

Comparative Study of Complications After Early and Late Cranioplasty in Kerman Shahid Bahonar Hospital, 2015-2018: A Retrospective Cohort Study

Mohsen Shahba¹
Peyman Daneshvar²
Alireza Ghaedamini²
Hossein Ghaedamini³

¹ Assistant Professor, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

² Resident in Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

³ Resident in General Surgery, Faculty of Medicine, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

(Received July 3, 2021 ; Accepted April 26, 2022)

Abstract

Background and purpose: Cranioplasty after craniotomy is done to repair the skull and in some cases decompressive craniectomy is performed. Previous studies showed that the incidence of complications after cranioplasty is associated with the time of occurrence. The aim of this study was to compare the rate of complications between early cranioplasty (EC) and late cranioplasty (LC) in craniectomy patients in Kerman Shahid Bahonar Hospital, 2015-2018.

Materials and methods: In a retrospective cohort study, patients' records were studied and the subjects were matched for age and sex. Then, frequency of complications was compared between patients with EC (n=45) and LC (n=46). Data analysis was applied in SPSS V25.

Results: There were no significant differences between the two groups in age and sex ($P=0.846$ and $P=0.185$, respectively). The most common indication for craniotomy was subdural hemorrhage and the most common complication was hematoma. No significant association was found between the indication for surgery and type of cranioplasty ($P=0.493$). The two groups did not have significant differences in Glasgow Coma Scale (GCS) score before and after the surgery ($P=0.841$ and $P=0.148$, respectively) and were found to be similar in frequency of complications ($P>0.05$), including hematoma (three cases in each group), hydrocephalus (two cases in EC and one case in LC), and wound healing impairment (two cases in EC).

Conclusion: According to current study, neurosurgeons, depending on the patient's condition, can use either EC or LC.

Keywords: early cranioplasty, late cranioplasty, complications, cohort study

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (209): 194-199 (Persian).

Corresponding Author: Hossein Ghaedamini - Faculty of Medicine, Ahvaz University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
(E-mail: Ghaedaminih@gmail.com)

**بررسی مقایسه ای بروز عوارض بعد از جراحی کرانیوپلاستی زودرس و
تاخیری در بیمارستان شهید باهنر کرمان (۱۳۹۷-۱۳۹۴) :**
یک مطالعه همگروهی گذشته نگر

محسن شهباء^۱
پیمان دانشور^۲
علی رضا قائد امینی^۲
حسین قائد امینی^۳

چکیدہ

سابقه و هدف: عمل جراحی کرانیوپلاستی شامل استفاده از فلپ جمجمه اتولوگ بیمار جهت بازسازی بافت استخوانی جمجمه می‌باشد و در برخی موارد بعد از جراحی کرانیکتومی دکمپرسیو، اندیکاسیون دارد. طبق پژوهش‌های قبلی به نظر می‌رسد بروز عوارض بعد از کرانیوپلاستی با زمان انجام آن مرتبط باشد. این پژوهش با هدف مقایسه عوارض کرانیوپلاستی زودرس (EC) و تاخیری (LC) در بیماران جراحی کرانیکتومی در بیمارستان شهید باهنر کرمان از سال ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۷ اجرا شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر به روش پرونده خوانی اجرا شد. با همسان‌سازی از نظر سن و جنسیت، نمونه‌های دو گروه EC (۴۵ نفر) و LC (۴۶) انتخاب و از نظر فراوانی بروز عوارض بعد از عمل کرانیوپلاستی مقایسه شدند. آنالیز داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ۲۵ انجام شد.

یافته‌ها: دو گروه از نظر سن ($P=0/846$) و جنسیت ($P=0/185$) تفاوت آماری معنی‌دار نداشتند و شایع‌ترین اندیکاسیون کرایکتومی در آن‌ها خونریزی ساب دورال بود. ارتباطی بین نوع تشخیص منجر به کرایکتومی با نوع کرایوپلاستی یافت نشد ($P=0/493$). و گروه از نظر نمره مقیاس کمای گلاسکو (GCS) قبل از عمل ($P=0/841$) و بعد از عمل ($P=0/148$) تفاوت نداشتند و از نظر فراوانی بروز عوارض مشابه بودند ($P>0/05$)، که شامل هماتوم (۳ مورد در هر دو گروه)، هیدروسفالی (۲ مورد در گروه EC و یک مورد در گروه LC) و اختلال در ترمیم زخم (دو مورد در گروه EC) بود.

