

Erkek Üreme Sağlığı

Nonpalpabl testislerin orşiopeksi sırasında prosesus vaginalis diseke edilmeli ve yüksek ligasyon yapılmalıdır

During orchiopexy of the nonpalpable testis, the processus vaginalis should be dissected and high ligation performed

Kaan Sönmez¹, Ramazan Karabulut¹, Zafer Türkyılmaz¹, Abdullah Can Başaklar¹

ÖZ

AMAÇ: İnmemiş testisli hastalarda patent prosesus vaginalis (PPV) ve fitik birlaklılığı ile ilgili veriler tartışmalıdır. Bazı pediyatrik cerrah ve özellikle urologlar PV'ye inmemiş testis ameliyatı sırasında dokunmazken, çoğunlukla fitik oluşumunu önlemek ve etkin bir orşiopeksi sonucu elde etmek için PV'yi disseke ederek yüksek ligasyon yaparlar. Bu çalışma, özellikle palpe edilemeyecek inmemiş testisli olguların tedavisi sırasında PV dissekşiyonu ve yüksek ligasyonun önemini vurgulamak için yapılmıştır.

GEREÇLER ve YÖNTEMLER: Çalışmaya alınan 64 nonpalpabl testis (NPT) olgusunun klinik bulguları ve cerrahi prosedürleri geriye dönük olarak incelendi.

BULGULAR: Ortalama hasta yaşı 2,6 (1,0–12,5) yıl olarak bulundu. Sağ ve sol NPT sırasıyla 45 ve 19 hastada tespit edildi. Abdomino-skrotal ultrasonografide 11 hastada testis görüntülenemeyenken, dokuz hastada atrofik olarak saptandı. Dokuz hastada kasık şişliği bir ebeveyn tarafından vurgulanırken, 25 hastada inguinoskrotal muayene sırasında ipek belirtisi işaretü veya PPV saptandı. Tüm hastalarda inmemiş testis ameliyatı inguinal yaklaşımıyla gerçekleştirildi. Operasyon sırasında inguinal kanal açıldı ve vakaların 45'inde iç ring normalden geniş çapta (>2,5 cm) ve inguinal tabanın bu genişliğe bağlı zayıf olduğu görüldü. Ayrıca testis iç ringden inguinal kanala doğru çekildiğinde testisin PV içinde izlenimi verdiği ve PV'nin çokince ve frajil olduğu görüldü. Tüm hastalara PV dissekşiyonu ve yüksek ligasyon uygulandı. Hastalarımızın ikisinde kademeli orşiopeksi gereklirken, 18'inde Prentiss manevrası ile, diğer vakalarda da normal prosedür ile skrotumda subdarts poş hazırlanarak orşiopeksi tamamlanmıştır. Ameliyat sonrası skrotal ödem altı, yara enfeksiyonu üç hastada tespit edildi. İzlemde iki vakada testiküler atrofi, dört vakada da nüks inmemiş testis tespit edildi. Hiçbir hastamızda takip sırasında inguinal fitik gelişme zezken, tüm operasyonlar günübirlik olarak gerçekleştirildi.

SONUÇ: PV'nin dissekşiyonu ve yüksek ligasyonu başarılı orşiopeksi ve kasık fitığının önlenmesi için palpe edilemeyecek inmemiş testisli hastalarda etkili bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: prosesus vaginalis, inmemiş testis, yüksek ligasyon, fitik, orşiopeksi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Data on the prevalence of patent processus vaginalis (PPV) and hernia in patients with cryptorchidism are controversial. While some pediatric surgeons do not dissect the PV, most prefer to do so to prevent hernia formation, and to achieve an effective orchiopexy outcome. This study was performed to evaluate the importance of dissection and high ligation of the processus vaginalis (PV) during treatment of undescended testis (UT).

MATERIALS and METHODS: The clinical findings and surgical procedures of 64 patients with UT were retrospectively investigated.

