

SOLİTER REKTAL ÜLSER SENDROMU: GİZLENEN ETYOLOJİ, BASİT TEDAVİ

SOLITARY RECTAL ULCER SYNDROME: CONFIDENTIAL ETIOLOGY, SIMPLE TREATMENT

Bilge BAŞ¹ Erkan OYMACI²

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Antalya

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Cer., İzmir

Anahtar Sözcükler: Pelvik taban hastalığı, rektoskopi, soliter rektal ülser

Keywords: Pelvic floor disorders, rectoscopy, solitary rectal ulcer

Yazının alınma tarihi: 09.12.2018

Kabul tarihi: 10.01.2019

Online basım: 29.07.2019

ÖZ

Giriş: Soliter rektal ülser sendromu (SRÜS) pelvik taban hastalığına bağlı geliştiği düşünülen nadir bir patolojidir. Ayrıca hastaların birçoğunda parmakla rektal ampulla boşaltımı mevcuttur. Çalışmadaki amaç medikal ve cerrahi tedavi uygulamaksızın, öncelikli olarak yaşam tarzı değişiklikleri ve pelvik taban kaslarını güçlendirecek egzersizlerle birlikte hastalığı düzeltmeyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: 2014-2017 yılları arasında; klinik özellikler, rektosigmoidoskopi bulguları, histopatolojik bakı, defekografi, dinamik manyetik rezonans görüntüleme ve anorektal manometri gibi yöntemlerle SRÜS tanısı konmuş 29 olgumuzun verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Uygun hastalara medikal tedavi verilmemiş sadece özel beslenme, makat ve pelvik taban egzersizlerini içeren yaşam tarzı değişiklikleri önerilmiştir. Parmakla ampulla boşaltımı yapmamaları kesinlikle istenmiştir. Hastaların 1 ve 4. ay rektoskopi kontrolleri yapılmıştır. Hastalara verilen ortalama takip süresi 4-6 aydır.

Bulgular: Ortalama yaş 38.4±4'dür, kadın oranı %59'dur. 20 olguda lezyon rektum ön duvarda, 2 olguda rektum arka duvarda, 7 olguda ön-yan bileşkede ve tüm olgularda soliter ülser şeklinde izlenmiştir. Lezyonların anal girimden uzaklığı 5.7±2.2 (5-11) cm arasındadır. Olgularda konstipasyon (%85), rektal kanama (%65), mukuslu dışkılama (%55) en sık semptomlardır. 4. Ay kontrol rektosigmoidoskopi'de 6 (%21) hastada ülserin tamamen iyileştiği, 16 (%55) hastada ülserde belirgin küçülme olduğu görülmüştür. 7(%24) hastada ise ülser boyutunda belirgin fark izlenmemiştir.

Sonuç: Ciddi kanama, derin ülser ve prolapsu ile birlikte olmayan ve histopatolojik malignite bulguları içermeyen SRÜS tedavisinde yaygın ve kabul edilen görüş, öncelikle destek ve medikal tedavi ile hastalığın kontrol altına alınmasıdır. Çalışmamızda SRÜS'lu olgularımızın büyük bir çoğunluğunda medikal ve cerrahi tedavi uygulanmaksızın destek tedavi yöntemleri ile semptomlarda düzelme saptanmıştır.

SUMMARY

Introduction: Solitary Rectal Ulcer Syndrome (SRUS) is a rare pathology which is usually thought to be associated with pelvic floor disorders. Also, rectal ampulla discharge by the finger is available in most patients. The aim of the study was to examine the improvement of the disease along with lifestyle changes and exercises to strengthen the pelvic floor muscles without providing medical treatment.

Material and Method: 29 patients with SRUS which diagnosed based on clinical features, findings on proctosigmoidoscopy and histological examination, imaging investigations including defecating proctography,

dynamic magnetic resonance imaging, and anorectal functional studies including manometry were examined retrospectively between 2014-2017. Lifestyle changes including appropriate diet, breech, and pelvic floor exercises have been proposed to appropriate patients without medical treatment. Patients were absolutely asked not to discharge the ampulla with the finger. The patients underwent rectosigmoidoscopy at the 1. and 4. months. The mean follow-up period was 4-6 months.

