

- www.**diclemedj**.org ------



Özgün Araştırma / Original Article

# Bronşektazide Klinik Özellikler ve Cerrahi Tedavinin Sonuçları

# Erdoğan Dadaş

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye ORCID: 0000-0001-7018-2274

Geliş: 20.11.2017; Revizyon: 08.03.2018; Kabul Tarihi: 22.03.2018

### Özet

Amaç: Bu çalışma bronşektazili hastaların klinik özelliklerinin belirlenmesi ve cerrahinin sonuçlarının değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Yöntemler: Haziran 2012 - Haziran 2017 tarihleri arasında, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde cerrahi rezeksiyon uygulanan 18 (7 erkek, 11 kadın; ort.yaş 44 yıl; dağılım 14-68 yıl) bronşektazi hastasının tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların takip verilerine telefon veya poliklinik kontrolleri ile ulaşıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, semptomlar, tanı yöntemleri, lezyonun yerleşim yeri, yapılan ameliyat, morbidite, mortalite ve cerrahi tedavinin sonuçları açısından değerlendirildi.

Bulgular: En sık görülen semptom kronik öksürük ve balgam çıkarma idi. Sekiz hastada (%44) sol akciğer tutulumu, 9 hastada (%50) sağ akciğer tutulumu ve 1 hastada (%6) iki taraflı akciğer tutulumu vardı. Bronşektazinin en sık etkilediği alan sol alt lob idi (n=6). On altı olguda (%89) tam rezeksiyon, 2 olguda (%11) tam olmayan rezeksiyon uygulandı. Tüm hastaların cerrahi tedavi sonuçlarına ulaşıldı. Ortalama takip süresi 30 (Dağılım:5-65) ay idi. On yedi hastada (%95) tedavide başarı sağlanırken 1 olgu tedaviden yarar görmedi.

Sonuç: Bronşektazili hastalarda cerrahi tedavi %95 başarı oranı ile iyi bir tedavi seçeneğidir. Hemoptizi gibi hayatı tehdit edici komplikasyonları kontrol altına alır, semptomlarda ve hayat kalitesinde tatmin edici düzelme sağlar.

Anahtar kelimeler: Bronşektazi; cerrahi rezeksiyon; cerrahinin sonuçları

DOI: 10.5798/dicletip.410824

Yazışma Adresi / Correspondence: Erdoğan Dadaş, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye e-mail: erdogandadas@yahoo.com

# Clinic Characteristics and Results of Surgical Treatment in the Bronchiectasis

#### **Abstract**

Objective: This study aims to determine the clinical characteristics of the patients with bronchiectasis and evaluate the outcomes of surgery.

Methods: Medical records of 18 patients (7 males and 11 females; mean age 44 years; range, 14 to 68 years) with bronchiectasis who underwent surgical resection at Our University, Medical Faculty, Thoracic Surgery Department between June 2012 and June 2017 were retrospectively reviewed. Follow-up data of the patients were obtained by the telephone or outpatient control visits. Patients were evaluated according to the age, sex, symptoms, diagnostic methods, localization of lesion, surgery performed, morbidity, mortality and results of surgical treatment.

Results: The most frequent symptoms were chronic cough and sputum. Eight patients (45%) had left lung involvement, 9 patients (50%) had right lung involvement, and 1 patient (5%) had bilateral lung involvement. The most affected region by bronchiectasis was the left lower lobe in 6 patients (33%). Complete resection was applied to 16 patients (89%), while incomplete resection was applied to 2 patients (11%). Follow-up data of all patients were obtained. Mean follow-up period was 30 (Range: 5-65) months. While 17patients (95%) were completely recovered, and in one (5%) treatment failed.

Conclusion: In patients with bronchiectasis, surgical resection is a good treatment option with a success rate 95%. It controls life-threatening complications like hemoptysis, provides satisfactory improvement in symptoms and quality of life.

Keywords: Bronchiectasis; surgical resection; outcomes of surgery.