RESULTS: The mean patient age was 2.6 (range, 1.0–12.5) years. Nonpalpable testes (NPT) were located on the right and left side in 45 and 19 patients, respectively. Ultrasonography revealed no testis in 11 patients, and an atrophic testis in 9 patients. Nine patients had a parent with an inguinal hernia, and the silk sign or a patent PV was detected during inguinoscrotal examination in 25 patients. UT repairs were performed by an inguinal approach in all patients. The inguinal canal was opened in all patients; 45 patients had a wider-than-normal internal ring (>2.5 cm), and the posterior wall of the inguinal canal was consequently weakened. Two-stage orchiopexy was performed in 2 patients, and 18 underwent the Prentiss maneuver. In the remaining patients, the dissection was easily performed and the testes were reduced without any difficulty. Scrotal edema and wound infection occurred in 6 and 3 patients, respectively. Two patients presented with an atrophic testis, and four had recurrent UT. Inginal hernia was not observed in any of the patients during the study period, and all procedures were performed on an outpatient basis.

CONCLUSION: High ligation of the PV is an effective method for successful orchiopexy, and prevention of inguinal hernia in patients with NPT and UT.

Keywords: processus vaginalis, undescended testis, high ligation, hernia, orchiopexy

GİRİŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Prof. Dr. Ramazan Karabulut
Besevler 06550 Ankara, Türkiye
Tel. +90 542 681 84 81
E-mail: karabulut@yahoo.com

Geliş/ Received: 07.03.2018
Kabul/ Accepted: 22.03.2018

Bir yaşın üzerindeki hastalarda inmemiş testis insidansı %2,2'dir. Bu hastaların yaklaşık %20'sinde palpe edilemeyecek inmemiş testis (NPT) vardır. NPT'li hastaların da yaklaşık yarısında testis karın boşluğununda bulunur; kalanında ise testis ya genellikle atrofiktir ya da antenatal torsiyon veya intra-uterin testis agenezisine sekonder palpe edilemez

konumdadır.^[1,2] İnmemiş testisli hastalarda patent prosesus vaginalis (PPV) ve fitik birlikteliği ile ilgili veriler tartışmalıdır. Bazı pediatrik cerrah ve özellikle ürologlar PV'ye ameliyat sırasında dokunmazken, çoğunluk ise fitik oluşumunu önlemek ve etkin bir orşiopeksi sonucu elde etmek için PV'yi disseke ederler.^[3-5] Genel olarak iç inguinal halka açıklığının 1 cm'den küçük olması laparoskopik fitik onarımında cerrahi için bir endikasyon değildir. Eğer bu açıklık 2,5 cm üzeri ise genelde kese disseksiyonu ve sütürasyon önerilmiştir.^[6] Bu çalışmanın amacı, iç inguinal halka düzeyinde veya karın içi konumda olan inmemiş testislerin onarımı sırasında PV'nin spermatik kord ve testis damarlarından disseksiyonu ve yüksek ligasyonunun önemini vurgulamaktır.

YÖNTEM

Kliniğimizde 1998–2017 yılları arasında 1420 inmemiş testis vakası opere edilirken bunların sadece 64'ü NPT idi. Bu çalışmada orşiopeksi yapılan 64 karın içi yerleşimli NPT vakasının yaşı, tarafı, klinik bulguları ve cerrahi işlemi geriye dönük olarak incelendi.