Results: The mean age was 38.4 ± 4 and the rate of women was 59%. The lesion was located in the anterior, posterior wall, anterior-lateral junction of the rectum in 20, 2, 7 patients respectively. In all cases, it was observed as a single ulcer. The distance of the lesions from the anal line is between 5.7 ± 2.2 (5-11) cm. Constipation (85%), rectal bleeding (65%), mucus stooling (55%) were the most common symptoms. The ulcer was completely healed in 6 (21%) patients at the 4th-month follow-up rectosigmoidoscopy. There were a marked reduction in ulceration in 16 (55%) patients. There were no significant differences in ulcer size in 7 (24%) patients.

Conclusion: In SRUS without severe bleeding, deep ulcer and prolapse, the disease should be controlled with support and medical treatment. In our study, symptoms improved with supportive treatment without medical and surgical treatment in most of the cases with SRUS.

GİRİŞ

Soliter rektal ülser (SRÜ) kanlı mukuslu dışkılama, konstipasyon, teneizm, anorektal ağrı ve defekasyon sonrası tam boşalamama hissi ile klinik gösteren bir problemdir. İlk olarak 1829 yılında Cruvehier tarafından literatürde olağan dışı rektal ülser olarak 4 olgu bildirilmiş ancak 1930'lu yılların sonlarında Lloyd-Davis tarafından "Soliter rektal ülser sendromu" olarak tanımlanmıştır (1). Rektoskopik incelemede ülser eroziv lezyon, tek ülser, multipl ülserler veya polipoid lezyonlar şeklinde görülebilir. Olgular sıklıkla 50 yaşın altında ve kadındır (2). Etiyopatogenezitam olarak ortaya konulamamıştır ancak pelvik tabanda gevşeme ile ilgili mekanizmalarda problem olduğu düşünülmektedir. Etkilenen hastalarda pelvik taban kaslarının uyumsuz şekilde kasıldığı ve mukozadaki kan akımının azaldığı gösterilmiştir. Sıklıkla rektum ön duvarda (%68-95) ve anal çizgiden itibaren 6-10 cm' de görülmektedir (3,4).

Bu hastalarda parmak yardımı ile kişinin ampulla bölgesini boşaltması oldukça sık rastlanılan bir durumdur. Bunun hastalığın etiolojisi mi yoksa pelvik taban kaslarında problemin getirdiği ampullanın doğal yollarla boşaltılamamasının sonucu mu olduğu bilinmemektedir (5). Anal kanala parmak ile ulaşılacak mesafede olan ülserler için bu durum etiyojik neden olarak kabul edilebilirken, parmak mesafesinden daha uzak ülserler için bu mekanizma geçerliliğini yitirmektedir. Tanı endoskopik olarak lezyondan şüphelenilmesi ve patolojik olarak bu şüphenin desteklenmesi ile konular. Histopatolojik incelemede fibromüsküler hiperplazi, lamina propriada

düz kas hücresi ve kollajen infiltrasyonu, muskularis mukozada kalınlaşma ve kript yapılarında bozulmaların olması ve lamina propriada görülen kollajen infiltrasyonu SRÜS için tipiktir.

SRÜS'da tedavi kişiye özel ve nedene yönelik olmalıdır. Lifli gıda ile beslenme, parmakla bağırsak boşaltımının yapılmaması gibi hayat tarzı değişiklikleri öncelikli yaklaşım olmalıdır. Yanıt alınmadığı durumlarda laksatifler, 5-ASA preparatları, steroidler denenmiştir. Bütün bu yaklaşımlara yanıtız olan hastalara defekografi yapıp pelvik taban disfonksiyonu düşünülen hastalarda biofeed back uygulaması ile başarılı sonuçlar alınmaktadır (6).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2014-2017 yılları arasında kliniğimizde takip ve tedavileri yapılan toplam 29 SRÜS'lu olgumuzun verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirilmeye yaş, cinsiyet, semptomlar, histopatolojik bulgular, hastaların takip süresince rektosigmoidoskopi bulguları ve takip süresi alınmıştır. Ciddi boyutta pelvik taban hastalığı ve rektal prolapsusu olan ve rektosigmoidoskopi sonucunda yaşam tarzı değişikliğinin yeterli olmayacağı düşünülen geniş, derin ülseri, fazla miktarda kanaması olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Takipleri sürecinde malignite şüphesi gelişen 4 hastada ise destek tedavi sürecinden vazgeçilerek, cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmıştır.

