

# Postprostatektomi darlıklarının tanısı ve tedavisi

## Diagnosis and management of the strictures after prostatectomy

Dr. Murat Akand, Dr. Serdar Göktaş

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Selçuklu, Konya

### ÖZET

BPH nedeniyle yapılan prostatektomi operasyonlarının (açık, TURP) geç postoperatif dönem (>4-6 hafta) komplikasyonlarından ikisi üretra darlığı ve mesane boynu kontraktürüdür. Daha önceleri %4-29 arasında olan darlık oranı, cerrahi enstrümanlardaki ve teknikteki gelişmelere bağlı olarak günümüzde azalmış ve %2.2-9.8 arasında görülmektedir. Üretra darlığı gelişmesinde sorumlu tutulan nedenler arasında büyük prostat hacmi ve buna bağlı uzun operasyon süresi, kullanılan kateterin büyüklüğü ve materyali, idrarın enfekte olması, kalın şaft kullanımı, yüksek enerji kullanımı, fazla giriş-çıkış yapılması ve şaftta oluşan enerji kaçakları ile üretra mukozasının hasarlanması bulunmaktadır. Darlıkların tanısı genellikle endoskopi ve görüntüleme yöntemleri ile konmaktadır. Günümüzde oldukça sık kullanılan ve klasik tedavi yöntemleri olan üretral dilatasyon ve internal üretrotomi dışında, bazı anti-inflamatuar ajanların lokal ya da sistemik uygulaması ve üretroplastisi gibi tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Mesane boynunun gereğinden fazla rezeksiyonundan kaçınılması, uygun jeneratörlerin kullanılması, cihazların periyodik bakımlarının yapılması, kullanılan şafttaki olası kaçak noktalarının erken tespit edilmesi, yeterli miktarda kayganlaştırıcı madde kullanılması ile bu komplikasyonlardan kaçınmak mümkündür.

**Anahtar kelimeler:** prostat, prostatektomi, üretra darlığı, mesane boynu kontraktürü, TURP

### ABSTRACT

Late postoperative period (>4-6 weeks) complications of prostatectomies (open, TURP) done for BPH include urethral stricture and bladder neck contracture. Stricture rate, which used to be %4-29, is reduced to 2.2-9.8% nowadays by means of improvements in surgical instruments and techniques. Factors held responsible for development of urethral strictures include large prostate volume, prolonged operation time, size and material of catheter, urinary tract infection, usage of thick shaft and high energy, energy leakage from shaft. Strictures are diagnosed by endoscopy and imaging modalities. Besides frequently used classical treatment options like urethral dilatation and internal urethrotomy, there are some options like systemic or local application of certain anti-inflammatory agents and urethroplasty. Avoid of over resection bladder neck, usage of appropriate generators, periodical maintenance of devices, early establishing of potential energy leakage points on the shaft, and usage of sufficient lubricating materials can reduce these complications.

**Key words:** prostate, prostatectomy, urethral stricture, bladder neck contracture, TURP

İletişim (✉): drserdargoktas@yahoo.com; sgoktas@selcuk.edu.tr

**H**istolojik benign prostat hiperplazisi (BPH) prevalansı yaşla birlikte giderek artmakta ve 85 yaşındaki erkeklerin büyük bir çoğunluğu (yaklaşık %90'ı) etkilenmektedir (1). Bu hastaların %25-30'u tedavi ihtiyacı duymaktadır (2).

Uygulanan medikal ve diğer yöntemler genellikle kesin tedaviden ziyade cerrahiye kadar olan sürede hastanın şikayetlerini gidermeye ve kısmi iyileşme sağlamaya yöneliktir. Semptomatik BPH için en etkili tedavi yöntemi olan cerrahi tedavide transüretral prostat rezeksiyonu (TURP), transüretral lazer prostatektomi, transüretral prostat insizyonu (TUIP) ve açık prostatektomi gibi seçenekler bulunmaktadır (3). 30 ile 80-100 mL hacmi olan prostatlarda TURP tercih edilirken 80-100 mL'den büyük prostatlar açık prostatektomi ile daha iyi tedavi edilebilmektedir (4,5). Perioperatif morbiditesi ve %20'lere ulaşan komplikasyon oranlarına rağmen TURP'nin BPH'a sekonder alt üri-ner sistem semptomlarının (AÜSS) tedavisinde altın standart olduğu

