

ARAŞTIRMA YAZISI

İnguinal hernilerde uygulanan ameliyat tekniğinin geç dönemde testis atrofisi ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi

Effects of inguinal hernia repair techniques on testicular atrophy and sexual functions in the long-term

Adnan Haşlak*, İbrahim Taşkın Rakıcı***, Beyza Özçınar*, Ali Tardu**, Yavuz Selim Sarı**, Vahit Tunalı**

Amaç: İnguinal ve femoral bölge fıtıkları genelde birlikte sınıflandırılır ve "kasık fıtıkları" adını alır. Bu çalışmanın amacı, geç dönemdeki testiküler ve cinsel fonksiyonların herni onarım tekniklerinden ne derecede etkilendiğini incelemek, araştırmak ve çıkan sonuçları karşılaştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya, Ocak 2007- Mart 2007 tarihleri arasında genel cerrahi polikliniğine başvuran ve poliklinikte kasık fıtığı tanısı konan, tetkik ve konsültasyonları tamamlanan, 20-40 yaş arası, cinsel açıdan aktif 100 erkek hasta, sırayla dâhil edilmiştir. Tüm hastalarda tek taraflı ve Nyhus tip I ve II kasık fıtığı mevcuttu. Polikliniğe inguinal herni tanısı ile başvuran 100 hasta, polikliniğe başvuru sırası ile çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu hastalar ameliyat öncesi ve postoperatif 18. ayda aynı üroloji uzmanı tarafından konsülte edilmiştir.

Bulgular: Ameliyat esnasında ve erken postoperatif dönemde hiçbir hastada enfeksiyon, hematoma veya diğer komplikasyonlar gelişmedi. Geç dönemde hiçbir hastada nüks, meş reaksiyonu veya normal-dışı ürolojik muayene bulguları oluşmadı. Meş grubunun, ameliyat edilmemiş tarafa göre operasyon tarafının kendi içinde değerlendirilmesi yapıldığında; testis büyüklüğü, parenkim farkı, epididim genişliği, arter akımı arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı. Ağ örme grubunun operasyon tarafının, ameliyat edilmemiş tarafa göre kendi içinde değerlendirilmesi yapıldığında testis büyüklüğü, parenkim farkı, epididim genişliği ve arter akım arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı. Meş ve ağ örme grupları testis büyüklükleri, parenkim ve epididim genişliği verileri açısından birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, arter akım hızı açısından bunlar arasındaki farklılıklar %46 ve %28 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, anlamlılık değerine oldukça yakın olduğundan dikkat çekmiştir.

Sonuç: Literatüre bakıldığında, inguinal herni ameliyatı sonrası testiküler atrofi %0.5 oranında görülmektedir. Bu çalışmada hiç bir olguda testiküler atrofi saptanmamıştır. Daha kesin sonuçlar söyleyebilmek için, daha büyük örnek grupları ile daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnguinal herniler, testiküler atrofi, cinsel fonksiyonlar, Moloney, Lichtenstein.

*Ergani Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi, Diyarbakır, Türkiye
**İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
***İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Dr. Adnan Haşlak
E-posta: adnanhaslak@gmail.com

Makale Geliş Tarihi: 15.10.2010
Makale Kabul Tarihi: 17.03.2011

AMAÇ

İnguinal ve femoral bölge fıtıkları genelde birlikte sınıflandırılır ve kasık fıtıkları adını alır. Kasık fıtıkları, nüfusun yaklaşık %5-10'unda görülür, %75-85'i ise erkeklerde görülmektedir. ABD'de bir yılda en sık uygulanan cerrahi kasık fıtığı cerrahisidir (800000/yıl) (1,2).

İnguinal fıtığın etyolojisinde ve onarımında inguinal kanalın arka duvarının önemi sonradan anlaşılmıştır. Fıtıkların ortaya çıkışında, transvers kas aponevrozu ile transvers fasyadaki defektin

önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Onarımda amaç, fasya transversalisin gerginliğine yol açmayacak şekilde yeniden oluşturulmasıdır.

