

**Klinik Araştırma****Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat İğne Biopsisi Yapılan Hastalarda Enfeksiyöz Komplikasyonlar: Bir Retrospektif Vaka Kontrol****Infectious Complications of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Needle Biopsy:  
A Retrospective Case-Control Study****Fatih Uruç<sup>1</sup>, Çağlar Yıldırım<sup>1</sup>, Bekir Aras<sup>2</sup>, Mithat Kıvrak<sup>3</sup>, Aytaç Şahin<sup>1</sup>  
Serkan Akan<sup>1</sup>, Özgür Haki Yüksel<sup>1</sup>, Ahmet Ürkmez<sup>1</sup>**

1. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ataşehir, İstanbul
2. Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği, Kütahya
3. Sağlık Bakanlığı Muş Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Muş

**ÖZET**

Prostat kanseri (PK) tanısında transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan prostat iğne biopsisi (TRUS-PB), standart bir yöntem olarak kullanılmaktadır. TRUS-PB'nin ateş, üriner sistem enfeksiyonu ve sepsis gibi ciddi komplikasyonları vardır. Kinolonların kullanıma girmesi ile birlikte prostat biopsisi sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar azalmıştır. Sık ve yanlış antibiyotik kullanımının artması ile günümüzde kinolonlara dirençli suşların neden olduğu enfeksiyon hastalıkları önemli hale gelmiştir. Bu retrospektif çalışmada 2013-2015 yılları arasında TRUS-PB yapılan 685 hasta ve biyopsi sonrasında enfeksiyöz komplikasyonlar nedeni ile yatış gereken 16 hastanın verileri literatür eşliğinde incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** prostat; transrektal biyopsi; enfeksiyon

**ABSTRACT**

Transrectal ultrasonography-guided prostate needle biopsy (TRUS-PB) is used as a standard procedure for the diagnosis of prostate cancer. TRUS-PB has serious complications, such as fever, urinary tract infections and sepsis. With the introduction of quinolones, the infectious complications after the prostate biopsy have decreased. Frequent and incorrect use of antibiotics has become an important problem for quinolone resistant infections. In this retrospective study we aimed to investigate data's of 685 patients underwent TRUS-PB and 16 patients required hospitalisation after biopsy due to infectious complications between 2013-2015 under the light of literature.

**Keywords:** prostate; transrectal biopsy; infection

**GİRİŞ**

PK, erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde 2. sırada yer almaktadır (1). Dijital rektal muayene bulgusu olan ve serum PSA yüksekliği saptanan hastalarda klinik PK şüphesinden bahsedilir. PK tanısında TRUS-PB, standart bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Yatış gerektirmeden güvenle yapılabilen ve hastalar tarafından kolay tolere edilebilir bir işlem olmasının yanında TRUS-PB'nin hematurisi, rektal kanama, akut üriner retansiyon, prostatit, üriner sistem enfeksiyonu ve sepsis gibi ciddi komplikasyonları da olabilir (2). Biyopsi sonrasında ateşin eşlik ettiği üriner sistem enfeksiyonu ise en sık izlenen komplikasyondur. Kinolonlar, biyoyararlanımları yüksek, geniş spektrumlu ve prostatik dokuda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilen antimikrobiyal ajanlardır. Literatürde kinolonların kullanıma girmesi ile birlikte prostat biopsisi sonrası enfeksiyöz komplikasyonların azaldığını bildiren çok sayıda çalışma vardır (3). Randomize kontrollü çalışmalar biyopsi sonrası sepsis gelişiminin de azaldığını göstermektedir (4). Diğer taraftan sık ve yanlış antibiyotik kullanımının artması ile günümüzde çok sayıda antimikrobiyal ajana olduğu gibi kinolonlara da direnç önemli hale gelmiştir. Biz de bu çalışmamızda 2013-2015 yılları arasında, kliniğimizde yapılmış olan toplamda 685 TRUS-PB olgusunda meydana gelen enfeksiyöz komplikasyonları retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

**MATERYAL - METOD**

Çalışmamıza 2013-2015 tarihleri arasında serum PSA yüksekliği nedeniyle TRUS-PB yapılan 685 hasta dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Standart prosedür olarak hastaların hepsine işlemden 2 saat önce 135 cc rectal lavman ve 1 saat önce 1 gr siprofloksasin peroral uygulandı. Rektal yoldan uygulanan lidokainli jel ile lokal anestezi sağlanan bütün hastalardan 18 gauge 25 cm trocar iğne ile 12 kadran prostat biopsisi alındı.

