pulmoner ödem ve sağ ventrikül yetersizliği gelişen hastalarda ECMO hayat kurtarıcı kaçınılmaz tedavi seçeneğidir. ECMO sağ ventriküldeki volüm yükünü azaltacağı gibi daha iyi oksijenizasyonu da sağlayacaktır (19,20).

PERKÜTAN BALON PULMONER ANJİYOPLASTİ (BPA)

Sınırlı gözlemsel veriler, ameliyat edilemeyen KTEPH'i olan seçilmiş hastalarda BPA'nın potansiyel bir rol oynadığını düşündürmektedir (21-24). BPA 2022 Avrupa PE kılavuzuna göre teknik olarak ioperabl veya PEA sonrası rezidü PH veya distal obstrüksiyonları kalan hastalar için önerilir (5).

BPA ilk olarak 1988'de KTEPH'yi tedavi etmek için kullanılmıştır, ancak ölümcül komplikasyonlar ve yüksek mortalite nedeniyle seçilmiş vakalarda uygulanmıştır (25). Son on yılda, teknik ve yöntemdeki gelişmeler, BPA'nın etkinliğini ve güvenliğini önemli ölçüde iyileştirmiştir (2,26). İşlemden sonra iki yıla kadar sürekli hemodinamide iyileşme gösteren çalışmalar giderek artmaktadır.

BPA, teknik olarak ameliyat edilemeyen, yüksek cerrahi risk taşıyan veya ameliyat sonrası tekrarlayan veya kalıcı pulmoner hipertansiyonu olan hasta alt

Tablo 2. KTEPH cerrahi sınıflaması (Jamieson).

Tip 1	Ana pulmoner arterlerde taze trombus. Pulmoner arteriotomi yapıldığında gözle görülebilir materyal. Tüm KTEPH vakalarının %12'sini bu grup oluşturur.
Tip 2	Büyük damarlarda trombus yoktur. Proksimal arterlerden segmental dallara kadar arteriyel duvar kalınlaşması ve fibrozis mevcuttur. Hastaların %38'inde trombus şeklindedir.
Tip 3	Distal segmental arterlerde fibrozis, intimal girintiler ve trombuslu veya trombus olmadan intimal kalınlaşmalar. Tüm KTEPH grubunun %39'unu oluşturur.
Tip 4	Görünür trombusun olmadığı mikroskobik distal intimal kalınlaşmalar. %8 olarak en az rastlanan gruptur.

grubuna sunulabilen bir seçenektir (25,27,28). Bu kateter tabanlı müdahale, daralmış pulmoner damarları floroskopik kılavuzluk altında genişletmek için farklı boyutlarda balonlar kullanılarak yapılır (25). Adayların subsegmental pulmoner arterlerle sınırlı distal hastalığı vardır. Anjiyoplasti, birden fazla hastalıklı segment ve bölgenin revaskülarizasyonunu takiben semptomlarda ve hemodinamide, özellikle de geliştirilmiş mPAP, PVR ve kardiyak indekste iyileşme sağlayabilir (22,29) Anjiyoplasti sonuçları umut vericidir; yine de tercih edilen tedavi olarak PTE'nin yerini almamalıdır. Cerrahi adayı olan tüm hastalara, küratif kabul edildiği ve en iyi uzun vadeli sonucu sağladığı için PTE öncelikli olarak ilk seçenek düşünülmelidir.

BPA için uygunluk değerlendirilmeli ve prosedür deneyimli, multidisipliner KTEPH merkezlerinde uygulanmalıdır. BPA seçiminin gerekçesi, teknik olarak ameliyat edilemeyen, PTE için olumsuz bir risk/yarar oranına sahip olan veya PTE'den sonra kalıcı/tekrarlayan PH'si olan hastaları içerir. BPA'nın pulmoner hemodinamiyi, egzersiz kapasitesini, fonksiyonel durumu, yaşam kalitesini ve oksijen gereksinimlerini iyileştirdiği çalışmalarda gösterilmiştir ve bu çalışmaların önümüzdeki yıllarda artarak devam edeceği görülmektedir.

Sonuç olarak, KTEPH'in altın standart tedavisi, hemodinamik ve fonksiyonel iyileşmeyi ve yaşam beklentisini iyileştirmeyi sağlayan cerrahi tedavidir. KTEPH tedavisinde medikal tedavinin etkinliği tartışmalıdır. PTE sonrası rezidüel PH varlığında farmakolojik tedaviler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ameliyat edilemeyen olgularda bir seçenek olan BPA, bu konuda özel eğitim almış uzman girişimciler tarafından uygulanmalıdır. Tıbbi tedavinin ve BPA'nın, PTE için uygun olmayan hastaların semptomlarını ve hemodinamik parametrelerini iyileştirmede destekleyici bir rolü vardır.

KTEPH tanısından şüphelenilen hastaların tanı, ileri tetkik ve tedavi planlaması için, geri dönüşümsüz arteriyopati oluşmadan önce multidisipliner bir ekibin bulunduğu merkezlere sevk edilmesi önem arz etmektedir (30).

KAYNAKLAR

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
2. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani HA, Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801915.
3. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:69-78.
4. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013;41(4):985-990.
5. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
6. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2011 Jan 27;364(4):351-60
7. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605-1613.
8. Banks DA, Pretorius GVD, Kerr KM, Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: Part II. Operation, anesthetic management, and postoperative care. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(4):331-340.
9. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143).
10. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828. Published 2021 Jun 17.
11. Mehta S, Helmersen D, Provencher S, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2010;17(6):301-334.
12. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6).
13. Jamieson S, Pretorius GV. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(2):136-142.
14. Gölbaşı Z. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnosis, medical therapy and monitoring]. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010;10 Suppl 2:56-60.
15. Hazan E, Şişli E, Baran U urlu Ş, Akdeniz B, Barış N, Sılistreli E. Pulmonary embolectomy and thromboendarterectomy in seven cases. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;20(3):442-449.
16. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9800):1379-1387.
17. Kudsioğlu T, Orhan G, Yapıcı N, et al. Mekanik dolaşım desteği uygulamalarında ameliyat sırası transözofageal eko-kardiyografinin önemi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;22(4):742-748.
18. Morsolini M, Azzaretti A, Orlandoni G, D'Armini AM. Airway bleeding during pulmonary endarterectomy: the "bubbles" technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1409-10.

19. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(4):1261-1267.
20. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, Hartley M, Auger WR, Jamieson SW. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(6):2139-2145.
21. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2013;99(19):1415-1420.
22. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Nov;7(11):1297-306.
23. Akizuki M, Serizawa N, Ueno A, Adachi T, Hagiwara N. Effect of Balloon Pulmonary Angioplasty on Respiratory Function in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest.* 2017;151(3):643-649.
24. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J.* 2017;49(6).
25. Jin Q, Zhao ZH, Luo Q, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: State of the art. *World J Clin Cases.* 2020;8(13):2679.
26. Robbins IM, Pugh ME, Hemnes AR. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(1):29-37.
27. Mahmud E, Madani MM, Kim NH, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2468-2486.
28. Anand V, Frantz RP, DuBrock H, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Initial Single-Center Experience. *Mayo Clin proceedings Innov Qual outcomes.* 2019;3(3):311-318.
29. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1394-1402.
30. Orhan G, Kuplay H, Selçuk N, Sert S, Yıldırım Ö. Surgical results of chronic thromboembolic pulmonary endarterectomy in our recently developed program. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2021 Jul 26;29(3):295-303.