Cerrahi teknikler yıllar içerisinde basit doku onarımlarından günümüzün gerginliksiz meş veya laparoskopik onarımlarına kadar gelmiştir.

Kasık fıtıkları ile ilgili literatürde yayınlanmış birçok veri, ameliyat teknikleri ile sonuçlarını karşılaştıran çalışmaları içermektedir (1-6). Ancak ameliyatın yapıldığı taraftaki

testis etkilenmesi ve cinsel aktivitedeki değişiklikler ile ilgili çalışma literatürde azdır (7).

Herni onarımındaki komplikasyonlardan biri testiküler atrofi veya infarkt ile sonuçlanan iskemik orşittir.

Bu çalışmanın amacı, geç dönemdeki testiküler ve cinsel fonksiyonların herni onarım tekniklerinden ne derece etkilendiği incelemek, araştırmak ve çıkan sonuçları karşılaştırmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu randomize kontrollü çalışma S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Kliniğimizde en sık uygulanan inguinal herni ameliyat teknikleri ağ örme tamir (Moloney darn) yöntemi ve Lichtenstein gerilimsiz meş onarımı yöntemleridir. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alınmıştır.

Bu çalışmaya Ocak 2007- Mart 2007 tarihleri arasında genel cerrahi polikliniğine başvuran ve poliklinikte kasık fıtığı tanısı alan, tetkik ve konsültasyonları tamamlanarak, anestezi oluru alan 20-40 yaş arası, cinsel aktif 100 erkek hasta polikliniğe başvuru sırası ile dâhil edilmiştir. Tüm hastalarda tek taraflı ve Nyhus tip I ve II kasık fıtığı mevcuttur. İlk 50 hastaya ağ örme tamir yöntemi, ikinci 50 hastaya ise Lichtenstein gerilimsiz meş yöntemi uygulanmıştır.

Femoral, nüks ve bilateral kasık fıtığı olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, benign prostat hipertrofisi, malignite, assit, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ile anestezinin ASA-3 ve 4 kabul ettiği hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastalar ameliyat öncesi aynı üroloji uzmanı tarafından muayene edilmiş, cinsel fonksiyonları sorgulanmış ve International Index of Erectile Function Test (IIEF) uygulanmıştır. Muayene ve yapılan cinsel fonksiyon değerlendirme testi sonucu problem saptanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastalar randomize edilerek iki gruba ayrılmıştır, hasta bazında hangi ameliyatın uygulanacağı rastgele numaralar tablosu kullanılarak kararlaştırılmıştır. 50 hastaya Moloney ağ örme tekniği ve 50 hastaya Lichtenstein gerilimsiz meş onarımı tekniği uygulanmıştır. Ameliyatlar inguinal herni onarımında deneyimli dört cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir.

Tüm hastalar ameliyat sonrası 18. ayda tekrar kontrole çağrılarak aynı üroloji uzmanı tarafından tekrar değerlendirilerek, IIEF testi sonuçları yeniden değerlendirilmiştir. Ayrıca, aynı radyoloji uzmanı tarafından tüm hastalara gri-skala skrotal doppler US ile rezistif indeks (RI) ölçümleri yapılmıştır (RI= systolic peak velocity - end diastolic peak velocity / systolic peak velocity). Testiküler doppler ultrasonografide (US); RI intratestiküler kan akımı ölçümünde en doğru sonucu gösterir (7-11). İncelemelerde ameliyatlı taraf ve diğer taraf testiküler akımları değerlendirilmiştir.

Hastalara ait veriler uygun takip ve kayıtları içerecek şekilde bilgisayar ortamında excel dosyaları halinde kaydedilmiştir. Veriler buradan istatistiksel analize alınarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde Fischer'in ki-kare testi, pearson ki kare testi kullanılmıştır, p < 0,05 düzeyinde anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 100 hastanın ortanca yaşı 32 (20-40) idi. 12 hastada (%12) Nyhus tip I inguinal herni, 88 hastada (%88) ise Nyhus tip II inguinal herni mevcuttu.

Ameliyat esnasında ve erken postoperatif dönemde hiçbir hastada enfeksiyon, hematoma veya diğer komplikasyonlar gelişmedi. Geç dönemde hiçbir hastada nüks, meş reaksiyonu ve normal dışı ürolojik muayene bulguları oluşmadı.