# **GİRİŞ**

Bronsektazi. solunum yollarındaki çeşitli mikroorganizmaların olarak uygun temizlenememesi ve tekrarlavıcı enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen kronik bronsiyalenflamasyonun neden olduğu kalıcı hava yolu genişlemesidir<sup>1</sup>. Antibiyotik tedavisi, fizvoterapisi solunum (postüral drenai). bronkodilatör mukolitik ve tedavi medikal/konservatif tedavi seçenekleridir. Bununla birlikte, medikal/konservafif tedaviye cevapsız, kistikfibrozis dısı bronsektazili hastalarda uvgun tedavi seceneği cerrahidir<sup>2</sup>. Farklı yayınlarda, cerrahi tedavide mortalite oranları %0-3,4 arasında verilmiştir<sup>3,4</sup>. Cerrahi sonrası uzun dönem sonuçları ile ilgili az bilgi vardır4Bu calısmanın amacı, cerrahi tedavi uygulanan bronsektazi hastaları ile ilgili klinik ve cerrahi özellikler ile cerrahi tedavi sonuçlarımızı paylaşmaktır.

### YÖNTEMLER

Haziran 2012 - Haziran 2017 tarihleri arasında. Üniversitemiz Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde, cerrahi rezeksiyon uygulanan 18 bronsektazi hastasının medikal retrospektif olarak incelendi. Hastalar, acil servis veya göğüs hastalıkları polikliniklerine müracaat etmiş ve göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) ile radyolojik tanıları sağlanarak yönlendirilmiş tarafımıza olgulardan hastaların. oluşmaktaydı. Tüm hastalık öyküleri, fizik muayeneleri, hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri yapıldı. hastalarda akciğer fonksiyon testleri ve akciğer fonksiyonları kısıtlı olan hastalarda akciğer perfüzyon sintigrafisi ile solunum rezervleri belirlendi. Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) değeri 2 litre (lt) ve üzeri olan veya FEV1 değerinin beklenenin %80'i olan ve egzersiz dispnesi olmayan hastalarda ilave bir solunum rezervi değerlendirilmesi yapılmadı (pnömonektomi dahil her türlü rezeksiyona uygun olarak kabul edildi). FEV1 değerinin 1.5lt

ve üzerinde olması ve egzersiz dispnesinin olmaması lobektomi için yeterli kabul edildi. kriterlere uvmavan hastalarda Yukarıdaki tahmini ameliyat sonrası FEV1 değerinin %40 ve üzeri olması lobektomi için veterli kriter idi. Hemoptizisi olan altı hastava kanamanın tarafını ve lokalizasyonunu belirlemek için ayrıca bronkoskopi uygulandı. Pürülan balgam çıkaran hastalara 10 gün süre ile antibiyotik mukolitikaian. bronkodilatatör. antienflamatuvar ve fizik tedavi uygulandı. Medikal/konservatif tedavive rağmen vılda en az bes kez antibiyotik kullanmayı gerektiren akciğer enfeksiyonu geçirme, medikal tedaviye vanıtsız kronik öksürük ve balgam cıkarma. harap olmuş lob cerrahi hemoptizi ve endikasyonları olusturmakta Yeterli idi. pulmoner ve kardiyak rezervin olması ve tutulum cerrahive uygunluk kriterlerimiz idi. Tüm hastalarda çift lümenli endotrakeal entübasyon tüpü kullanıldı.

