

# Ratlarda gecikmiş testis torsiyon modelinde subkapsüler orşiyektomi sonrası protez olarak bone-wax implantasyonunun sonuçları

## Results of bone-wax implantation as a prosthesis after subcapsular orchietomy in a delayed testicular torsion model in rats

Mustafa Suat Bolat<sup>1</sup>, Recep Buyukalpelli<sup>2</sup>, Filiz Karagöz<sup>3</sup>

### ÖZ

**AMAÇ:** Gecikmiş testis torsiyonu olgularında klasik orşiyektomi, erkeklerde ciddi psikososyal sorunlara neden olmaktadır. Orşiyektomili erkeklerde psikolojik travmanın etkisini en aza indirmek için kullanılan testis protezlerinin tedavi maliyeti hala yüksektir. Bu protezler ameliyathanelerde stoklanmadığından ve orşiyektomi sırasında aynı seansta implantasyonu mümkün olmadığından, yerleştirilmesi ayrı bir seansta ek müdahale gerektirir. Bu deneysel gecikmiş testis torsiyonu yapılmış rat modelinde, subkapsüler orşiyektomi sırasında ulaşılmış oldukça kolay olan, testise benzer ovoid şekil verilmiş olan bone-wax parafinin testis protezi olarak kullanılabilirliğini araştırdık.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Erişkin erkek ratlar her biri 15 rat içeren iki gruba randomize edildi. Grup 1 ratların sağ testislerine 360 ° deneysel torsiyon uygulandı ve bu ratlar 1a, 1b ve 1c alt gruplarına randomize edilerek bunların torsiyone sağ testisleri sırasıyla 12, 24 ve 48 saat sonra cerrahi olarak detorsiyone edildi. Benzer şekilde Grup 2 ratların sağ testislerine 720 ° deneysel torsiyon uygulandı ve bu ratlar 2a, 2b ve 2c alt gruplarına randomize edilerek bunların da torsiyone sağ testislerine sırasıyla 12, 24 ve 48 saat sonra cerrahi detorsiyon uygulandı. Her iki gruptaki ratların cerrahi detorsiyon yapılan nekrotik sağ testislerine subkapsüler orşiyektomi yapıldı ve tunika albuginea içerisine ovoid şekil verilmiş bone-wax protezi yerleştirildi. Otuz gün sonra tüm ratlara bilateral orşiyektomi yapıldı ve örnekler fiziksel ve histopatolojik olarak incelendi.

**BULGULAR:** Ratlarda torsiyon süresi ve derecesine bakılmaksızın bone-wax kullanılan sağ testislerinin tunika albuginealarında minimal kalınlaşma, histiyositik reaksiyon ve yer yer yabancı cisim granülasyon dokusu gözlemlendi. Gecikmiş testis torsiyonunda testis parankiminde nekroz gözlenirse de tunika albugineanın minimal etkilendiği, kullanılan bu materyale karşı ciddi bir yabancı cisim reaksiyonu gelişmediği, bone-wax protez materyalinin tunika albuginea içinde çok iyi uyum sağlayarak testisi kozmetik olarak iyi taklit ettiği görüldü.

**SONUÇ:** Bu deneysel çalışmada, gecikmiş testis torsiyonu modelinde, klasik orşiyektomiye alternatif olarak, subkapsüler orşiyektomi sonrası testis protezi amacıyla bone-wax parafin implantasyonu uygulamasının sonuçları cesaret verici bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Bone-wax, rat, subkapsüler orşiyektomi, testis protezi, testis torsiyonu

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Classical orchietomy, which is the only treatment option for delayed testicular torsion, causes serious psychosocial problems in men. Standard testicular prostheses to be implanted to minimize the impact of psychological trauma have high treatment costs. Because standard testicular prostheses cannot be stocked in the operating room, it is impossible to implant it during orchietomy. Hence, these implants are placed with additional intervention. In this experimental rat model, during subcapsular orchietomy, we investigated the results of implantation of ovoid-shaped bone-wax paraffin as a testicular prosthesis which could easily be reached almost every operating room.