**İletişim Bilgileri:****Sorumlu Yazar:** Fatih URUÇ**Adres:** İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hast.

C Blok Kat:3 Üroloji Kliniği, Ataşehir, İstanbul

**Tel:** +90 (505) 482 83 28**E-posta:** fatihuruc@gmail.com**Makale Geliş:** 04.01.2016**Makale Kabul:** 26.02.2016

İşlem sonrası hastalar olası enfeksiyon belirtilerinde hastaneye tekrar başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirildi. Hastaların hepsi biyopsi sonrası 3 gün boyunca 2X500 mg siprofloksasin tablet peroral devam edildi. İşlem sonrası 30 gün içerisinde hastaneye tekrar başvuran ve enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle interne edilen hastaların bilgileri incelendi. Olguların yaş, serum PSA düzeyi, diabet varlığı, tam kan sayımları, serum CRP düzeyi, idrar ve kan kültür antibiyogramı sonuçları incelendi. Kayıtlardan fizik muayene bulguları, klinik tanıları, biyopsi sonrası hastaneye başvuru saatleri kaydedildi.

## SONUÇLAR

TRUS-PB yapılan 685 hastanın yaşları 56 ile 75 arasında değişmekte olup, ortalaması  $66.05 \pm 5.48$  yıldır. Hastaların serum PSA düzeyi ortalaması  $7.45 \pm 3.64$  idi. İşlem sonrası toplam 16 hastada enfeksiyon kliniği izlendi ve bu hastalar yatırılarak tedavi edildi. Bu 16 hastanın işlem sonrası hastaneye ortalama başvuru zamanları  $34 \pm 4.2$  saattir. Başvuru anında serum CRP düzeyi ortalaması  $8.39 \pm 3.39$ ; beyaz küre sayısı ortalaması  $19000 \pm 1200$ ; PLT ortalaması  $162000 \pm 21000$  idi. Yatırılarak tedavi edilen 8 hastanın bilinen diabetes mellitus hastalığı vardı. Hiçbir hastanın kan kültüründe mikroorganizma üremesi saptanmadı. 12 hastanın idrar kültüründe E.coli, ikisinde Enterococcus fecalis ve ikisinde de Klebsiella pneumoniae üredi. İdrar kültüründe ürediği görülen bu mikroorganizmaların 12 tanesi siprofloksasin dirençli iken seftriakson ve ertapenem duyarlı idi. Geriye kalan 4 kültürde üreyen mikroorganizmalar ise siprofloksasine duyarlıydı. Hastalar hastanede ortalama  $4 \pm 1$  gün yatarak tedavi edilmişti. Tüm hastaların tedavisinde seftriakson 2X1 gr intravenöz kullanıldı. Hiçbir hastada enfeksiyon nedeni ölüm görülmedi.

## TARTIŞMA

Güncel üroloji pratiğinde TRUS-PB öncesi uygulanan antibiyotik profilaksisinin işlem sonrası gelişen enfeksiyöz komplikasyonların azaltılmasında önemli rolü olduğu bilinen bir gerçektir (5). Ancak bu komplikasyonların hala % 0,6 - 5,7 oranında sepsis gelişimine neden olduğu ve giderek bu oranın arttığı da bilinmektedir (6, 7). Biyopsi sonrası gelişen enfeksiyonun patofizyolojisinde, biyopsi iğnesi ile mikroorganizmaların transrektal geçişi suçlanmaktadır. Bu transrektal geçiş ile rektal mukozada bulunan bakterilerin direkt olarak prostat dokusuna, kan dolaşımına ve üriner sisteme geçtiğinden söz edilir (8). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızdaki hastaların idrar

kültürlerinde de %75 oranında ürediği görülen, rektal flora elemanı olan E.Coli, baskın mikroorganizma idi (9, 10).