Hastalarda arka-yan torakotomi uygulandı. Bronşların aşırı diseksiyonundan kaçınıldı ve pnömonektomi vapılan hastalarda güdükleri interkostal kas flebi ile desteklendi. Ameliyat sonrası 30 gün içerisinde ortaya çıkmış ise ameliyat sonrası komplikasyon veya mortalite olarak değerlendirildi. Hastaların tanıları patolojik olarak doğrulandı. Cerrahi tedavinin sonucları için hastalara telefon veva poliklinik kontrolleri ile ulaşıldı. Hastalara uygulanan rezeksiyonun tam olup olmadığını değerlendirmek için kontrol göğüs BT veya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YCBT) çekildi (Şekil1, Şekil 2). Hastalar çalışma ile ilgili olarak bilgilendirildi. Tüm hastalar yaş, cinsiyet, yandaş hastalıklar, semptomlar, sigara övküsü, tanı vöntemleri, hastalığın yerleşim yeri, yapılan ameliyat, morbidite, mortalite ve cerrahi tedavinin sonuçlar açısından değerlendirildi. Cerrahi tedavinin sonuclarını değerlendirmede, hasta memnuniyeti temel kriter olarak alındı. Semptomların tamamen veya büyük oranda kaybolması tedavide başarı, semptomların devam etmesi ise başarısızlık olarak değerlendirildi.

### **BULGULAR**

Olgularda ortalama yaş:44 ( Dağılım: 14-68), kadın/erkek oranı 11/7 idi. Kronik öksürük ve balgam çıkarma en sık görülen semptomu oluşturuyordu. Yedi olguda yandaş hastalık, 2 olguda sigara öyküsü mevcuttu. Bir olgu henüz çocukluk çağında iken 2 olgu erişkin yaşta müracaat etmekle birlikte çocukluk çağından beri şikayetlerinin devam ettiğini ifade ettiler. Olguların hiçbirinde kistikfibrozis veya başka bir doğumsal hava yolu anomalisi, immun yetmezlik ve silierdiskinezi mevcut değildi. Tüm olgularda postenfeksiyöz etyolojinin rol oynadığı düşünülmektedir. Göğüs BT en sık kullanılan tanısal araçtı ( Tablo 1).

Sol alt lob en çok etkilenen akciğer bölgesini oluşturmaktaydı ( Tablo 2). On altı hastada (%89) tam rezeksiyon, 2 hastada (%11) tam olmayan rezeksiyon uygulandı. En sık sol alt lobektomi yapıldı (Tablo 3). Hiçbir olguda mortalite gözlenmezken,%20 (n=4) oranında postoperatif morbidite gelişti. İki olguda ekspansiyon kusuru, bir olguda uzamış hava kaçağı ve ekspansiyon kusuru bir olguda ise atelektazi gözlendi. Ortalama takip süresi 30 (Dağılım:5- 65) ay idi. En çok olgu (n=5) 2016 yılında, en az olgu (n=1) 2014 yılında opere edildi (Tablo4). Olguların takibi sonucu cerrahi tedavi başarı oranı %95 (n=17) olarak saptandı.

Tablo 1: Hastaların Klinik Özellikleri

Değişkenler	Hasta Sayısı	%
Cinsiyet		
Kadın	11	60
Erkek	7	40
Semptomlar		
Öksürük ve balgam çıkarma	9	50
Hemoptizi	6	33
Kronik kuru öksürük	1	5,5
Nefes darlığı	1	5,5
Sık akciğer enfeksiyonu geçirme	1	5,5
Sigara Öyküsü (Ortalama:17 paket/yıl)	2	11
Yandaş Hastalıklar		
KAH	1	5,5
HT	1	5,5
KOAH+DM	1	5,5
Trakeal Bronkus	1	5,5
MS	1	5,5
Ampiyem	1	5,5
Teşhis Yöntemi		•
Göğüs BT	12	66
Göğüs BT+ Bronkoskopi	6	34

KAH: Koroner Arter Hastalığı, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus, MS: Multiple Skleroz

Tablo 2: Hastalığın Yerleşim Yeri

Hastalık Lokalizasyonu	Hasta Sayısı	%	
Sol alt lob ve Lingula	3	16	
Sol alt lob	3	16	
Sağ alt lob	2	11	
Sağ üst lob	2	11	
Sağ üst ve orta lob	2	11	
Sağ alt ve orta lob	2	11	
Bilateral alt lob	1	5,5	
Sağ akciğerde yaygın	1	5,5	
Sol akciğerde yaygın	1	5,5	
Lingula	1	5,5	