**MATERIAL and METHODS:** Mature male rats were randomized to two groups, each containing 15 animals. Three hundred and sixty-degree experimental right testicular torsion was applied in Group 1 rats and subsequently randomized to 1A, 1B and 1C subgroups according to their surgical detorsion time 12, 24 and 48 hours later, respectively. Similarly, 720-degree experimental right testicular torsion was applied in Group 2 rats and subsequently randomized to 2A, 2B and 2C subgroups according to their surgical detorsion time 12, 24 and 48 hours later, respectively. Necrotic testicular parenchyma was removed using the subcapsular orchietomy technique in the groups, ovoid-shaped bone-wax was placed in the tunica albuginea. Thirty days later, bilateral orchietomy was done all the rats and, specimens were physically and histopathologically examined.

**RESULTS:** Regardless of the duration and degree of torsion, light microscopic examination showed minimal thickening, histiocytic reaction and rare foreign body granulation reaction in the tunica albuginea. Although parenchymal necrosis was detected, tunica albuginea was minimally affected with no serious foreign-body reaction. Bone-wax material mimicked the testis as a testicular prosthesis.

**CONCLUSION:** This experimental study showed that, as an alternative to classical orchietomy, the results of bone-wax paraffin implantation as a testicular prosthesis after subcapsular orchietomy were found encouraging in delayed testicular torsion model.

**Keywords:** Bone-wax, rat, subcapsular orchietomy, testicular prosthesis, testicular torsion

<sup>1</sup>Gazi Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup>Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

#### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Uzm. Dr. Mustafa Suat Bolat  
Lise C No 32/b Kat 3 55060 Samsun - Türkiye  
Tel. +90 542 235 89 80  
E-mail: msbolat@gmail.com

**Geliş/ Received:** 10.08.2019

**Kabul/ Accepted:** 16.09.2019

## GİRİŞ

Testis torsiyonu, tedaviye geç kalındığında testis kaybına yol açan acil ve ciddi bir durumdur. Gonad kaybının kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de psikolojik travmaya yol açtığı çok iyi bilinmektedir. Depresyon, değersizlik hissi ve sosyal gelişim bozukluğu ortaya çıkabilir.<sup>[1]</sup> Testis torsiyonunun sıklıkla geliştiği çocuklarda ve genç erişkin erkeklerde bu psikolojik travma daha da belirgindir. Bunu önlemeye yönelik çabalar, skrotum içinde testisi yoğunluk ve şekil bakımından taklit eden protezlerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Geçmişte politetrafloroetilen (Teflon) subkapsüler orşiyektomiye takiben tunika albuginea içine implante edilmiş ancak bu uygulama, teflon parçacıklarının uzak organlara migrasyonu nedeniyle terk edilmiştir.<sup>[2]</sup> Yapılan bir çalışmada ise tavşanlarda subkapsüler orşiyektomi sonrası tunika albuginea içine yerleştirilen bone-wax parafinin çok iyi uyum sağladığı ve bone-wax'ın immunolojik reaksiyonlara neden olmadığı gösterilmiştir.<sup>[3]</sup>

Bone-wax, 125 yıldır kemik cerrahisinde kemik yüzeylerini kaplayarak kanın sızmasını mekanik tamponad oluşturmak suretiyle önleyen ve bileşiminde balmumu, parafin ve izopropil palmitat bulunan mat beyaz bir maddedir. Gama radyasyon yöntemi ile sterilize edilebilen bone-wax'ın en önemli iki avantajı kolay uygulanabilmesi ve çok düşük maliyetli olmasıdır.<sup>[4]</sup>

Standart olarak kullanılan silikon testis protezlerinin tedavi maliyetinin yüksekliği ve sağlık kurumlarında stoklanma olanağının olmaması gibi nedenlerle orşiyektomi girişimi sırasında implantasyonu söz konusu değildir. Bundan yola çıkarak, tedavi şansını yitirmiş gecikmiş testis torsiyonu olgularında, hemen hemen her ameliyathaneye kolayca ulaşılabilen kolayca ovoid şekil verilebilen bone-wax parafin implantasyonunun testis protezi olarak uygulanabilirliğini araştırdık.