استنتاج: به نظر می‌رسد جراحان مغز و اعصاب می‌توانند هر یک از دو رویکرد EC و LC را متناسب با شرایط بیمار به کار ببرند.

واژه های کلیدی: کرانیو پلاستی، زودرس، کرانیو پلاستی، دبیرس، عوارض بعد از عمل، جراحی، مطالعه همگروهی

مقدمه

مغزی با هدف کاهش فشار داخل مغزی بالا و مقاوم به درمان اندیکاسیون دارد (۱). عمل جراحی کرانیوپلاستی، استفاده از فلپ حجمه اتولوگ بیمار جهت بازسازی

جراحی کلاسیک کرایکتومی دکمپرسیو (DC:Decompressive Craniectomy) در وضعیت‌هایی مانند ترومای مغزی، حوادث عروقی، مغزی، تومور

E-mail: Ghaedaminih@gmail.com

مولف مسئول: حسین قائد امینی - اهواز - دانشگاه علوم پزشکی اهواز، دانشکده پزشکی

۱. استادیار جراحی مغز و اعصاب، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲. دستار بالنی، چراحی مغز و اعصاب، گروه چراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳. دستیار بالینی جراحی عمومی، گروه بیماری های جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۴/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۵/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۱/۲/۶

مطالعات مرور نظام‌مند Xu و همکاران (۸) Yadla و همکاران (۹) نشان داد که میان فراوانی عوارض و میزان بهبودی دو روش EC و LC تفاوت معناداری وجود ندارد، در حالی که پژوهش گذشته‌نگر Chun و همکاران (۱۰)، فراتحلیل Malcolm و همکاران (۱۱) و مرور نظام‌مند Decola و همکاران (۱۲) نشان داد که عوارض EC کم‌تر از LC بود. در راستای ارائه نتایج مختلفی در خصوص انتخاب دو روش کرانیوپلاستی زودرس یا تاخیری و همین‌طور با توجه به این که تا کنون مطالعه مشابهی در مراکز درمانی استان کرمان انجام نشده است، این مطالعه به بررسی مقایسه ای بروز عوارض بعد از عمل جراحی کرانیوپلاستی زودرس و تاخیری در بیمارستان شهید باهنر کرمان می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه مشاهده‌ای با طراحی کوهورت گذشته‌نگر و به روش پرونده خوانی بود. جامعه آماری بیماران کاندید کرانیوپلاستی در بیمارستان شهید باهنر کرمان از سال ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۷ بود. معیارهای ورود به پژوهش شامل موارد جراحی EC (کم‌تر از ۱۲ هفته) و LC (بیش‌تر از ۱۲ هفته) متعاقب DC در زمینه تروما و سکتة مغزی بود. پرونده‌های با بیش از ده درصد نقصان اطلاعات پژوهشی از مطالعه حذف شدند. حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار G Power فرمول حجم نمونه مقایسه یک نسبت بین دو گروه مستقل، با توجه به نتایج مطالعه Chun و همکاران (۱۰) مبنی بر نسبت بروز هیدروسفالی در گروه تاخیری ۴۶ درصد و در گروه زودرس ۱ درصد و با لحاظ نمودن $\alpha=0/05$ ، $\beta=0/80$ و $d=0/1$ برای هر دو گروه EC و LC، حداقل ۴۵ نفر تعیین شد.