kanıtlanmıştır. Peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar prostat ağırlığı ve operasyon süresi ile yakın ilişkili olduğu için işlemin mümkün olduğunca kısa sürede bitirilmesi gerekmektedir. Cerrahin tecrübesine göre değişmekle birlikte dakikada rezeke edilebilen doku

*“BPH nedeniyle yapılan prostatektomi operasyonlarının (açık, TURP) geç postoperatif dönem (>4-6 hafta) komplikasyonlarından biri üretra darlığı ve mesane boynu kontraktürüdür. TURP sonrası üretra darlığı görülme oranı %2.2-9.8 iken açık prostatektomide bu oran %1.9'dur”*

*“Üretra darlığı gelişmesinde sorumlu tutulan nedenler arasında büyük prostat hacmi ve buna bağlı uzun operasyon süresi, kullanılan kateterin büyüklüğü ve materyali, idrarın enfekte olması, kalın şaft kullanımı, yüksek enerji kullanımı, fazla giriş-çıkış yapılması ve şaftta oluşan enerji kaçakları ile üretra mukozasının hasarlanması bulunmaktadır.”*

miktarı ortalama 1-1.5 mL arasında değişmektedir; bu da 60 dakikada 60-90 mL'ye karşılık gelmektedir. Büyük prostatı (>80-100 mL) olan hastalarda açık prostatektominin tercih edilmesi komplikasyonların görülme oranını azaltır (6).

BPH nedeniyle yapılan prostatektomi operasyonlarının (açık, TURP) geç postoperatif dönem (>4-6 hafta) komplikasyonlarından biri üretra darlığı ve mesane boynu kontraktürüdür. TURP sonrası üretra darlığı görülme oranı %2.2-9.8 iken açık prostatektomide bu oran %1.9'dur (7,8). Daha önceki serilerde %4-29 arasındaki darlık oranı cerrahi enstrümanlardaki ve teknikteki gelişmelere bağlı olarak günümüzde azalmıştır (9,10,11). Üretra darlıkları en sık bulber üretrada gözlenir; daha seyrek olarak penil üretrada da gelişebilir.

Mesane boynu kontraktürü daha çok küçük prostatlarda aşırı rezeksiyon yapıldığında görülmektedir; ve bu nedenle 10 g'dan daha az doku çıkartılacağı tahmin edilen olgularda TURP yerine TUIP yapılması önerilmektedir (12,13). Literatürde mesane boynu kontraktürü insidansı %1.9-4.7 arasında değişen oranlarda verilmektedir (14,15). EAU kılavuzlarında mesane boynu kontraktürü oranlarının TURP'de %4 iken TUIP'de %0.4 olduğu bildirilmiştir (16).

Hastaların çoğu idrar yapmada zorlanma şikayeti ile doktora başvurur. Bu durum yavaş yavaş ilerler ve hasta doktora başvurana kadar belli bir zaman geçer. Obstrüksiyonun daha fazla olduğu hastalar bazen üriner sistem enfeksiyonu, aşırı ıkmaya bağlı makrohematüri veya akut üriner retansiyonla da başvurabilirler.

Darlıkların tanısında çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Retrograd üretrogram darlığın distalini gösterirken, idrar yaparken çekilen sistoüretrogram darlığın proksimal sınırlarını ortaya çıkarır. İkisi birlikte çekildiğinde eşlik edebilecek fistül, yalancı yollar, mesane trabekülasyonu, vezikoureteral reflü ve postmiksiyonel rezidüel idrar miktarını da gösterir. Bu nedenle, bu iki inceleme her zaman birlikte yapılmalıdır. Anterior oblik görüntü üretranın tam boyunu en iyi şekilde gösterir.