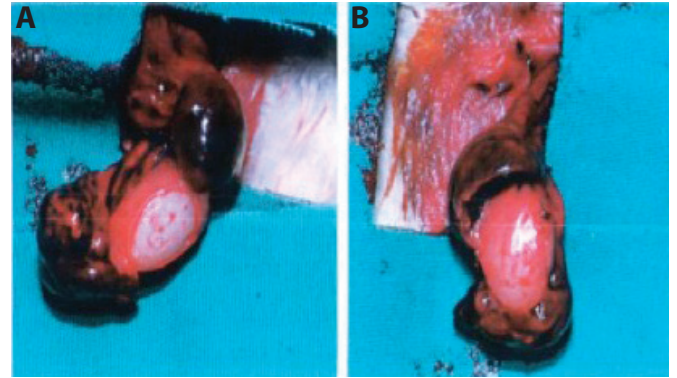
## GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuzmayıs Üniversitesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde ağırlıkları 260–500 gram arası değişen 30 erişkin Dawsley-Sprague erkek rat üzerinde gerçekleştirildi. Bu çalışma biyomedikal araştırmalarda hayvan hakları etik ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma süresince bütün ratlar standart kobay yemi ile beslendi ve yedi günlük uyum periyodu sonrasında ratlar her biri 15 rattan oluşan iki gruba ayrıldı. Eter inhalasyonu ile indüksiyonu takiben uyluk kasına 2 mg/100 g ketamin enjeksiyonuyla sağlanan genel anestezi altında skrotal bölge tıraş edildi, povidon iodin ile temizlendi ve uygun alan örtümü yapılarak sağ skrotal vertikal insizyonla testise ulaşıldı.

Farklı derece ve sürelerdeki torsiyonun tunika albuginea üzerine etkilerini inceleme amacıyla Grup 1 ratların sağ testislerine 360° deneysel torsiyon uygulandı ve ratlar her biri beş rattan oluşan 1a, 1b ve 1c alt gruplarına randomize edilerek bunların torsiyone sağ testisleri sırasıyla 12, 24 ve 48 saat sonra cerrahi olarak detorsiyone edildi. Benzer şekilde Grup 2 ratların sağ testislerine 720° deneysel torsiyon uygulandı ve bu ratlar her biri beş rattan oluşan 2a, 2b ve 2c alt gruplarına randomize edilerek bunların da torsiyone sağ testislerine sırasıyla 12, 24 ve 48 saat sonra cerrahi detorsiyon yapıldı. Saat yönünde torsiyone edilen testisler 5/0 ipek sütür ile testisin medyal ve lateral yüzlerinden skrotuma fikse edildi. Skrotal insizyon 5/0 krome sütür ile kapatıldı. Cerrahi işlem öncesinde ve postoperatif birinci gün 30 mg/kg IM sefalosporin uygulandı. Grup 1 ve 2 ratların altgruplarına uygulanan torsiyon, 12, 24 ve 48 saat sonra genel anestezi altında, detorsiyone edildi (Şekil 1). Antiepididimal yüzden vertikal insizyon yapıldı ve nekroza gitmiş olan testis parankimi tunika albugineadan sıyrılarak subkapsüler orşiyektomi gerçekleştirildi. Oluşan kaviteye, testis boyutlarına uygun miktarda ovoid şekil verilmiş bone-wax konarak tunika albuginea 5/0 kromik sütür ile kapatıldı. (Şekil 2a ve b).



Şekil 1. Deneysel torsiyon uygulanmış sağ testis.



Şekil 2. A-B, Nekrotik testis parankimine subkapsüler orşiyektomi sonrası ovoid şekil verilmiş olan bone-wax parafinin tunika albuginea içerisine yerleştirilmesi.