Tablo 3: Uygulanan Akciğer Rezeksiyonları

Rezeksiyon Tipi	Hasta Sayısı	%
Sol alt lobektomi	4	22
Sol alt lobektomi ve lingulektomi	2	11
Sağ alt lobektomi	2	11
Sol alt lobektomi ve LWR	1	5,5
Sağ üst lobektomi	1	5,5
Sağ pnömonektomi	1	5,5
Sol pnömonektomi	1	5,5
Sağ üst apikal segmentektomi	1	5,5
Lingulektomi	1	5,5
Sağ üst bilobektomi	1	5,5
Sağ alt bilobektomi	1	5,5
Orta lobektomi ve üst lob posteriyor SWR	1	5,5
Orta lobektomi ve alt lob anterobazal SWR	1	5,5

LWR: Lingulaya Wedge Rezeksiyon, SWR: Segment Wedge Rezeksiyon

Tablo 4: Olguların Yıllara Göre Dağılımı

Yıllar Olgu Sayısı	
2012	3
2013	4
2014	1
2015	2
2016	5
2017	3
Toplam	18

## **TARTIŞMA**

Cocuklarda. akciğer enfeksivonlarının tedavisindeki iyileşmeler bronşektazi insidansını ve buna bağlı olarak cerrahi tedaviye olan gereksinimi azaltmıştır. Ancak bu durum gelismekte olan ülkelerde halen bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir<sup>5</sup>. Gelişmekte olan ülkelerde, bronşektazinin en yaygın nedeni pulmoner enfeksiyonların vetersiz tedavisidir. Ancak akciğer tuberkülozu ve tedavi edilmemis yabancı cisim gibi diğer nedenlerin de göz önünde tutulması gerekir<sup>6</sup>. Bagheri ve ark.7, İran'da cerrahi tedavi uyguladıkları 277 hastadan (çocuk ve erişkin) oluşan çalışmalarında bronşektazinin en yaygın nedeninin (%77,6) akciğer enfeksiyonlarının yetersiz tedavisi olduğunu bildirmişlerdir. En yaygın hasta yakınması ise yaşam kalitesini bozan ve depresyona yol açan balgamlı öksürüktür<sup>8</sup>. Nitekim bizim calısmamızda, postinfeksiyöz etyoloji tek etyolojik nedeni, kronik öksürük ve balgam cıkarma ise en önde gelen cerrahi endikasyonu oluşturmaktaydı.

Bilgisavarlı tomografinin yaygın olarak kullanımından önce, bronşektazi tanısında en yaygın kullanılan yöntemler direkt grafi ve bronkografi idi. Ancak günümüzde, görüntülemenin yüksek kalitesinden dolayı bronkografi kullanılmamaktadır. Gelişmiş BT görüntüleme, cerrahlara iyi anatomik detaylar sağlayarak, cerrahi planlamayı daha yapmalarını mümkün kılar ve genellikle bronkografive gerek kalmaz<sup>9</sup>. Manvetik rezonans görüntüleme bronsektazi tanı ve takibinde radyasyonsuz görüntüleme yöntemi olma avantajina sahip olmakla birlikte YCBT doğrulanmasında tanının altın standart vöntemdir<sup>10</sup>. Bizim calısmamızda tüm hastalarda, YÇBT' ye gerek kalmadan, BT cerrahi planlama için gerekli verileri sağladı. Göğüs cerahisindeki klinik ilerlemelere rağmen, bronsektazide optimal tedavi tartısmalıdır<sup>6,11</sup>. Medikal tedavi vetersiz kaldığı zaman, hastalıkları kliniklerince. göğüs bronsektazi hastaları, semptomlarda düzelme beklentisi ile bir göğüs cerrahi kliniğine vönlendirilir<sup>12</sup>. Bizim hastalarımızın önemli bir kısmı sürekli veva tekrarlavan yakınmaları nedeni göğüs hastalıkları kliniklerince yatırılarak takip edilen ve semptomlarında kısmen veya tamamen düzelme beklentisi ile cerrahiye yönlendirilen veya acile hemoptizi sikayetleri ile müracaat eden hastalardan olusmakta idi.