TRUS-PB sonrası enfeksiyon kliniğinin oluşmasındaki risk faktörleri uygulanan prosedürle veya hasta ile ilişkili nedenler olarak sınıflandırılabilir. İşlem öncesi uygulanan rektal lavman ve biyopside alınan core sayısı prosedürel farklılıklar oluşturabilir (6, 9). Ghafoori ve arkadaşlarının bir çalışmasında rektumun povidoniodin ile temizlenmesinin ve tek kullanımlık biyopsi iğnelerinin kullanılmasının, biyopsi sonrası enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı belirtilmiştir (11). Biopsi öncesi rektal lavman kullanımıyla ilgili ise literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (12). Ancak hastaların mevcut komorbiditeleri ile enfeksiyon gelişimi arasında bir ilişki olmasına rağmen uygulanan prosedürlerin farklılığı ile enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (13, 14). Carignan ve arkadaşları TRUS-PB sonrası kinolon dirençli enfeksiyon gelişen hastalarını bildirdikleri çalışmalarında, hastada diabet ve kronik obstruktif akciğer hastalığı varlığının sepsis gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini iddia etmişlerdir (9). Kehinde ve arkadaşları diabet, akut prostatit, kronik böbrek hastalığı olan veya yüksek doz steroid alan hastalarda TRUS-PB sonrası septisemi gelişme riskinin normal popülasyondan anlamlı derecede yüksek olduğunu ( $p < 0.001$ ) bildirmişlerdir (15). Loeb ve arkadaşları da benzer şekilde TRUS PB sonrası ateş kliniği gelişiminde hastada diabet varlığının rolü olduğunu ifade etmektedirler (10). TRUS PB için hazırlanan hastanın işlem öncesinde kan şekeri regulasyonunun enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı söylenebilir. Diabet nedeniyle bozulmuş doku perfüzyonu ve dokulardaki yüksek glukoz oranları enfeksiyona yatkınlık oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki olguların işlem prosedürleri açısından birbirleri ile farkları yoktu. Hepsine distal gastrointestinal sistem temizliği 135 cc rektal lavman ile yapıldı. Profilaktik antibiyotikleri ve dozları ile işlem sonrası antibiyotik kullanım doz ve süreleri de aynı idi. Yalnızca işlem sonrası enfeksiyon kliniği gelişen hastaların yarısının bilinen diabet tanısının olması literatürle uyumlu ve dikkat çekici idi.

Günümüzde TRUS-PB öncesi profilaksinin tipi, dozajı ve süresi üzerine bir konsensusa varılmış değildir (16). Biopsi öncesinde hedefe yönelik kullanılan antibiyotiklerin başarısı ise umut vericidir (17). Zani ve arkadaşları tek doz antibiyotik ile çoklu dozda kullanılan antibiyotik rejimlerinin bakteriüri üzerine benzer etkileri olduğunu bildirmişlerdir (18). Ayrıca aynı çalışmada çoklu dozda antibiyotik kullanımı ile

daha düşük oranlarda ateş, üriner sistem enfeksiyonu, sepsis ve yatarak tedavi gerekliliği olduğu bildirilmiştir. Bu güne kadar oral veya parenteral tedavilerin her ikisinin de içinde bulunduğu çok sayıda profilaksi rejimi denenmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı TRUS-PB'den 30-60 dk öncesinde başlanan ve işlem sonrası 2-3 gün boyunca devam edilen peroral kinolon rejimidir. Profilaktik antibiyotik tedavisi altında dahi %0,1 -0,5 oranında izlenen bakteriyemi ve sepsis oranları ise halen önemli bir sorundur (19). Briffaux ve arkadaşları 139 hastaya TRUS-PB den 2 saat önce siprofloksasin 500 mg tableten 2 adet uygulamış, diğer bir grupta da 149 hastaya aynı dozda siprofloksasini 3 gün boyunca uygulamışlardır. Her iki gruptan 6 hastada asemptomatik bakteriüri ve 1 hastada prostatit geliştiğini bildirmişlerdir (20). Shigemura ve arkadaşları toplamda 236 hasta ile yaptıkları randomize çalışmalarında profilaksi olarak birinci gruptaki 124 hastaya 600 mg levofloksasin ve ikinci gruptaki 112 hastaya 3 gün boyunca 300 mg levofloksain uygulamışlardır. Sonucunda ise her iki grup arasında febril komplikasyonların gelişimi açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (21). Görüldüğü üzere profilaksi konusunda literatürde birbirinden farklı çok sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamızda da hastaların hepsine işlemden 1 saat önce peroral uygulanan 1 gr siprofloksasin tedavisine işlemden 3 gün sonrasına kadar devam edilmiştir.