Endoskopi darlık çapını en azından distalden en doğru şekilde değerlendirme olanağı sağlarken, darlığa yakın bölümde üretranın rengini (ve dolayısıyla vaskülaritesini) ve iskemi belirtisi olan etmenleri (üretrada yivlenme gibi) de değerlendirme fırsatı verir. Aslında görüntüleme ve endoskopi birbirini tamamlayan incelemelerdir.

Ultrasonografi (US) de üretra darlığını ve uygun bir donanımla onu çevreleyen korpus spongiosumdaki fibrozisin derecesini gösterebilir (17). Yine de, yapılacak girişimin seçimi veya zamanlaması gibi konularda US karar vermeye yardımcı olmadığından, darlıkla ilgilenen doktorların çoğu US'yi yararlı bulmamaktadır. Ancak intraluminal US teknolojisi ilerleyip daha yaygın şekilde kullanılabilirlikçe bu durum değişebilir.

Üretra darlığı gelişmesinde sorumlu tutulan nedenler arasında büyük prostat hacmi ve buna bağlı uzun operasyon süresi, kullanılan kateterin büyüklüğü ve materyali, idrarın enfekte olması, kalın şaft kullanımı, yüksek enerji kullanımı, fazla giriş-çıkış yapılması ve şaftta oluşan enerji kaçakları ile üretra mukozasının hasarlanması bulunmaktadır (11,10). Her ne kadar bu konuda görüş birliği olmasa da, operasyon öncesinde üretra çapının dar olmasının postoperatif dönemde darlık gelişme riskini arttırdığını ve bu nedenle TURP öncesi Otis üretrotom ile internal üretrotomi yapılmasının faydalı olduğunu savunan görüşler bulunmaktadır (18,19).

Bu etkenler dışında üretral darlık oluşumu ile ilgili bazı hipotezler de ileri sürülmektedir. Prostatektomi/TURP'den hemen sonra mesane boynu ve membranöz üretradaki yara kenarları opere edilen prostatik üretrayı örtecek yeni mukozayı oluşturacaktır. Ve operasyon sonrasındaki spontan miksiyon ile kan pıhtıları, fibrin ve nekrotik hücre kümeleri vücuttan uzaklaştırılacaktır. Postoperatif dönemde uzun süre miksiyon olmazsa, mesane boynu ve membranöz üretradaki yara kenarlarında kan pıhtısı ve fibrin birikmesi fibrozis ve bunu takiben striktür oluşumuna yol açacaktır (20). Şimdiye kadar

*“Mesane boynunun gereğinden fazla rezeksiyonundan kaçınılması, uygun jenaratörlerin kullanılması, cihazların periyodik bakımlarının yapılması, kullanılan şafttaki olası kaçak noktalarının erken tespit edilmesi, yeterli miktarda kayganlaştırıcı madde kullanılması ile bu komplikasyonlardan kaçınmak mümkündür.”*

histopatolojik veya ürodinamik olarak ispat edilememiş bu durumu önlemek için suprapubik kateter veya aralıklı kateterizasyon yerine birkaç hafta süreyle kalıcı üretral sonda koyulması daha akıllıca görünmektedir.

Bir diğer hipotezde ise üretraya travmanın başlatıcı faktör olarak rol aldığı ve ilk hasar olan mukozal lezyonun idrar kaçağına neden olduğu, bununun da inflamasyon ve bunu takip eden skar oluşumuna yol açtığı ileri sürülmektedir (10,21). Nielsen ve Nordling subepitelyal boşluğa idrar ekstravazasyonunun ödem ve progresif inflamasyona yol açtığını, böylelikle üretral stenoz ve striktür gelişimine neden olduğunu ve bundan sonra da artmış intramural işeme basıncının mukozal bariyerdeki kaçağın artmasına neden olduğunu belirtmiştir (9). Rezeksiyondan birkaç gün sonra yapılacak reenstrümantasyonda üretral mukozada izole eritematöz alanların görülebileceği bildirilmiştir (9). Darlık oluşumunda büyük bir ihtimalle myofibroblastlar sorumludur ve devam eden kollajen sentezinde de dev hücreler rol oynamaktadır. Pansadoro ve Emiliozzi ise prostatik üretral darlıklarının gecikmiş epitelizeasyonun fibrotik dokunun aşırı büyümesi ile kombine olduğu durumlarda geliştiğini ileri sürmüştür (22).