**Şekil 1.**Linguler segmentteki bronşektazik tutulumu gösteren tomografi kesiti



**Şekil 2.** Aynı olgunun operasyon (lingulektomi) sonrası tomografi kesiti

Bronşektazi cerrahisinde amaç, yaşam kalitesini vükseltmek ve akciğer apsesi, hemoptizi ampiyem ve ciddi gibi komplikasyonlardan korumaktır. Ayrıca, progressif bir hastalık olan bronsektazide, hastalık bölgesel iken etkilenmiş parankim segmentlerinin rezeke edilerek sağlam gerekir<sup>2,7,11</sup>parankimin korunması <sup>13</sup>.Bronsektazide, tam ve akciğer fonksiyonlarını mümkün olduğu kadar çok koruyan anatomik rezeksiyonlar yapılmalıdır. Bu amaçla her tip rezeksiyon mümkündür. Yeterli akciğer fonksiyonları için en az iki lob veva altısegment korunmalıdır<sup>9,14,15</sup>. Silindirik olmayan hastalık, kültürü balgam kanıtlanmıs psödomonas enfeksiyonu lokalize olmayan hastalık bronşektazinin cerrahi tedavisi icin göreceli kontrendikasyonları oluşturmaktadır<sup>10</sup>. Multisegmental ve iki taraflı tutulumda cerrahi tartışmalıdır. Ancak medikal tedavinin yetersiz

kaldığı veya hemoptizi gibi yaşamı tehdit eden durumlarda palyatif cerrahi göz önünde bulundurulmalıdır<sup>16</sup>. Serimizde tam olmayan cerrahi uygulanan 2 hastadan bir tanesinde bilateral alt lob tutulumu olmasına rağmen hemoptizi tarafı olması nedeniyle sol alt lobektomi, diğer hastada ise sağ üst ve orta lobda tutulum olmasına rağmen solunum rezervinin kısıtlı olması nedeni ile orta lobektomi ve üst lob posteriyor segment wedge rezeksiyonu uygulanmıştır.

Prieto ve ark.13 çalışmalarında, %89 oranında tam rezeksiyon uvguladıkları hasta grubunda hastaların %74'ü asemptomatik hale gelir iken, %25'inde klinik düzelme sağlamış, %1'inde ise klinik başarısızlık elde etmişlerdir. Söz konusu calismada %11 tam olmayan rezeksiyon uygulanmış ve bu gruptaki hastalar için, asemptomatik hasta, semptomlarında düzelme olan hasta ve düzelme olmayan hasta oranları sırası ile %9, %64 ve %27 olarak belirtilmistir. Yine Ötgün ve ark.11, çalışmalarında %24 tam olmayan rezeksiyon uygulamışlardır. konusu çalışmada tam olmayan rezeksiyon grubundaki hastaların %15'inde semptomlar kavbolur %61'inde tamamen iken. semptomlarda düzelme sağlamış, %23'ünde ise semptomların aynı kaldığı belirtilmiştir. Calısmamızda, olmavan rezeksivon tam uygulanan 2 (%11) hastadan bir hastada tam klinik düzelme sağlanırken diğer hastanın şikayetlerinin uzun dönemde tekrar ortaya cıktığı görüldü.

Tüm hastalarımızda, ameliyat sonrası bronşiyal fistül gelisimini önlemek icin asırı diseksiyondan kaçınıldı ve pnömonektomi uygulanan 2 olguda bronşiyal güdük canlı bir doku (interkostal kas flebi) ile desteklendi. Hiçbir olgumuzda bronsiyal fistül gözlenmedi. ark.13 119 hastadan Prieto ve çalışmalarında canlı doku ile bronş güdüğünü desteklemiş ve bir olguda (%0,8) fistül sorunu ile karşılaşmışlardır. Kutlay ve ark.nın6 çalışmasında ise destek kullanılmamış ve bir olguda (%0,6) fistül gelişmiştir. Çalışmamızda