BULGULAR

Ortalama hasta yaşı 2,6 (1,0–12,5) yıl olarak bulundu. Sağ ve sol tarafta NPT sırasıyla 45 ve 19 hastada tespit edildi. Operasyon öncesi yapılan fizik muayenede bu çocukların %70 (n=45)'inde iç ring hizasında el altından kaçan ve testis olduğu düşünülen lezyon hissedilirken, geri kalan vakalarda testis palpe edilemedi. Skrotal ve abdominal ultrasonografi tüm hastalara yapıldı. Ultrasonografik olarak sadece 11 vakada testis görüntülenemekteken, karşı testise göre ufak olarak inmemiş testis dokuz vakada tespit edildi. Bu hastaların dokuzunda inguinal fitiği benzer şikayet ebeveynler tarafından görülürken, silk sign (ipek belirtisi) veya PPV inguino-skrotal muayenede 25 hastada tespit edildi. Hiç bir hastamızda bulantı, kusma ya da skrotum ve inguinal bölge eritemi gibi boğulmuş fitik belirti ve bulgusu yok idi. Hastaların inmemiş testis onarımı cilt katlanılarına paralel şekilde inguinal kesi ile yapıldı. Tüm olgularda inguinal kanal eksternal oblik kas kesilerek açıldı ve vakaların 46'sında iç ring normalden geniş çapta (>2,5 cm) olduğu görüldü. Ayrıca, testis karından doğrularak iç halkadan inguinal kanala doğru çekildiğinde; testisin PV içinde izlenimi verdiği ve bu olguların PV'sinin fitik olgularınıninkine kıyasla çok ince ve frijil olduğu görüldü. Bu genişlik nedeniyle intraperitoneal sıvının rahatça PPV içine girdiği ve fitik kesesini taklit eder biçimde şiş olduğu görüldü. Bu inmemiş testislerin orşiopeksisi sırasında genişlemiş PV'nin vas deferens ve pleksus pampiniformisinden disseksiyonu yanında PV'nin bu yapılardan tamamen

ayrıldıkten sonra pre-peritoneal yağ dokusu hızasında (iç inguinal halka seviyesi) çepeçevre dönülüp yüksek ligasyonu 4/0 poliglaktin ile yapıldı. Bu işlem yapılırken normalden genişlemiş ve çok ince olan PV %29,6 (19 vaka) oranında açılmasına rağmen 64 vakada da yüksek ligasyon tamamıyla yapılabildi. Artmış iç inguinal halka çapı, testisin karın içinden PV içine doğar nitelikte olması ve çok gergin inmemiş testis olması yüzünden, bu vakaların orşiopeksisi sırasında PV açılsa bile daha kolay onarım için PV disseksiyonuna daha dar alanda çalışılarak iç ring hızası ile testisin ortası mesafeden başlandı. Hasta testislerinin rahat inmesi için %3,1 oranında (iki hasta) kademeli ve %28,1 oranında (18 hasta) Prentiss manevrası ile orşiopeksi yapıldı. Diğer 44 hasta da ise skrotumda subdertos poş hazırlanarak orşiopeksi işlemi tamamlandı. Tüm ameliyatlar günübirlik cerrahi ile gerçekleştirildi. Skrotal ödem %9,3 (altı hasta) oranında ve yara enfeksiyonu %4,6 (üç hasta) oranında hastalarda ilk haftada görüldü. Ortalama 2,9 yıl (9 ay – 10 yıl) izlemde; %3,1 (iki vaka) testiküler atrofi ve %6,2 (dört vaka) nüks inmemiş testis tespit edildi. Bu nüks olan bir vakaya Prentiss onarımı, diğer üç vakaya ise tekrar klasik orşiopeksi ameliyatı yapılması gerekti. Takipte hiçbir hastamızda inguinal fitik gelişmedi.

TARTIŞMA

Doğumdan sonra testis ve abdominal kavite arası PPV kapanır ve peritoneal kavite ile ilişki kesilerek sadece testisi saracak konuma gelir. Eğer bu kapanma işlemi yetersiz olursa fitik ya da hidrosel gibi çeşitli klinik durumlar ortaya çıkar.^[7] Çocuklarda fitik oranı %0 ile %4,4 arasında değişirken, PPV'nin açık kaldığı erken doğmuş bebeklerde bu oran %16–25 gibi yüksek oranlara çıkmaktadır.^[8] Çoğu gerçek inmemiş testis vakaları (%90) hatta retraktıl testisler bile PPV ile birlikedir. Elder çalışmásında NPT olgularına laparoskopî yapmış ve testisin olduğu görülen 47 vakanın 43'tünde PPV (%91) tespit etmişken, PV'si kapalı olan 77 vakanın 75'inde (%97) testisin olmadığını göstermiştir.^[9] Barthold PPV görülen fitik, hidrosel ve inmemiş testis vakalarında epididimal anomalileri incelemiştir ve inmiş testislerde %34 ve inmemiş testislerde %72 epididimal anomalî göstermiştir. Sonuçta androjenik uyaranın PV'nin kapanması için gerekli olduğunu ve inmemiş testislerde PPV oranının arttığını söylemiştir.^[10] Radmayr ve ark. ise inmemiş testislerde %26 ile belirgin olarak artmış inguinal fitik bildirmiştir.^[11] Klasik olarak inmemiş testis operasyonu sırasında fitik kesesinin ya da PV'nin iç ring hızasında yeterli disseksiyon sonrası yüksek ligasyonu önerilmektedir. Jain ve ark., yaşları 6 ay ile 10 yıl arası olan toplam 450 orşiopeksi vakasını incelemiştir ve bunların hiçbirinde klinik olarak belirgin fitik tespit etmemiştir.