Hastalarımızın hepsinde parmakla ampulla boşaltımı mevcuttur. Hastalara tanı konulduktan sonraki ilk aşamada medikal tedavi verilmemiş

sadece özel beslenme, makat ve pelvik taban egzersizlerini içeren yaşam tarzı değişiklikleri önerilmiştir. Bu destek tedavi yöntemleri bol posalı ve lifli beslenme içeren belirli diyet, sabah kahvaltı sonrası düzenli olarak tuvalete gitme, tuvalette en fazla 5 dakika geçirme, parmakla boşaltma yapmama, günde 45 dakika süresince makat kaslarını gaz ya da dışkı tutar gibi kasıp gevşetmesi şeklinde biofeed back egzersizleri içermektedir.

Destek tedavisi planlanan hastalarda hastalar SRÜS hakkında bilinçlendirilerek, hepsine aynı miktarda lif ve posa içeren diyet önerilmiş ve pelvik taban egzersizleri öğretilmiştir.

Hastaların ortalama takip süresi 6 aydır. Tanı sonrası destek tedavi başlanan tüm hastalara 1 ay sonra kontrol rektosigmoidoskopi uygulanmış, tam düzelme saptanamamış ya da kısmi düzelme görülen hastalarda aynı destek tedavi yöntemine devam edilmiştir. Takipteki hastalara 4. Ay içerisinde tekrar kontrol rektosigmoidoskopi yapılmıştır. 6 aylık takip süreleri sonucunda düzelme olmayan hastalarda destek tedaviye ek olarak diğer medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Semptomların ortadan kalkması, takip sürecinde SRÜS'nun endoskopik olarak tekrar görülmemesi ve kanamanın kesilmesi destek tedavi sonrası tam klinik başarı olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma verilerinin elde edildiği 4 yıllık sürede merkezimizde 41 rektal ülser lezyon saptanmış olup, bunların 29'una klinik ve histopatolojik olarak SRÜS tanısı konularak çalışma kapsamına dahil edilmiştir. SRÜS saptanan olgularımızda ortalama yaş 38.4±4 olup, 19 (%65,5) olgu kadın, 10 (%34,5) olgu erkek idi. Rektosigmoidoskopi inceleme sonucunda 20 (%69) olguda lezyon rektum ön duvarında, 7 (%24) olguda ön-yan bileşkede, 2 (%7) olguda rektum arka duvarda ve tüm olgularda soliter ülser şeklinde izlenmiştir. Lezyonların anal girimden uzaklığı ortalama 5.7±2.2 (5-11) cm arasındadır. Başvuru öncesinde semptomların başlama süresi ortalama 30±15 (6-60) ay arasındadır (Tablo 1). Olgularda konstipasyon (%85), rektal kanama (%65), mukuslu dışkılama (%55) en sık semptomlardır (Tablo 2). Olgularımızın tümünde rektosigmoidoskopi sırasında çoklu biyopsiler

uygulanmış, 22 olguda biyopsi sonucu soliter rektal ülser ve 7 olguda nonspesifik kolit olarak değerlendirilmiştir (Şekil 1). Patoloji sonucu nonspesifik kolit ile uyumlu olanlarda SRÜS tanısı klinik bulgularla ve ülserin endoskopik görünümüne dayanılarak konulmuştur.

Tablo 1. Hastaların demografik ve takip verileri

Yaş		38,4±4
Cins	E	10(%34,5)
	K	19 (%65,5)
Rektum Lokalizasyon	Ön duvar	20 (%69)
	Ön-yan	7 (% 24)
	Arka duvar	2 (% 7)
İyileşme	Kısmi	16 (% 55)
	Tam	6 (%21)
	Yok	3 (%10)
	Malignite şüphesi	4 (%14)
Lezyon anal girim uzaklığı		5.7±2.2 (5-11) cm
Semptom başlama süresi		30±15 (6-60) ay
Takip süresi		6 ay

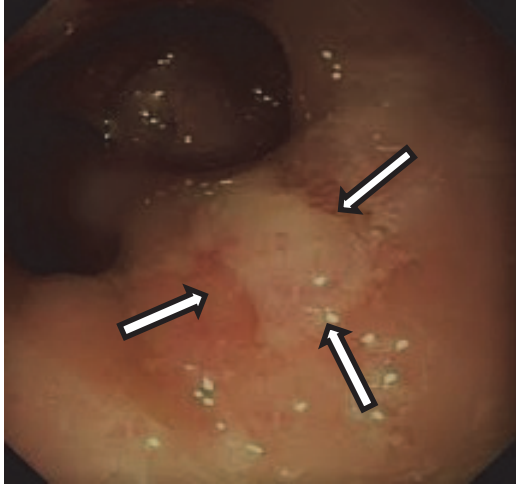
Tablo 2. Klinik başvuru semptomu

Semptom	Olgu (n/%)
Parmak yardımı ile defekasyon	29 (%100)
Konstipasyon	24 (%85)
Kanama	19 (%65)
Mukuslu akıntı	16 (%55)
Pelvik ağrı	12 (%41)
Makatta ağrı	9 (%31)
Tenezm	8 (%28)
İnkontinans	7(%24)