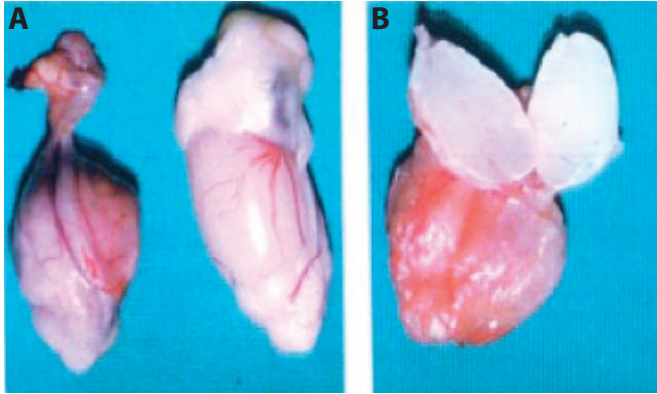


Detorsiyon sonrası bone-wax protezi yerleştirilen Grup 1 ve 2 ratlara implantasyondan 30 gün sonra bilateral skrotal orşiyektomi yapıldı. Alınan örnekler ayrı ayrı kaplarda %10 formalin çözeltisi içinde histopatolojik incelemeye gönderildi. Elde edilen kesitler, Hematoksilen & eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

## BULGULAR

### A. Makroskopik bulgular

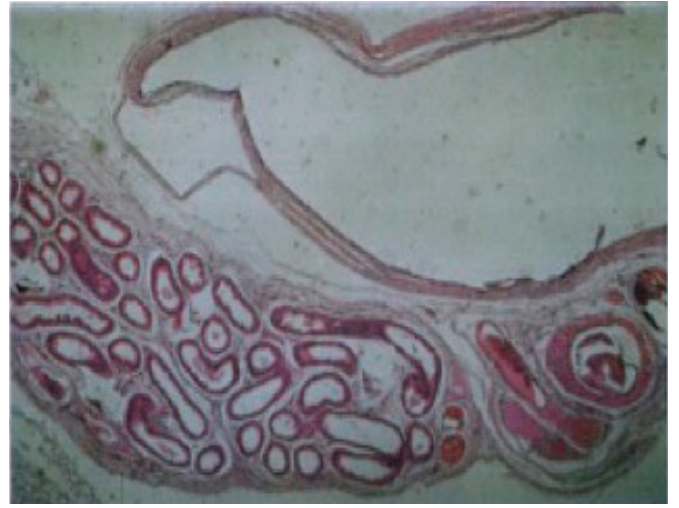
Çalışma başlangıcında fizik incelemede bütün ratların sağ ve sol testis boyutları benzer bulundu ( $p>0,05$ ). Testis torsiyonu yapıldıktan 12, 24 ve 48 saat sonra her iki grupta da skrotal minimal hiperemi, sağ testisteki dolaşım bozukluğuna bağlı olarak skrotal renk değişimi ve ödem gözlemlendi. Torsiyon yapılan tarafta spermatik kordda belirgin ödem vardı. Bone-wax implantasyonundan 30 gün sonra yapılan orşiyektomi materyallerinin inceleme bulguları sol testisler için normaldi. Sağ testis tunika albuginealarının bütünlüğünün korunmuş olduğu ve bu tarafın palpasyonda kıvamının minimal arttığı gözlemlendi (Şekil 3a ve b).



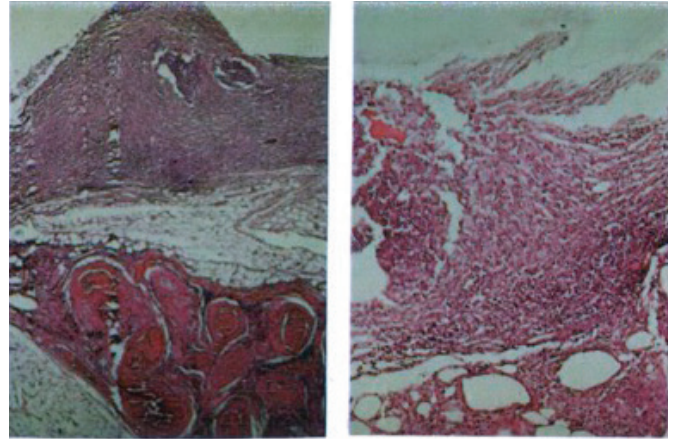
Şekil 3. A-B, Bone-wax implantasyonundan 30 gün sonra sağ ve sol orşiyektomi materyallerinin görünümü.