پیرو مراجعه به واحد مدارک پزشکی بیمارستان، پرونده‌های بالینی مرور شد و با همسان در نظر گرفتن متغیرهای سن و جنسیت، ابتدا دو گروه ۴۵ نفره EC و LC انتخاب و سپس از نظر متغیرهای سن، جنسیت، تشخیص

بافت استخوانی جمجمه و ایجاد شرایط اولیه هموستاز مغزی بوده و اندیکاسیون‌های آن شامل مسائل زیبایی، شکستگی فرورفته استخوان جمجمه، اروزیون بافت استخوانی جمجمه در اثر عفونت و تومور و بعد از یک DC مآزور به دنبال تروما، تومور و حوادث عروقی مغزی می‌باشد (۲). در این روش جراحی پوست سر بیمار از محل برش عمل قبلی باز شده و با دقت از لایه‌های زیرین جدا می‌شود، به گونه‌ای که به دورا آسیبی نرسد. با جداسازی دورا از لایه‌های استخوانی کرانیکتومی قبلی، تمامی این لایه‌ها آشکار می‌شود. سپس کواگولاسیون (بند آوردن خون) و شست و شو (برای زدودن بافت‌های اسکار و لخته‌های خون) انجام می‌شود. در ادامه فلیپ استخوانی اتولوگ بیمار که در چربی زیرجلدی شکم بیمار تعبیه شده بود خارج شده و بعد از شست و شو و اطمینان از سالم بودن در مکان کرانیکتومی قبلی قرار داده می‌شود به گونه‌ای که حداکثر پوشش با رعایت جنبه‌های زیبایی به‌دست آید. آنگاه این استخوان اتولوگ به‌وسیله مش تیتانیومی و پیچ به استخوان جمجمه بیمار متصل شده و سپس درن تعبیه و پوست دوخته می‌شود (۳-۵). هیدروسفالی، همتوم، عفونت و تاخیر در ترمیم زخم، عفونت، پنوموسفالی، آسیب به اعضا و خونریزی حین عمل از جمله عوارض کرانیوپلاستی هستند (۴).

در گذشته به دلایل کاهش احتمال عفونت و خونریزی، کرانیوپلاستی به صورت تاخیری و چهار ماه بعد DC انجام می‌شد (LC:Late Cranioplasty)؛ در سال‌های اخیر جراحان مغز و اعصاب روش کرانیوپلاستی زودرس (EC:Early Cranioplasty) (کم‌تر از چهار ماه بعد از DC) را به کار می‌برند. کاهش تعداد روزهای بستری، کاهش هزینه‌های درمانی، ملاحظات زیبایی و کاهش سندرم ترفین (اختلالات عصبی و روانشناختی ناشی از برداشتن جمجمه) از جمله مزایای مطرح شده در این روش می‌باشد (۶). زمان مناسب برای کرانیوپلاستی همواره موضوعی با اهمیت و بحث برانگیز بوده و تاکنون مطالعات جامعی در این خصوص انجام شده است (۷).

اولیه منجر به کرانیوتومی، نمره مقیاس کمای گلاسکو (GCS) و عوارض بعد از کرانیوپلاستی شامل همتوم، هیدروسفال و اختلال در ترمیم زخم مقایسه شدند. داده‌های مطالعه با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ۲۵ در سطح معنی داری $P < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند. این مطالعه مورد تایید کمیته دانشگاهی اخلاق در پژوهش (IR.KMU.REC.1398.620) می‌باشد.