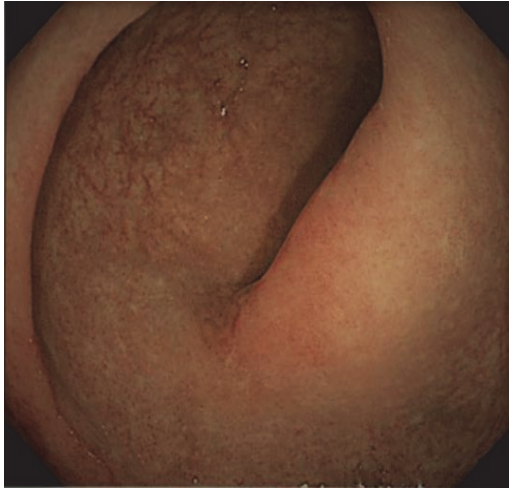
1 ay sonra 29 hastanın hepsine kontrol rektosigmoidoskopi yapılmıştır. Hastaların 9'unda (%31) ülserde küçülme izlenmiş ancak 16'sında (%55) boyut ve derinlikte değişiklik olmamıştır. 4(%14) hastada ülserde malignite şüpheli görünüm nedeniyle tekrar biyopsi yapılmıştır. Tekrar biyopsi yapılan ve malignite şüphesi histopatolojik olarak devam eden bu olgular destek tedavi grubundan çıkarılarak, cerrahi yöntemler (Transanal rezeksiyon, abdominoperineal rezeksiyon) ile tedavi edilmiştir.

Destek tedavileri devam eden 25 hastaya 3 ay sonra tekrar kontrol rektosigmoidoskopi yapılmış ve 6 (%21) hastada ülserin tamamen iyileştiği, 16 (%55) hastada ülserde belirgin küçülme olduğu görülmüştür (Şekil 2). 3(%10) hastada ise ülser

boyutunda belirgin fark izlenmemiştir. Ülser boyutunda gerileme olmayan 3 hasta ve malignite şüphesi saptanan 4 olgu, destek tedavi grubundan çıkarılarak medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri uygulanmıştır.



Şekil 1. Rektodismoidoskopik incelemede rektumda destek tedavi öncesi belirgin soliter ülser lezyon



Şekil 2. Rektosigmoidoskopik incelemede rektumda destek tedavi sonrası iyileşmiş ülser alan

TARTIŞMA

Soliter rektal ülser 1-2/100.000 oranında, oldukça nadir görülen, genellikle kadın ve genç erişkinlerin hastalığıdır. Bu çalışmada ortalama yaş 38.4 ± 4 ve kadın oranı %59 ile literatür ile uyumludur. Kanlı, mukuslu dışkılama, makatta ve pelvik bölgede ağrı hastaların hekime başvurusunun en sık sebebidir. Diyare, konstipasyon, tenezm, rektal prolapsus ve parmakla dışkı çıkarılması daha ender rastlanan bulgulardır. Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak konstipasyon

(%85), rektal kanama (%65) ve mukuslu dışkılama (%55) en sık olan şikâyetlerdir. Parmakla bağırsak boşaltılması sosyal nedenlerle hastaların hepsinde olmasına rağmen hastaneye başvuruda şikâyet olarak değil hekim tarafından sorulduğunda belirtilen bir bulgudur. Şikâyetlerin başlaması ile tanı konulması arasındaki süre genellikle 5 yıldır. Bu çalışmada da uyumlu olarak başvuru öncesinde semptomların başlama süresi ortalama 30 ± 15 (6-60) ay arasındadır.