### B. Histopatolojik Bulgular

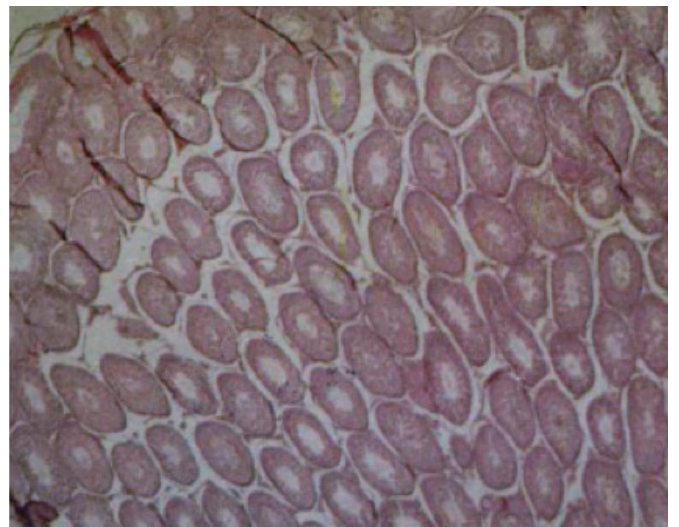
Grup 1a, 1b ve 1 c ratların tunika albuginealarında minimal kalınlaşma ve iç yüzeyde histiyositik reaksiyon ve minimal granülasyon gözlemlendi (Şekil 4 ve 5). Grup 2a, 2b ve 2 c ratların histopatolojik değerlendirmesinde tunika albugineada hafif fibröz kalınlaşma, minimal histiyositik formasyon ve çevre dokuda minimal konjesyonun eşlik ettiği inflamasyon dikkati çekti. Grup 2 c'de farklı olarak tunika albugineanın dışında yabancı cisim granülasyon ve inflamasyon gözlemlendi. Bu gruptaki ratların sadece birinde minimal mononükleer hücre infiltrasyonuna rastlandı. Gruplara bakılmaksızın ratların tamamında, sol testisler histolojik olarak normal bulgular gösterdi (Şekil 6).



Şekil 4. Subkapsüler orşiyektomi sonrası histolojik bütünlüğü korunmuş olan sağ testis tunika albuginea ve epididim (x25 Hematoksilen&Eozin).



Şekil 5. Subkapsüler orşiyektomi sonrası tunika albugineada minimal kalınlaşma, iç yüzeyde histiyositik reaksiyon ve minimal inflamasyon (x25 Hematoksilen&Eozin).



Şekil 6. Normal histolojik görünümdeki sol testis dokusu (x25 Hematoksilen&Eozin).

## TARTIŞMA

Skrotal orşiyektomi, üroloji pratiğinde farklı endikasyonlarla uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Testis travmaları, gecikmiş spermatik kord torsiyonları ve metastatik prostat adenokarsinomlu olgularda cerrahi kastrasyon amaçlı orşiyektomi bu endikasyonlardan bazılarıdır. Biyolojik olarak, tek taraflı orşiyektomi kişinin cinsel ve üreme fonksiyonlarını etkilemese de testis kaybı kişinin kendini değersiz hissetmesine ve psikososyal bakımdan sorunların gelişmesine yol açabilir. Orşiyektomi erkeklerde sıklıkla utanç hissi ve erkeklik fonksiyonunun azaldığı düşüncesi neden olur. Hastaya orşiyektomi öncesi doğal görünüm sağlamak amacıyla orşiyektomi sırasında ya da sonrasında yerleştirilen testis protezleri çok düşük bir komplikasyon oranı ile güvenle yerleştirilmektedir. Orşiyektomi yapılan olgularda gonad kaybı nedeniyle oluşabilecek psikolojik sorunları ortadan kaldırmak için farklı tipte testis protezleri geliştirilmiştir. Subkapsüler orşiyektomi tekniğinde, tunica albuginea korunarak boş skrotum duyusuna neden olmayacak şekilde palpe edilebilen bir doku bırakılır. Yapılan bir çalışmada, subkapsüler teknik uygulanan hastaların %19'unda; klasik orşiyektomi uygulananların ise %60'ında psikolojik bakımdan memnuniyetsizlik oranı rapor edilmiştir.<sup>[5]</sup> Bu açıdan bakıldığında farklı nedenlerle orşiyektomi yapılan olgularda, testisi iyi taklit edilebilen protez materyallerinin skrotal implantasyonunun, psikolojik sorunların daha az gelişmesine katkıda bulunacağı varsayılabilir.