Endojen olarak barsak mukozasında bulunan, antimikrobiyal dirençli bakterilerin varlığı enfeksiyöz komplikasyonlar açısından önemli bir risk faktörüdür (22, 17). Steensels ve arkadaşlarının bir çalışmada biyopsi sonrası enfeksiyöz komplikasyonların gelişiminde endojen kinolon resistan bakterilerin rolü olduğundan bahsedilmiştir (23). Günümüzde çok sayıda ve gereksiz antibiyotik kullanımı, TRUS-PB sonrası endojen antimikrobiyal dirençli bakterilerin bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır (24, 25). TRUS-PB sonrası bu kinolon dirençli suşların fekal geçişi yüksek oranlara ulaşır (22, 26). Yakın zamanlı bir çalışmada TRUS-PB sonrası kinolon dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyon hastalığı oranları 2002-2009 arasında %0,52 iken 2011'de %2,15 oranında olduğu bildirilmiştir (27). Kinolonların geniş antibakteriyel spektrumları ve prostat bezi üzerindeki yüksek biyoyararlanımları sayesinde kullanım alanları çok geniştir. Ancak yaygın kullanım, dirençli patojenlerin ortaya çıkması ile de ilişkilidir (28, 29). Kinolon rezistan E.coli suşlarının neden olduğu üriner sistem enfeksiyonu oranları değişik çalışmalarda %10 ile %20 arasında bildirilmektedir (30). Kim ve arkadaşları

profilaktik antibiyotik seçimi öncesi TRUS-PB planlanan hastalardan rektal sürüntü örneği yaptıkları çalışmalarında %16,8 oranında kinolon dirençli suş saptamışlardır (31). Duplessis ve arkadaşları da TRUS-PB öncesi yapılan hedefe yönelik profilaktik antibiyoterapi ile enfeksiyöz komplikasyonların yüksek oranda azaltılabildiğini bildirmişlerdir (32). Kinolon direnci olan olgularda antibiyotik tedavisi rejiminde en çok kullanılan, prostatik dokuya geçişi yüksek ve yarılanma ömrü uzun olan seftriakson olmaktadır (33). Bizim çalışmamızda da yatarak tedavi edilen ve idrar kültürlerinde kinolon dirençli E.Coli üremesi olan hastalar parenteral seftriakson 2X1 gr ile tedavi edilmiştir.

## SONUÇ

TRUS-PB sonrası kinolonlara dirençli suşların sebep olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında artış görülmektedir. Bu komplikasyonlardan bazıları ölüme dahi neden olabilecek derecede ciddidir. Biz, güncel üroloji pratiğindeki yeri büyük olan bu konuda yeni profikası ve tedavi seçeneklerinin ve algoritmalarının geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*.2003; 21: 1232-1237.
2. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2011;186:1830-1834.
3. Wolf JS, Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ, et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol*. 2008;179:1379-1390.
4. Sabbagh R, McCormack M, Peloquin F, Faucher R, Perreault JP, Perrotte P, et al. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol*. 2004;11:2216-2219.
5. Puig J, Darnell A, Bermudez P, Malet A, Serrate G, Bare M, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? *EurRadiol*. 2006;16:939-943.
6. Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, Jianbo L, Fareed K, Jones JS. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. *Urol*. 2011;77:910-914.
7. Pace G, Carmignani L, Marengi C, Mombelli G, Bozzini G. Cephalosporinsperiprostatic injection: are really effective on infections following prostate biopsy? *IntUrolNephrol*. 2012;44:1065-1070.
8. Liss MA, Chang A, Santos R, Nakama-Peebles A, Peterson EM, Osann K, et al. Prevalence and significance of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* in patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy. *J Urol*. 2011;185:1283-1288.



9. Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pepin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol.* 2012;62:453–459.
10. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol.* 2012;61:1110–1114.
11. Ghafouri M, Shakiba M, Seifmanesh H, Hoseini K. Decrease in infection rate following use of povidone-iodine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: A double blind randomized clinical trial. *Iran J Radiol.* 2012;9:67–70.
12. Kam SC, Choi SM, Yoon S, Choi JH, Lee SH, Hwa JS, et al. Complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Impact of prebiopsy enema. *Korean J Urol.* 2014;55:732–736.
13. Ehdaie B, Vertosick E, Spaliviero M, Giallo-Uvino A, Taur Y, O'Sullivan M, et al. The impact of repeat biopsies on infectious complications in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol.* 2014;191:660–664.
14. Pinkhasov GI, Lin YK, Palmerola R, Smith P, Mahon F, Kaag MG, et al. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits - experience from 1000 consecutive cases. *BJU Int.* 2012;110:369–374.
15. Kehinde EO, Al-Maghrebi M, Sheikh M, Anim JT. Combined ciprofloxacin and amikacin prophylaxis in the prevention of septicemia after transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. *J Urol.* 2013;189:911–915.
16. Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE Jr. Efficacy of one dose fluoroquinolone before prostate biopsy. *Urology.* 1998;52:641–643.
17. Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB, Scheetz MH, Cashy JP, Bowen D, et al. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. *J Urol.* 2012;187:1275–1279.
18. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N., Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;5:CD006576.
19. Ramey JR, Halpern EJ, Gomella LG. Ultrasonography and biopsy of the prostate. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology.* 9th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2007; pp. 2883–2895.
20. Briffaux R, Coloby P, Bruyere F, Ouaki F, Pires C, Doré B, et al. One preoperative dose randomized against 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU Int.* 2009;103:1069–1073.
21. Shigemura K, Tanaka K, Yasuda M, Ishihara S, Muratani T, Deguchi T, et al. Efficacy of 1-day prophylaxis medication with fluoroquinolone for prostate biopsy. *World J Urol.* 2005;23:356–360.
22. Batura D, Rao GG, Nielsen PB. Prevalence of antimicrobial resistance in intestinal flora of patients undergoing prostatic biopsy: implications for prophylaxis and treatment of infections after biopsy. *BJU Int.* 2010;106:1017–1020.
23. Steensels D, Slabbaert K, De Wever L, Vermeersch P, Van Poppel H, Verhaegen J. Fluoroquinolone-resistant *E. coli* in intestinal flora of patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy—should we reassess our practices for antibiotic prophylaxis? *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:575–581.
24. Abughosh Z, Margolick J, Goldenberg SL, Taylor SA, Afshar K, Bell R, et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2013;189:1326–1331.
25. Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, Challacombe B, Pilcher J, Kirby R. Infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: increased relative risks after recent international travel or antibiotic use. *BJU Int.* 2012;109:1781–1785.
26. Schaeffer AJ. The impact of collateral damage on urological care. *J Urol.* 2012;187:1527–1528.
27. Batura D, Gopal Rao G. The national burden of infections after prostate biopsy in England and Wales: a wake-up call for better prevention. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:247–249.
28. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Antimicrobial resistance trends of *Escherichia coli* bloodstream isolates: a population-based study, 1998–2007. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:169–174.
29. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy: are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol.* 2008;179:952–955.
30. Kahlmeter G. ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:69–76.
31. Kim JB, Jung SI, Hwang EC, Kwon DD. Prevalence of antibiotic-resistant bacteria on rectal swabs and factors affecting resistance to antibiotics in patients undergoing prostate biopsy. *Korean J Urol.* 2014;55:201–206.
32. Duplessis CA, Bavaro M, Simons MP, Marguet C, Santomauro M, Auge B, et al. Rectal cultures before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy reduce post-prostatic biopsy infection rates. *Urology.* 2012;79:556–561.
33. Adam D, Naber KG. Concentrations of ceftriaxone in prostate adenoma tissue. *Chemotherapy.* 1984;30:1–6.