SRÜ için etiyoloji tam aydınlatılmamış olmakla beraber öncelikle pelvik taban kaslarının gevşemesinde problem olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı bireylerde dışkılama sırasında puborektal kas gevşeyerek rektumun düzleşmesine ve boşaltmasına izin verir. Ancak SRÜ olan bireylerde bu gevşemenin olmadığı aksine tersiyer kontraksiyonlar gösterdiği bilinmektedir (3). Yapılan kontrollü çalışmalarda defekasyon sırasında koordinasyon bozukluğu olması ve uzun süreli zorlanma ile şiddetli ıkmaların SRÜ için anahtar rol oynadığı bildirilmiştir (3). Anorektal fizyoloji çalışmaları ile SRÜ'lu hastaların %25-%82'sinde paradoksal anal kasılma ile ortaya çıkan dissinerji söz konusudur (7). Çalışmamızda hastalara bol posalı ve lifli gıdalar verilerek rektum içindeki dışkı hacminin artırılması ve pelvik taban egzersizleri ile de bu bölge kaslarının kasılma, gevşeme ve koordinasyonun düzeltilmesi ile bu dissinerjinin düzeltilmesi planlanmıştır. SRÜ için ikinciyetiyolojik neden olarak parmakla dışkı boşaltılması gösterilmektedir. Tekrarlayan travma sonucunda mukozal bütünlüğün bozulmasıyla beraber ülser meydana gelebilmektedir. Ancak muhtemel pelvik taban kaslarındaki gevşeme bozukluğundan dolayı hastalar defekasyon ile boşaltamadıkları dışkıyı bu şekilde parmak ile çıkarma eğilimi göstermektedir. Çalışmada hastalara özellikle bu hareketin yapılmamasının önemi vurgulanarak anlatılmıştır. Aynı zamanda tuvalette kalma süresinin 5 dakikayla sınırlanması ile aşırı ıkmama gibi patolojilerin önüne geçilmesi planlanmıştır.

Planlanan destek tedavi yöntemlerinin uygulanmasını takiben, kontrol rektosigmoidoskopi bakışı ile 1. ayda hastaların %31'inde ülserde kısmi iyileşme ortaya çıktığı izlenmiştir. Destek tedavilerine devam edilerek 4. ayda yapılan kontrol rektosigmoidoskopi incelemelerinde ise hastaların %21'inde ülserin tamamen iyileştiği ve %55'

inde ülser boyutlarında azalma ile kendini gösteren klinik yakınmalarda belirgin düzelme olmuştur. Bu oranlar, hastaların %76'sında ilaç tedavisi olmadan sadece yaşam tarzı değişiklikleri ve eğitim ile 3 aylık bir takip süresi içerisinde soliter rektal ülserin düzelebileceğini göstermektedir.

Biofeedback imkânı olan merkezlerin yaptığı çalışmalar ile özellikle kabızlık kaynaklı aşırı ıkınmanın ilk şikâyet olduğu olgularda biofeedback tedavisi ile hastaların %57-100'ininyarar gördüğü belirtilmektedir. Ancak bu çalışmalardaki olgu sayıları sınırlı olup biofeedback tedavisi aynı zamanda başka tedaviler ile kombine edilerek kullanılmıştır (8). Dolayısıyla elde edilen iyileşmenin direkt biofeedback tedavisine bağlanması doğru değildir.

Medikal tedavilerden bazı hastaların yarar görmesi nedeniyle SRÜS'nun parmakla oluşan travma sonucu primer bir hastalık mı olduğu, yoksa pelvik gevşeme sorunlarına sekonder gelişmiş bir sonuç mu olduğu konusu tartışmalıdır. Bu çalışmada herhangi bir medikal tedavi verilmemiş, hastaların pelvik kaslarının güçlendirilmesi ve parmakla travma engellenmiştir. Böylece sadece destek tedavi yöntemleri kullanılarak %76 gibi oldukça yüksek oranlarda başarı şansı elde edilebilmiştir.

Son zamanlarda güncel olan bir diğer tedavi yaklaşımı, özellikle kanama olan SRÜS olgularında Argon Plazma Koagülasyon (APK) uygulamasıdır. Kanama kontrolü yanında, ülser zeminini tedavi edici etkisi de diğer yöntemlerle yarışmaktadır (9). Sukralfat, kortizon, mesalamin ve sulfa-