mortalite gözlenmedi. Morbidite oranımız Şahin ve ark.nın<sup>17</sup> çalışması ile uyumlu iken (%20), başarı oranımız ise Kutlay ve ark.nın<sup>6</sup> sonuçları (%96),ile uyumlu idi. Son dönemde yapılan bir meta-analiz çalışmasında erişkin grupta cerrahiye bağlı mortalitenin çocuk yaş grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış ve araştırmacılar erişkin grupta diabet ve kalp hastalığı gibi yandaş hastalıkların bundan sorumlu olduğu sonucuna varmışlardır<sup>18</sup>.

Sonuç olarak, bronşektazinin cerrahi tedavisi %95 gibi yüksek başarı ve kabul edilebilir mortalite- morbidite oranları ile etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Hemoptizi gibi hayatı tehdit edici komplikasyonları kontrol altına alır ve hasta memnuniyeti açısından tatmin edici sonuçlar sağlar.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

### **KAYNAKLAR**

- 1. Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. Curr Opin Pulm Med. 2008; 14:595-9.
- 2. Subotic DR. Indications and results of resection surgical approach in localized type of bronchiectasis. Acta Chir Lugosl. 2008; 55:75-9.
- 3. Balci AE, Balci TA, Eren S, et al. Bronşektazide operasyonun rolü: Cerrahi ve medikal tedavinin karşılaştırması. Turk Gogus Kalp Dama. 2002; 10:95-101.
- 4. Giovannetti R, Alifano M, Stefani A, et al. Surgical treatment of bronchiectasis: early and long-term results. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2008; 7:609-12.
- 5. Ashour M, Al-Kattan K, Rafay MA, et al. Current surgical therapy for bronchiectasis. World J Surg. 1999; 23:1096-104.

- 6. Kutlay H, Cangir AK, Enön S, et al. Surgical treatment in bronchiectasis: analysis of 166 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 21:634-7.
- 7. Bagheri R, Haghi SZ, Fattahi Masoum SH, et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis of 277 patients. Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 58:291-4.
- 8. Hodder RV, Cameron R, Todd TRJ. Thoracic Surgery: Bacterial infections, 2 nd edn. New York: Churchill Livingstone, 1995: 43-70.
- 9. Sırmalı M, Karasu S, Türüt H, et al. Surgical management of bronchiectasis in childhood. Eur J Cardiothorac Surg. 2007; 31:120-3.
- 10. Gallucci M, di Palmo E, Berteli L, et al. A pediatric disease to keep in mind: diagnostic tools and management of bronchiectasis in pediatric age. Ital J pediatr. 2017; 43:117. [Open access]
- 11. Ötgün I, Karnak I, Tanyel FC, et al. Surgical treatment of bronchiectasis in children. J Pediatr Surg. 2004; 39:1532-6.
- 12. Yüncü G, Ceylan KC, Sevinc S, et al. Functional results of surgical treatment of bronchiectasis in a developing country. Arch Bronconeumol. 2006; 42:183-8.
- Prieto D, Bernardo J, Matos MJ, et al. Surgery for bronchiectasis. Eur J Cardiothorac Surg. 2001; 20:19-23
- 14. Balkanlı K, Genç O, Dakak M, et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis and short-term results in 238 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2003; 24:699-702.
- 15. Neves PC, Guerra M, Ponce P, et al. Noncystic fibrosis bronchiectasis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011; 13:619-25.
- 16. Fujimoto T, Hillejan L, Stamatis G. Current strategy for surgical management of bronchiectasis. Ann Thorac Surg. 2001; 72:1711-5.
- 17. Şahin A, Meteroğlu F, Kelekçi S, et al. Surgical Outcome of Bronchiectasis in Children: Long Term Results of 60 Cases. Klin Padiatr. 2014; 226: 233–7.
- 18. Fan LC, Liang S, Lu HW, et al. Efficiency and safety of surgical intervention to patients with Non- Cystic Fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. Sci Rep. 2015; 5:17382. [Open access]