Mesane boynunun gereğinden fazla rezeksiyonundan kaçınılması, uygun jenaratörlerin kullanılması, cihazların periyodik bakımlarının yapılması, kullanılan şafttaki olası kaçak noktalarının erken tespit edilmesi, yeterli miktarda kayganlaştırıcı madde kullanılması ile bu komplikasyonlardan kaçınmak mümkündür.

*“Üretrotomi veya dilatasyon ile genelde kısa, keskin, tek bir bulber darlık tamamen iyileştirilebilir. Penil üretradaki darlıklarda, uzun darlıklarda ve belirgin periüretral skarlaşma olan olgularda üretrotomi ile başarı oranı daha düşüktür (27). Darlıkların yaklaşık %60’ı tedaviden sonraki bir yıl içerisinde tekrarlamaktadır. Steenkamp ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada rekürrense kadar geçen sürenin majör prognostik faktör olduğunu göstermiştir.”*

Hastada fazla sıkıntıya yol açmayan hafif darlıkların tedavisinde ilk olarak metal bujilerle üretral dilatasyon denenmektedir. Bu tip darlıkların çoğunda tedavi edici olan bu yöntemde yeterli kalibrasyonu sağlayacak büyüklükte buji kullanılmalı ve yeterli süre devam edilmelidir. Tek bir üretral dilatasyonun 4 yıl sonunda başarılı olma oranı yaklaşık olarak %20 olarak bulunmuştur (23,24). Yapılan bazı çalışmalar üretral dilatasyonun ve internal üretrotominin eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (23,24,25). Kronik dilatasyon uygulanan hastalar yanlış pasaj, kanama, üriner sistem enfeksiyonu, septisemi ve en sonunda geçilemeyen darlık oluşumu-na yatkın olmaktadır (26).

Hem bulber darlıkların hem de anterior darlıkların tedavisinde kullanılabilen, görece- li olarak kolay, minimal invaziv bir yöntem olan internal üretrotomi genelde 3 cm’den

kısa darlıklarda uygulanır. Daha önceleri kör- lemesine yapılan bu işlem günümüzde daha çok optik kullanılarak yapılmaktadır. 0° optik bulunan üretroskopi ile girilerek soğuk bı- çak ile saat 12 hizasından kesi yapılarak dar segment açılır. Bazen ileri derecede daralma gözlenen olgularda işlemi güvenle gerçekle- ştirebilmek için önce darlık içerisinden kılavuz tel gönderilir ve daha sonra bu tel üzerinden üretrotomi işlemi uygulanır. İşlem sonrasın- da takılan Foley sonda 7-14 gün arasında tu- tulum ve bunun üzerinden iyileşme gerçek- leşir. Üretrotomi veya dilatasyon ile genel- de kısa, keskin, tek bir bulber darlık tama- men iyileştirilebilir. Penil üretradaki darlık- larda, uzun darlıklarda ve belirgin periüretral skarlaşma olan olgularda üretrotomi ile ba- şarı oranı daha düşüktür (27). Darlıkların yak- laşık %60’ı tedaviden sonraki bir yıl içeri- sinde tekrarlamaktadır. Steenkamp ve ark. yap- tıkları prospektif çalışmada rekürrense kadar geçen sürenin majör prognostik faktör ol- duğunu göstermiştir (23). Yapılan üretro- mi başarısız olur ve ikincisi gerekirse bundan sonra nadiren şifa sağlanabilir. İlk üretro- miden sonra yapılacak herhangi bir üre- tomi veya üretral dilatasyon büyük bir olasılıkla palyatif amaçlı olacaktır (26).