salazin içerikli lavmanlar gibi medikal tedaviler, lokal % 5 fenol, % 30 hipertonic serum veya % 25 glukoz enjeksiyonları ve eksizyon denemeleri sadece geçici süreler için ülser kraterini ortadan kaldırmakta ve sıklıkla tedavide başarısızlıkla sonuçlanmaktadır (10). Destek ve medikal tedaviye dirençli, ileri evre pelvik taban hastalıkları ile birlikte seyreden SRÜS hastalardatransanal mukozal rezeksiyonlar, rektopeksi operasyonları (Delorme, Altemeier vb.) %42-100 gibi tedavi başarı oranları ile uygulanmaktadır (11). Destek ve medikal tedaviye yanıt vermeyen dirençli rektal ağrı ve kanama gelişen, malignite şüphesi ortaya çıkan hastalarda ise anterior rezeksiyon ya da abdominoperineal rezeksiyon gibi rezektif cerrahi girişimler tedavide bir seçenek olarak düşünülmelidir (12).

SONUÇ

SRÜS, etiyolojisi multifaktöryel ve tam anlaşılammış, anormal defekasyon ile seyreden kronik benign bir hastalıktır. Tedavisinde bugün için yaygın ve kabul edilen görüş, öncelikle destek ve medikal tedavi ile hastalığın kontrol altına alınmasıdır. Çalışmamızda SRÜS'lu olgularımızın büyük bir çoğunluğunda medikal ve cerrahi tedavi uygulanmaksızın, destek tedavi yöntemleri ile semptomlarda tamamen düzelme ya da gerileme olabileceği görülmektedir. Ancak kontrol edilemeyen kanamanın belirgin olduğu, tam prolapsus gelişmiş hastalar ile medikal tedaviden tatminkâr bir sonuç alınamayan hastalar en baştan cerrahi tedavi adayı olabilirler.

KAYNAKLAR

1. Madigan MR, Morson BC. Solitary ulcer of the rectum. Gut 1969; 10 (11): 871-881.
2. Zhu Q-C, Shen R-R, Qin H-L, Wang Y. Solitary rectal ulcer syndrome: clinical features, pathophysiology, diagnosis and treatment strategies. World J Gastroenterol 2014; 20(3): 738-44.
3. Sharara AI, Azar C, Amr SS, Haddad M, Eloubeidi MA. Solitary rectal ulcer syndrome: endoscopic spectrum and review of the literature. Gastrointest Endosc 2005; 62(5): 755-62.
4. Forootan M, Darvishi M. Solitary rectal ulcer syndrome: A systematic review. Medicine (Baltimore) 2018; 97(18), e0565.
5. Sharma A, Misra A, Ghoshal UC. Fecal evacuation disorder among patients with solitary rectal ulcer syndrome: a case-control study. J Neurogastroenterol Motil 2014; 20(4): 531-8.
6. Jarrett MED, Emmanuel AV, Vaizey CJ, Kamm. Behavioral therapy (biofeedback) for solitary rectal ulcer syndrome improves symptoms and mucosal blood flow. Gut, 2004; 53(3): 368-70.
7. Vaizey CJ, van den Bogaerde JB, Emmanuel AV, Talbot IC, Nicholls RJ, Kamm MA. Solitary rectal ulcer syndrome. Br J Surg 1998; 85 (12): 1617-23.
8. Rao SSC, Ozturk R, De Ocampo S, Stessman M. Pathophysiology and role of biofeedback therapy in solitary rectal ulcer syndrome. Am J Gastroenterol 2006; 101(3): 613-8.

9. Ihnat P, Martinek L, Vavra P, Zonca P. Novel combined approach in the management of non-healing solitary rectal ulcer syndrome - laparoscopic resection rectopexy and transanal endoscopic microsurgery. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2015; 10(2): 295-8.
10. Evans C, Ong E, Jones OM, Cunningham C, Lindsey I. Laparoscopic ventral rectopexy is effective for solitary rectal ulcer syndrome when associated with rectal prolapse. *Colorectal Dis* 2014; 16(3): 112-6.
11. Tweedie DJ, Varma JS. Long-term outcome of laparoscopic mesh rectopexy for solitary rectal ulcer syndrome. *Colorectal Dis* 2005; 7(2): 151-5.
12. Ihre T, Seligson U. Intussusception of the rectum-internal procidentia: treatment and results in 90 patients. *Dis Colon Rectum* 1975; 18 (5): 391-6.

Sorumlu yazar

Dr. Bilge BAŞ (Uz.Dr.)
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği,
Antalya Tel: 532 5937397
E mail: bilgeormeci@hotmail.com ORCID :0000 0003 0450 5041

Erkan OYMACI(Doç.Dr.) ORCID: 0000 0003 45850466