Onlarca kese ya da PV'yi açmışlar ve iç ring hızında kord ve elamanlarından ayırarak hiçbir hastada yüksek ligasyon yapmadan orşiopeksi tamamlamışlardır. Bu hastaların takiplerinde fitik gelişmemiştir. Fakat bu serinin tamamı palpabl inmemiş testis vakalarından oluşmaktadır.^[4] Hatta Mohta ve ark., çocuk inguinal herni onarımlarında bile fitik kesesinin yüksek ligate edilmemesini önermişlerdir.^[5] Schier laparoskopik fitik onarımında fitik kesesinin kesmesi ile bağlanmasıının birbirinden farklı olmadığını ve açık iç inguinal halkanın fitik anlamı taşımıadığını söylemiştir.^[12] Handa ve ark. da laparoskopik orşiopekside iç halka kapatılmasının gereksiz olduğunu ifade etmiştir.^[13] Blacburn ve ark., Fowler-Stephens orşiopeksi yaptıkları vakalarda sadece indirekt fitik kesesini ayırarak yüksek ligasyon yapmamışlardır. Yaklaşık 2,7 yıl takiplerde, direkt ya da indirekt herni görmemişlerdir.^[14] Bunların tersine, Varela-Cives ise inmemiş testislerde herniografi yaparak PPV'yi araştırmış; 376 inmemiş testis vakasında 95 PPV (%25,3) saptarken, normal inmiş testislerde 244 vakada 31 (%12,7) PPV bulunmuşlardır ($p=0,0001$). Ayrıca, yaşı küçük olanlarda daha fazla PPV oranı olduğunu söyleyerek, NPT'lerde %41,23 oranında PPV göstermişlerdir.^[15] İki prospektif çalışmada da inmemiş testisli çocukların ameliyatı sırasında (klinik fitik ve hidrosel olan vakalar dışarda bırakıldığından) PPV sırasıyla %71 ve %77 tespit edilmiştir.^[16,17] İnmemiş testisli hastaların PPV varlığı, hasta yaşı ve testis pozisyonu ile alakalıdır. Eğer hasta 2 yaş altı ise PPV görülme sıklığı %68,7 iken bu oran dramatik olarak düşecek şekilde 2–6 yaş arası %27,2 ve 6–12 yaş arası ise %11,2 bulunmuştur. İç inguinal halka ya da karın içi yerleşimli inmemiş testislerde daha aşağı yerleşimli inmemiş testislere göre belirgin artmış PPV saptanmıştır.^[15] Ceccanti ve ark.'nın 123 hasta ve 147 orşiopeksilik serisinde olgular PV'nin disseke edilip yüksek ligasyon yapıldığı ve sadece disseke edilip yüksek ligasyon yapılmadığı şeklinde iki gruba ayrılarak takip edilmiştir. Ortalama 39 aylık takipte her iki grupta da fitik görülmediği bildirilmiştir ($p=0,16$). Yüksek ligasyon yapılan grupta bir, yapılmayan grupta ise iki inmemiş testis nüksü görülmüştür ($p=0,42$). Fakat bu iki grup da NPT içermeyen, inguinal kanal ve preskrotal yerleşimli inmemiş testis vakalarından oluşmaktadır.^[18] Benzer şekilde, skrotal orşiopeksi yapılan preskrotal yerleşimli inmemiş testisli 137 hasta ve 227 inmemiş testis vakasında PV ligasyonu yapılmamış ve bu hastalarda da fitik gelişmemiştir. Bu araştırmacılar da inmemiş testis ameliyatlarında yüksek ligasyon önermemiştir.^[19] Ameliyat sonrası fitik görülmemesinin sebebi, peritonunun mezodermal hücrelerinde *in situ* metamorfoza bağlı spontan iyileşmesine bağlıdır.^[5] Üstteki bilgiler ışığında, inmemiş testislerin indirilmesinde PPV bağlayan ya da bağlamayan makaleler kendi görüşlerini destekleseler de, biz tüm olgularımızda rahat bir