İnternal üretrotominin başarısını arttırmak için sistemik veya lokal olarak çeşitli maddeler kullanılmıştır. İlk defa 1972’de Hebert (28) tarafından önerilen transüretral triamsinolon enjeksiyonu dışında sistemik steroid uygulaması veya triamsinolonlu merhem kullanımı da denenmiştir. Hosseini ve ark. (29) tarafından yapılan çalışmada, internal üretrotomi sonrasında 6 ay süreyle triamsinolonlu merhemle yapılan temiz aralıklı kate- terizasyon uygulanan grup ile su bazlı kayganlaştırıcı kullanılan grup karşılaştırılmış ve 12 aylık takip sonrasında üretral darlık gelişme oranı triamsinolon grubunda bir miktar daha az tespit edilmesine rağmen istatistiksel bir fark saptanamamıştır.

Sciarra ve ark. (30) ise TURP sonrası gelişen üretral darlıkları önlemek için hastalara kateter çekildikten sonra bir COX-2 inhibitörü olan rofekoksib (25 mg/gün p.o., 20 gün süreyle) vermiş ve postoperatif 1. aydaki

kontrolde rofekoksib alan grupta maksimal idrar akım hızı (Qmax) ve operasyon öncesine göre Qmax’taki değişimde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamıştır. 1 yıllık takip süresince rofekoksib grubunda üretral darlık hiç gözlenmemiştir. Fakat potansiyel kardiyovasküler yan etkilerinden dolayı Eylül 2004’de ilaç piyasadan çekilmiştir.

Düzenli üretral dilatasyon düşünülen, özellikle yaşlı, genel sağlık durumu operasyon için uygun olmayan veya ameliyat olmayı istemeyen hastalarda sabahları 14 F veya 16 F’lik bir sonda ile yapılan temiz aralıklı kateterizasyon makul bir alternatiftir. Bulber üretrada yüzeysel ama semptomatik darlığı bulunan yaşlı hastalardan seçilmiş bazı vakalarda intraluminal stent yararlı olabilir. Ancak fibrozisin tekrarlama ve üretrayı yeniden tıkama eğiliminde olmasından dolayı gençlerde veya büyük fibrotik darlığı olanlar hastalarda intraluminal stentler kullanılmamalıdır.