یافته ها و بحث

در مرحله ورود به مطالعه، ۹۹ پرونده شامل ۵۰ مورد EC و ۴۹ مورد LC بررسی و ۵ مورد از گروه EC و ۳ مورد از گروه LC به علت نقصان اطلاعات حذف شدند. در نهایت آنالیز آماری با ۴۵ مورد EC و ۴۶ مورد LC انجام شد. میانگین سنی نمونه‌های دو گروه EC و LC به ترتیب برابر با $6/4 \pm 46/10$ و $6/3 \pm 48/20$ سال بود و تفاوت آماری معنی داری یافت نشد ($P = 0.846$)؛ یافته‌ای که همسو با نتایج پژوهش Chun و همکاران (۱۰)، Beauchamp و همکاران (۱۳)، Tora و همکاران (۷) می‌باشد. همچنین در مطالعه حاضر بین نوع کرانیوپلاستی با توزیع فراوانی جنسیت رابطه معنی داری وجود نداشت ($P = 0.185$). در پژوهش‌های مشابه چنین ارتباطی بررسی نشد، هرچند تعداد مردان در هر دو گروه EC و LC بیش‌تر از زنان گزارش شد. در کتاب مرجع Youmans (۵) نیز به تاثیر سن بر انتخاب نوع جراحی اشاره نشده است. همچنین بیان شده که EC به ندرت و برای مواردی مانند تهاجم تومورهای بافت داخل مغز یا پوست سر به جمجمه یا وجود تومور اولیه بافت جمجمه و بلافاصله بعد از برداشتن بافت استخوانی تومورال انجام می‌شود و علاوه بر محافظت بیش‌تر از بافت جمجمه، رعایت جنبه‌های زیبایی به خصوص در افراد جوان و خانم‌ها اهمیت دارد (۵). در پژوهش حاضر کرانیکتومی از نوع دکمپرسیو و برای درمان افزایش فشار داخل جمجمه‌ای بود، بنابراین عدم ارتباط جنسیت با نوع کرانیوپلاستی قابل انتظار می‌باشد.

در مطالعه حاضر شایع‌ترین اندیکاسیون کرانیکتومی در هر دو گروه شامل خونریزی ساب دورال بود (جدول شماره ۱) که همسو با نتایج پژوهش Chun و همکاران می‌باشد؛ در حالی که در پژوهش‌های Tora و Bjornson به ترتیب تروما و سکتی ایسکمیک گزارش شد (۷۱۰۱۴). این اختلاف نتایج می‌تواند ناشی از متفاوت بودن ماهیت مراکز درمانی باشد. بیمارستان شهید باهنر کرمان قطب ترومای جنوب شرق کشور محسوب می‌شود و تعداد قابل توجهی از موارد جراحی مغز و اعصاب به دلیل خونریزی ساب دورال می‌باشد. همچنین در پژوهش فعلی ارتباطی بین نوع تشخیص منجر به کرانیکتومی با نوع کرانیوپلاستی یافت نشد ($P = 0.493$) و تمامی این تشخیص‌ها اندیکاسیون‌های اصلی کرانیوپلاستی می‌باشند.

جدول شماره ۱: توصیف و مقایسه توزیع فراوانی انواع اندیکاسیون‌های کرانیکتومی در دو گروه کرانیوپلاستی زودرس و تاخیری

اندیکاسیون کرانیکتومی	کرانیوپلاستی زودرس (N=۴۵)	کرانیوپلاستی تاخیری (N=۴۶)	مجدور	سطح معنی داری
خونریزی داخل جمجمه‌ای	۱۰ (۵۰٪)	۱۰ (۵۰٪)	کای	آزمون مجدور کای
خونریزی ساب دورال	۱۶ (۳۶٪)	۱۸ (۳۹٪)	۱/۹۱	۰/۴۹۳
سکته مغزی	۱۲ (۶۰٪)	۸ (۴۰٪)		
سایر موارد	۷ (۱۶٪)	۱۰ (۲۱٪)		

دو گروه EC و LC تفاوت آماری معناداری از نظر نمره GCS قبل از عمل (به ترتیب $12/11 \pm 2/4$ و $12/31 \pm 2/1$ ، $P = 0.841$) و بعد از عمل (به ترتیب $13/08 \pm 1/5$ و $13/8 \pm 1/8$ ، $P = 0.148$) نداشتند؛ بیماران هر دو گروه قبل از عمل به بیش‌ترین حد بازبازی عکسکردی (functional recovery) رسیده بودند. فراوانی عوارض در هفته دوازدهم بعد از عمل کرانیوپلاستی بررسی و مقایسه شد (جدول شماره ۲). در هر دو گروه EC و LC فراوان‌ترین عارضه همتوم اپی دورال در سی تی اسکن بود. گروه‌های پژوهشی Chun، Tora و Bjornson به ترتیب شایع‌ترین عارضه را تجمع مایع ساب دورال، نیاز به کرانیوپلاستی مجدد و عفونت گزارش نمودند (۷۱۰۱۴). در پژوهش حاضر با وجود شیوع همتوم اپی دورال، عوارض مرگ و میر و کاهش سطح هوشیاری رویت نشد.