orşiopeksi ve yüksek başarı için PPV disseksiyonunu yapmaktadır. Burada sadece NPT vakalarının seçilme nedeni ise, bu vakalardaki PPV oranın daha yüksek görülmesi yanı sıra, testisin diğer inmemiş testis vakalarına göre daha gergin olduğu için PPV disseksiyon ve yüksek ligasyon işleminin gerekliliğini vurgulamaktır. Eğer belirgin fitiği var olan çocukta tanı anında inmemiş testis varsa, orşiopeksi fitik onarımı ile birlikte yapılabilir. Böyle olmayan vakalarda ise fitik onarımı orşiopeksi zamanında yapılabilir. Riquelma ve ark.'nın laparoskopik orşiopeksi serisinde 31 hastanın 23'ünde (%69,9) inguinal fitik tespit edilmiştir (yorumda bunların klinik olarak belirgin fitik olmadığı sadece açık iç inguinal halka olduğu vurgulanmış) ve bunların 16'sı palpapl iken yedisi NPT imiş. Laparoskop ile sadece PPV çıkarılmış, fitik için onarım yapılmamış ve hiçbir hastada takipte fitik gelişmediği söylemiştir.^[7] Bizim çalışmamızda, operasyon öncesi dokuz vakada aile tarafından ve 25 vakada ise fizik muayene sırasında silk sign bulgusu tespit edildi. Operasyon sırasında ise NPT olgularının hepsinde geniş bir PPV olduğu görüldü. PV'nin yüksek ligasyonu ve testisin orşiopeksisi sonrasında hiçbir vakamızda fitik tespit edilmemesi, yaptığımız işlemin uygunluğunun göstergesidir. Biz bu vakalarda açık orşiopeksiye tercih ettik, çünkü yeterli PPV ya da kese disseksiyonu ve yüksek ligasyonun inmemiş testis tedavisi için başlıca faktör olduğuna inanmaktayız. Bu yaklaşım, yüksek ligasyon için hazırlanan PPV'in kontrollü açılarak karın içine bakılmasına ve testis araştırmasına da izin vermektedir. PPV disseksiyonuna iç ring ve testis arası bölgeden yapılarak başlanmalıdır. Bu yaklaşım sayesinde, daha küçük çapta PV'nin disseksiyonu yapılmakta ve PV açılsa bile iç ring hızında yapılan onarımlara göre daha kolay toparlanarak onarılması sağlanmaktadır. Ayrıca, PV'nin klasik olarak bu şekilde yüksek ligate edilmesi; karın içinden indirilen inmemiş testis vakalarının indirilemeyecek en mükemmel noktaya, daha az gerginlikte indirilmesi ya da tespitini sağlamakta, Prentiss onarımı için ortam oluşturmaktakta ve ileride geniş iç halka veya taban bozukluğuna bağlı inguinal fitikler oluşmasını engellemektedir. Fakat, literatürde bu tür bir çalışma olmayıp, özellikle NPT vakalarında PV'nin disseke edilip yüksek ligate edildiği ve edilmediği şeklinde iki grup oluşturarak prospektif bir çalışma yapılmasıının bu konuya daha iyi aydınlatacağı kanaatindeyiz.