Üretrotomi veya dilatasyon sonrasında darlıkları yineleyen hastalarda şifa için tek olasılık ürethroplasti gibi gözükmetedir. Fakat literatürde, travmatik üretra darlıklarında başarı ile uygulanan uç-uça anastomotik ürethroplasti ve yerine koyma (substitüsyon) ürethroplastisi (Barbagli işlemi, Orandi işlemi) gibi operasyonların prostatektomi sonrasında gelişen üretra darlıklarında kullanımı ile ilgili araştırma yok denecek kadar azdır. Lumen ve Oosterlinck’in (20) sınırlı sayıda hasta içeren çalışmalarında TURP/açık prostatektomi sonrası gelişen üretra darlıklarında uygulanan uç uça anastomoz ile yapılan ürethroplastiden sonra yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Bu uygulama ile ilgili olarak daha çok hasta içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak; klinik pratikte daha çok karşılaşılan kısa, yüzeysel, tek darlıklarda üretral dilatasyon veya internal üretrotomi ile başarılı sonuçlar alınırken tekrarlayan, uzun, aşırı fibrotik darlıklarda bu yöntemlerle çoğu zaman kalıcı bir tedavi şansı olmamaktadır. Bu tip zorlayıcı hasta grubunda definitif tedavileri belirleyecek prospektif, randomize, kontrolü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al. The Development of Human benign prostatic hyperplasia With Age. *J Urol*, 1984, 132: 474-479.
2. Levy A, Samraj GP. benign prostatic hyperplasia: When to "Watch and Wait", Whrn and How to Treat. *Cleve Clin J Med*, 2007, 74: S15-S20.
3. Bachmann A, Schurch L, Ruszat R et al. Photo selective Vaporization (PVP) versus Transurethral Resection of the Prostate (TURP): A Prospective Bi-Centre Study of Perioperative Morbidity and Early Functional Outcome. *Eur Urol*, 2005, 48: 965-972.
4. de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S et al. EAU guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol*, 2001, 40: 256-263.
5. Roehrborn CG, Bartsch G, Kirby R et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. *Urology*, 2001, 58: 642-650.
6. May F, Hartung R. Surgical treatment of BPH: Techniques and results. *EAU Update Series 2*; 2004: 15-23.
7. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of prostate (TURP) – incidence, management and prevention. *Eur Urol*, 2006, 50: 969-979; discussion 980.
8. Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, et al. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology*, 2004, 64: 306-10.
9. Nielsen KK, Nordling J. Urethral stricture following transurethral prostatectomy. *Urology*, 1990, 34: 18-24.
10. Hammarsten J, Lindqvist K, Sunzel H. Urethral strictures following transurethral resection of the prostate: the role of the catheter. *BJU Int*, 1989, 63: 397-400.
11. Hart AJL, Fowler JW. Incidence of urethral strictures following transurethral prostatectomy: review of 2223 resections. *J Urol*, 1997, 117: 194-201.
12. Edwards L, Bucknall T, Pittam M, et al. Transurethral resection of the prostate and bladder neck incision: A review of 700 cases. *BJU*, 1985, 57: 168-171.
13. Hellstrom P, Lukkarinen O, Kontturi M. Bladder neck incision or transurethral electroresection for the treatment of urinary obstruction caused by a small benign prostate? *Scand J Urol Nephrol*, 1986, 20: 187-192.
14. Varkarakis J, Bartsch, Horninger W. Long-Term Morbidity and Mortality of Transurethral Prostatectomy: A 10-Year Follow-Up. *Prostate*, 2004, 58: 248-251.
15. Mardersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int*, 1999, 83: 227-237.
16. de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, et al. *EAU Guidelines*, 2002, 1-54.
17. Morey AF, McAninch JW. Role of preoperative sonourethrography in bulbar urethral reconstruction. *J Urol*, 1997, 158 (4): 1376-1379.
18. Bailey MJ, Shearer RJ. The role of internal urethrotomy in the prevention of urethral strictures following transurethral resection of the prostate. *Br J Urol*, 1979, 51: 28-31.
19. Ala Opas MY, Aitola PT, Metsola EJ. Evaluation of immediate and late results of transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol*, 1993, 27: 235-239.
20. Lumen N, Oosterlinck W. Challenging non-traumatic posterior urethral strictures treated with urethroplasty: A preliminary report. *Int Braz J Urol*, 2009, 35 (4): 442-449.
21. Lentz HC, Mebust WK, Foret JD. Urethral strictures following transurethral prostatectomy. *J Urol*, 1977, 117: 194-197.
22. Pansadoro V, Emiliozzi P. Iatrogenic prostatic urethral strictures: classification and endoscopic treatment. *Urology*, 1999, 53: 784-789.
23. Steenkamp JW, Heyns CF, De Kock MLS. Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. *J Urol*, 1997, 157: 98-101.
24. Heyns CF, Steenkamp JW, De Kock MLS, Whitaker P. Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful? *J Urol*, 1998, 160: 356-358.
25. Stormont TJ, Suman VJ, Oesterling JE. Newly diagnosed bulbar urethral strictures: etiology and outcome of various treatments. *J Urol*, 1993, 150: 1725.
26. Oosterlinck W. treatment of bulbar urethral strictures: a review, with personal critical remarks. *TheScientificWorldJOURNAL* 2003, 3: 443-454.
27. Pansadoro V, Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term follow-up. *J Urol*, 1996, 156: 73-75.
28. Hebert PW. The treatment of urethral stricture: transurethral injection of triamcinolone. *J Urol*, 1972, 108: 745-747.
29. Hosseini J, Kaviani A, Golshan AR. Clean intermittent catheterization with triamcinolone ointment following internal urethrotomy. *Urol J*, 2008, 265-268.
30. Sciarra A, Salciccia S, Albanesi L, et al. Use of cyclooxygenase-2 inhibitor for prevention of urethral strictures secondary to transurethral resection of the prostate. *Urology*, 2005, 66: 1218-1222.