عدم ارزیابی مواردی که به بازیابی عملکردی نرسیده بودند و همین طور عدم بررسی عوارض فوری مانند خونریزی حین عمل و دیگر عوارض میان مدت و دراز مدت از جمله Mesh Expose و دوراتومی ناخواسته (Inadvertant Duratomy)، بررسی علائم عصبی و میزان آسیب به خود بافت مغز اشاره نمود، که پیشنهاد می شود پژوهش هایی از نوع تجربی یا کوهورت آینده نگر جهت ارزیابی این متغیرها همراه با بررسی علائم عصبی و میزان آسیب به خود بافت مغز انجام شود.

جدول شماره ۲: توصیف و مقایسه توزیع فراوانی انواع عوارض بعد از عمل جراحی در دو گروه کرانیوپلاستی زودرس و تاخیری

عوارض/نوع جراحی	کرانیوپلاستی زودرس	کرانیوپلاستی تاخیری	مجدور کای	سطح معنی داری
داری عارضه	(۵۰) ۳	(۵۰) ۳		
هماتوم	(۶۶) ۲	(۳۴) ۱		
هیدروسفال	(۱۰۰) ۲	(۰) ۰	۱/۹۱	۰/۴۹۳
اختلال در ترمیم زخم	(۹۳/۶) ۷	(۲۶/۴) ۴		
مجموع	(۲۸) ۳۸	(۵۲) ۴۲		
بدون عارضه				

سپاسگزاری

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی کرمان است. پژوهشگران بر خود لازم می دانند که از تمامی مسئولین محترم دانشگاه علوم پزشکی کرمان که با ارائه همکاری های لازم مسیر پژوهش فوق را هموار نمودند مراتب قدردانی و تشکر خود را به جا آورند.

و انجام روتین سی تی اسکن برای بیماران و گزارش هماتوم های کوچک فاقد اهمیت بالینی، دلیل چنین یافته ای می تواند باشد. این نوع هماتوم ها نیاز به دخالت جراحی و دارویی نداشته و خود به خود جذب می شوند. در مطالعه حاضر دو گروه EC و LC از نظر فراوانی بروز عوارض مشابه بودند (جدول شماره ۲) که همسو با نتایج پژوهش های Quah, Yang, Zheng, Bjornson, Xu, Malcolm و همکارانشان می باشد (۸۱۱۷-۱۴). از سویی دیگر نتایج پژوهش های De cola, Ganau, Chun, Parades و همکارانش نشان داد که فراوانی بروز عوارض در کرانیوپلاستی زودرس به طور معنی داری کم تر از نوع تاخیری می باشد (۱۰۱۲۱۸۱۹). ناهمخوانی این یافته ها می تواند به دلایل تفاوت در حجم نمونه، تفاوت در تعریف کرانیوپلاستی زودرس (در برخی از پژوهش ها کم تر از ۹۰ روز و برخی دیگر بیش تر از ۹۰ روز) و اختلاف در شدت و نوع آسیب های مغزی ایجاد شده باشد. نکته دیگر این که با توجه به بروز پایین عوارض در هریک از دو گروه مطالعه به نظر می رسد کرانیوپلاستی یک عمل جراحی ایمن (safe) باشد، البته مجموعه عوامل تجربه بالای جراحان، به کارگیری تکنیک های جراحی مناسب و امکانات قابل قبول مرکز درمانی مختص به محیط پژوهش فعلی از دیگر دلایل بروز پایین عوارض به شمار می روند. از جمله محدودیت های این پژوهش می توان به