Silikon protezler, 1960'lı yılların başından beri kadınlarda meme protezi olarak kullanılmaktadır. Ürolojide silikonun testis protezi olarak kullanılması ise ilk olarak 1973'de Lattimer ve ark. ile başlamıştır.<sup>[6]</sup> Ancak bu ilk jenerasyon silikon protezlerin kıvamlarının sert olması nedeniyle, proteze esneklik ve yumuşaklık sağlaması için kauçuk bir kaplamanın ortasına silikon komponent yerleştirilerek kullanılmaya başlanmıştır.

Günümüzde üretilen testis protezlerinin ameliyathanelerde kolaylıkla stoklanamaması ve tedavi maliyetinin hala yüksek olması gibi dezavantajları vardır.<sup>[7]</sup> Özellikle beyin cerrahi ve ortopedi alanında yıllarca kullanılmasına rağmen, ciddi bir reaksiyona yol açmayan bone-wax parafin,<sup>[8]</sup> düşük maliyeti, hemen her ameliyathanede kolayca ulaşılabilmesi ve tunica albuginea içinde çok iyi uyum sağlaması gibi nedenlerle bu çalışmada testis protezi olarak kullanılmıştır.

Silikon protezlerin yaygın kullanımı, komplikasyonların daha fazla bildirilmesine yol açmıştır. Proteze bitişik bölgelerde fibröz kapsül oluşumu ve yabancı cisim

reaksiyonu, uzun takiplerde, silikon partiküllerinin bölgesel, nadiren de paraaortik lenf düğümlerine ve solid organlara migrasyonuna ikincil olarak granüloamatöz hepatit, hiperkalsemi ve splenomegali bildirilmiştir.<sup>[9-13]</sup> Daniel ve ark., metastatik prostat adenokarsinomlu 10 hastaya subkapsüler orşiyektomi yapmış ve silikon protezi subkapsüler olarak başarıyla implante etmiş, sadece bir olguda minimal skrotal ödem rapor etmiştir.<sup>[14]</sup> Bununla birlikte, silikon protez kılıfın yırtılması sonucu silikon kaçağı ve buna bağlı granüloamatöz reaksiyon nedeniyle inflamasyon ve ağrı oluşabilir.<sup>[15]</sup>

Bone-wax parafin, bileşiminde %75 balmumu, %15 parafin ve %10 oranında izopropil palmitat bulunan ve uzun yıllardan beri kemik kaynaklı kanamaların kontrolünde kullanılan, emilmeyen ve biyokimyasal reaksiyona girmeyen bir maddedir.<sup>[4]</sup> Meme protezlerine kıyasla hipoksiye daha dirençli olan tunica albugineaaya implante edilen testis protezlerinin daha az granülasyona yol açması mantıklıdır.<sup>[16]</sup> Anderson ve ark., testis torsiyonuna bağlı olarak kontralateral testiste spermatogenetik aktivitenin azaldığını hatta maturasyon arresti gelişebileceğini bildirmiştir.<sup>[7]</sup> Aksine, testis torsiyonunun pubertal sıçanlarda kontralateral testiste spermatogenez üzerinde uzun sürede etki yapmadığı bildirilmiştir.<sup>[18]</sup>

Çalışmamızda, torsiyone edilen sağ testis tunica albuginealarının doku bütünlüğünün korunduğu ve bone-wax çevresinde, protezi çepeçevre koruyan bir fibröz kapsül oluştuğu gözlemlendi. Her iki grupta da torsiyon oluşturulmamış olan sol testis dokularının histolojik değerlendirilmesinde Sertoli hücrelerinde, spermatogenetik aktivitede ve intersitisyel hücrelerde atrofi ya da dejenerasyon bulgusuna rastlanmamıştır.

Sonuç olarak gecikmiş testis torsiyonu modeli oluşturulan bu deneysel çalışmada, klasik orşiyektomi ve sonrasında silikon testis protezi implantasyonuna alternatif olarak subkapsüler orşiyektomi sonrası aynı seansta bone-wax protezi uygulamasının sonuçları cesaret verici bulunmuştur.

---

### Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

---

### Peer-review

Externally peer-reviewed.

### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

### Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

---

## KAYNAKLAR

1. Zilberman D, Winkler H, Kleinmann N, Raviv G, Chertin B, Ramon J, Mor Y. Testicular prosthesis insertion following testicular loss or atrophy during early childhood—technical aspects and evaluation of patient satisfaction. *J Pediatr Urol* 2007;3:461–5. [\[CrossRef\]](#)
2. Malizia AA, Reiman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson RC Jr, et al. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytef (Teflon). *JAMA* 1984;251:3227–81. [\[CrossRef\]](#)
3. Büyükalpelli R, Ulubay M, Sarıkaya Ş, Karagöz F, Bolat MS, Yıldız S. Tavşanlarda subkapsüler orşiyektomi sonrası Bone-wax protez yerleştirilmesi ve bunun Antisperm-antikor seviyesine etkisi. *Üroloji Bülteni* 1997;8:49–52.
4. Das JM. Bone wax in Neurosurgery: A Review. *World Neurosurg* 2018;116:72–6. [\[CrossRef\]](#)
5. Yıkılmaz TN, Öztürk E, Hamidi N, Başar H. Comparison of Subcapsular and Total Orchiectomy in Patients with Prostate Cancer. *Bull Urooncol* 2018;17:5–8. [\[CrossRef\]](#)
6. Lattimer JK, Vakili BF, Smith AM, Morishima A. A natural-feeling testicular prosthesis. *J Urol* 1973;110:81–3. [\[CrossRef\]](#)
7. Karademir K, Senkul T, Demir S, Erden D, Iseri C, Baykal K. A New Testis Prosthesis Material: Polymethylmethacrylate. *Urol Int* 2004;72:71–5. [\[CrossRef\]](#)
8. Zhou H, Ge J, Bai Y, Liang C, Yang L. Translation of bone wax and its substitutes: History, clinical status and future directions. *J Orthop Translat* 2019;17:64–72. [\[CrossRef\]](#)
9. Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular Contracture after Breast Augmentation: An Update for Clinical Practice. *Arch Plast Surg* 2015;42:532–43. [\[CrossRef\]](#)
10. Doherty AP, Mannion EM, Moss J, Ockrim JL, Christmas TJ. Spread of silicone to inguinal lymph nodes from a leaking testicular prosthesis: a cause for chronic fatigue? *BJU Int* 2000;86:1090. [\[CrossRef\]](#)
11. Patel CN, Macpherson RE, Bradley KM. False-positive axillary lymphadenopathy due to silicone granuloma on FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2405. [\[CrossRef\]](#)
12. Dangol GMS, Negrete H. Silicone-Induced Granulomatous Reaction Causing Severe Hypercalcemia: Case Report and Literature Review. *Case Rep Nephrol* 2019;8:9126172. [\[CrossRef\]](#)
13. Bommer J, Ritz E, Waldherr R. Silicone-induced splenomegaly: treatment of pancytopenia by splenectomy in a patient on hemodialysis. *N Engl J Med* 1981;305:1077–9. [\[CrossRef\]](#)
14. Merrill DC. Intracapsular testicular prosthesis. *Urology* 1991;37:78–9. [\[CrossRef\]](#)
15. Lu LB, Shoaib BO, Patten BM. Atypical chest pain syndrome in patients with breast implants. *South Med J* 1994;87:978–84. [\[CrossRef\]](#)
16. Reddy Dyhana R, Rajendranath N, Pramod Kumar D, Raghavender KBP. Microanatomical studies on the testis of domestic pig (*Sus scrofa domestica*). *Int J Sci Environ Tech* 2016;5:2226–31. <http://www.ijset.net/journal/1148.pdf>
17. Anderson JB, Williamson RC. The fate of the human testes following unilateral torsion of the spermatic cord. *Br J Urol* 1986;58:698–704. [\[CrossRef\]](#)
18. Lorenzini F, Tambara FR, Gomes RPX, Martino-Andrade AJ, Erdmann TR, Matias JEF. Long-term effects of the testicular torsion on the spermatogenesis of the contralateral testis and the preventive value of the twisted testis orchiepididymectomy. *Acta Cir Bras* 2012;27:388–95. [\[CrossRef\]](#)