SONUÇ

Laparaskopik ya da açık orşiopeksi sırasında özellikle NPT ve diğer inmemiş testis vakalarında ileride oluşabilecek fitiği engellemek ve testisin daha da aşağıya indirilmesi için prosesus vaginalis yüksek ligate edilmelidir. Böylece testise zarar verecek ikincil ameliyatlara da gerek kalmayacaktır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Çıkar Çalışması

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. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993;92:44–9.
2. Levitt SB, Kogan SJ, Engel RM, Weiss RM, Martin DC, Ehrlich RM. The impalpable testis: a rational approach to management. *J Urol* 1978;120:515–20.
3. Leung AK, Robson WL. Current status of cryptorchidism. *Adv Pediatr* 2004;51:351–77.
4. Jain VK, Singh S, Garge S, Joshi M, Sanghvi J. Orchidopexy sans ligation technique of orchidopexy. *Afr J Paediatr Surg* 2011;8:112–4. [\[CrossRef\]](#)
5. Mohta A, Jain N, Irniraya KP, Saluja SS, Sharma S, Gupta A. Non-ligation of hernial sac during herniotomy: a prospective study. *Pediatr Surg Int* 2003;19:451–2. [\[CrossRef\]](#)
6. Shehata SM, ElBatarny AM, Attia MA, El Attar AA, Shalaby AM. Laparoscopic Interrupted Muscular Arch Repair in Recurrent Unilateral Inguinal Hernia Among Children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015;25:675–80. [\[CrossRef\]](#)
7. Riquelme M, Aranda A, Rodriguez C, Cortinas J, Carmona G, Riquelme-Q M. Incidence and management of the inguinal hernia during laparoscopic orchiopexy in palpable cryptorchidism: preliminary report. *Pediatr Surg Int* 2007;23:301–4. [\[CrossRef\]](#)
8. Glick PL, Boulanger SC. Inguinal hernias and hydroceles. In: Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge J-M, Shamberger R, Caldamone AA, editors. *Pediatric Surgery, 2-Volume Set*, 7th ed. PA: Elsevier Saunders; 2012. pp. 985–1001.
9. Elder JS. Laparoscopy for impalpable testes: significance of the patent processus vaginalis. *J Urol* 1994;152(2 Pt 2):776–8.
10. Barthold JS, Redman JF. Association of epididymal anomalies with patent processus vaginalis in hernia, hydrocele and cryptorchidism. *J Urol* 1996;156:2054–6.
11. Radmayr C, Corvin S, Studen M, Bartsch G, Janetschek G. Cryptorchidism, open processus vaginalis, and associated hernia: laparoscopic approach to the internal inguinal ring. *Eur Urol* 1999;36:631–4. [\[CrossRef\]](#)
12. Schier F. Laparoscopic inguinal hernia repair –prospective personal series of 542 children. *J Pediatr Surg* 2006;41:1081–4. [\[CrossRef\]](#)
13. Handa R, Kale R, Harjai MM. Laparoscopic orchiopexy: is closure of the internal ring necessary? *J Postgrad Med* 2005;51:266–7.
14. Blackburn SC, Adams SD, Mahomed AA. Risk of hernia occurrence where division of an indirect inguinal sac without ligation is undertaken. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012;22:713–4. [\[CrossRef\]](#)
15. Varela-Cives R, Bautista-Casasnovas A, Taboada-Santomil P, Estevez-Martinez E, Mendez-Gallart R, Pombo-Arias M, Tojo-Sierra R. Relevance of herniography for accurate diagnosis of patent processus vaginalis in cryptorchidism. *Int Braz J Urol* 2008;34:57–62.
16. Adamsen S, Aronson S, Börjesson B. Prospective evaluation of human chorionic gonadotropin in the treatment of cryptorchidism. *Acta Chir Scand* 1989;155:509–14.
17. Hazebroek FW, de Muinck Keizer-Schrama SM, van Maarschalkerkweerd M, Visser HK, Molenaar JC. Why luteinizing-hormone-releasing-hormone nasal spray will not replace orchiopexy in the treatment of boys with undescended testes. *J Pediatr Surg* 1987;22:1177–82.
18. Ceccanti S, Zani A, Mele E, Cozzi DA. Orchidopexy without ligation of the processus vaginalis is not associated with an increased risk of inguinal hernia. *Hernia* 2014;18:339–42. [\[CrossRef\]](#)
19. Hyuga T, Kawai S, Nakamura S, Kubo T, Nakai H. Long-Term Outcome of Low Scrotal Approach Orchiopexy without Ligation of the Processus Vaginalis. *J Urol* 2016;196:542–7. [\[CrossRef\]](#)