References

- Iaccarino C, Kolias AG, Roumy LG, Fountas K, Adeleye AO. Cranioplasty following decompressive craniectomy. *Front Neurol* 2020; 10: 1357.
- Wettervik TS, Lenell S, Enblad P, Lewén A. Decompressive Craniectomy in Traumatic Brain Injury—Craniectomy-Related and Cranioplasty-Related Complications in a Single Center. *World Neurosurg* 2021; 148: e508-e517.
- Moneim J, Wenlock RD, Wells AJ, Price RD, Timofeev I, Helmy A, et al. Single procedure revision cranioplasty with intra-operative autoclave following titanium plate exposure. *Br J Neurosurg* 2020; 34(3): 329-332.
- Siedlecki Z, Gutkowska A, Nowak K, Śniegocki M. Cranioplasty as neurosurgical procedure with potential risk of legal claims. *J Educ Health Sport* 2021; 11(1): 170-176.

5. Tomasello F, Angileri FF, Conti A. Book Review: Youmans and Winn Neurological Surgery, Seventh Edition, 4-Volume Set. *Neurosurgery* 2018; 82(2): 247-248.
6. Corallo F, De Cola MC, Lo Buono V, Marra A, De Luca R, Trinchera A, et al. Early vs late cranioplasty: what is better? *Int J Neurosci* 2017; 127(8): 688-693.
7. Tora MS, Malcolm JG, Mahmooth Z, Pujari A, Rindler RS, Boulis NM, et al. Complication Rates in Early Versus Late Cranioplasty—A Fourteen-Year Single-Center Case Series. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2021; 20(4): 389-396.
8. Xu H, Niu C, Fu X, Ding W, Ling S, Jiang X, et al. Early cranioplasty vs. late cranioplasty for the treatment of cranial defect: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 136: 33-40.
9. Yadla S, Campbell PG, Chitale R, Maltenfort MG, Jabbour P, Sharan AD. Effect of early surgery, material, and method of flap preservation on cranioplasty infections: a systematic review. *Neurosurgery* 2011; 68(4): 1124-1129.
10. Chun HJ, HJ Yi. Efficacy and safety of early cranioplasty, at least within 1 month. *J Craniofac Surg* 2011; 22(1): 203-207.
11. Malcolm JG, Rindler RS, Chu JK, Grossberg JA, Pradilla G, Ahmad FU. Complications following cranioplasty and relationship to timing: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2016; 33: 39-51.
12. De Cola MC, Corallo F, Pria D, Lo Buono V, Calabrò RS. Timing for cranioplasty to improve neurological outcome: A systematic review. *Brain Behav* 2018; 8(11): e01106.
13. Beauchamp KM, Kashuk J, Moore EE, Bolles G, Rabb C, Seinfeld J, et al. Cranioplasty after postinjury decompressive craniectomy: is timing of the essence? *J Trauma* 2010; 69(2): 270-274.
14. Bjornson A, Tajsic T, Kolias AG, Wells A, Naushahi MJ, Anwar F, et al. A case series of early and late cranioplasty- comparison of surgical outcomes. *Acta neurochir (Wien)* 2019; 161(3): 467-472.
15. Zheng F, Xu H, von Spreckelsen N, Stavrinou P, Timmer M, Goldbrunner R, et al. Early or late cranioplasty following decompressive craniotomy for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2018; 46(7): 2503-2512.
16. Yang NR, Song J, Yoon KW, Seo EK. How early can we perform cranioplasty for traumatic brain injury after decompressive craniectomy? A retrospective multicenter study. *World neurosurg* 2018; 110: e160-e167.
17. Quah BL, Low HL. Optimal Timing of Cranioplasty: Controversy No More? *World neurosurg* 2017; 97: 745.
18. Ganau M, Ligarotti GKI, Ganau L, Prisco L. Early cranioplasty is associated with greater neurological improvement: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery* 2018; 83(2): E87-E89.
19. Piedra MP, Nemecek AN, Ragel BT. Timing of cranioplasty after decompressive craniectomy for trauma. *Surg neurol Int* 2014; 5: 25-27.