Meş grubunun kendi içinde operasyon tarafının, ameliyat edilmemiş tarafa göre değerlendirilmesi yapıldığında testis büyüklüğü, parenkim farkı, epididim genişliği, arter akım arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı (Tablo 1).

Ağ örme grubunun kendi içinde operasyon tarafının, ameliyat edilmemiş tarafa göre değerlendirilmesi yapıldığında testis büyüklüğü, parenkim farkı, epididim genişliği ve arter akım arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı (Tablo 2).

Meş ve ağ örme grupları birbirleriyle testis büyüklükleri, parenkimi ve epididim genişliği verileri ile karşılaştırıldıklarında; aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, arter akım hızı arasındaki farklılıklar %46 ve %28 olarak bulunmuştur (p=0,06) (Tablo 3). Bu değer istatistiksel anlamlılık değerine yakın olduğu için dikkat çekmiştir.

TARTIŞMA

İnguinal herni cerrahisinde tarihsel gelişim içerisinde değişik etkinlikte birçok teknik tarif edilmiştir. Geçmişte, nüks en sık değerlendirilen parametre olmuş ve erken/geç nüksler birçok çalışmanın konusunu oluşturmuştur.

Geçen 20 yıla ait bilgiler incelendiğinde; tansiyonsuz-açık cerrahi ile laparoskopik cerrahi uygulananın büyük ölçüde desteklendiğini görmek mümkündür. Meş ile onarımın önemli avantajları ileri sürülmektedir (2,6,12,13). Cerrahlar arasında giderek laparoskopik tekniklerin tercih edilmesi ve açık cerrahi tekniklerde de meş ile onarımın seçilmesi söz konusudur.

İnguinal herni cerrahisinde cinsel fonksiyonları etkileyen komplikasyonlar ciddi ve çok dikkatli olmayı gerektirir. Çünkü anatomik olarak testiküler yapılar çok yakın olarak disseksiyon yapılmaktadır. Bu hastaların oldukça büyük bir kısmı cinsel olarak aktif hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 1. Meş grubunun kendi içinde karşılaştırılması.

MEŞ grubu		Operasyon tarafı				Anlamlılık P
		Sağ		Sol		
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Testis büyüklükleri arasında fark	Var	5	15,62	2	11,11	1,000
	Yok	27	84,38	16	88,89	
Testis parenkimi arasında fark	Var	1	3,12	1	5,56	1,000
	Yok	31	96,88	17	94,44	
Epididim genişliği arasında fark	Yok	32	100,00	18	100,00	
Testiküler arter akım arasındaki fark	Var	14	43,75	9	50,00	0,670
	Yok	18	56,25	9	50,00	

Tablo 2. Ağ örme grubunun kendi içinde karşılaştırılması.

Ağ örme grubu		Operasyon tarafı				Anlamlılık p
		Sağ		Sol		
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Testis büyüklükleri arasında fark	Var	5	13,51	0	0,00	0,309
	Yok	32	86,49	13	100,00	
Testis parenkimi arasında fark	Yok	37	100,00	13	100,00	
Epididim genişliği arasında fark	Yok	37	100,00	13	100,00	
Testiküler arter akım arasındaki fark	Var	9	24,32	5	38,46	0,474
	Yok	28	75,68	8	61,54	

Tablo 3. İki grup arasındaki farklılıkların dağılımları.

		Grup				Anlamlılık p
		Meş		Ağ örme		
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Testis büyüklükleri arasında fark	Var	7	14,00	5	10,00	0,538
	Yok	43	86,00	45	90,00	
Testis parenkimi arasında fark	Var	2	4,00	0	0,00	0,495
	Yok	48	96,00	50	100,00	
Epididim genişliği arasında fark	Yok	50	100,00	50	100,00	
Testiküler arter akım arasındaki fark	Var	23	46,00	14	28,00	0,062
	Yok	27	54,00	36	72,00	

Herni cerrahisinde cerrahlar cinsel fonksiyonların bozulması ile yakından ilgilenmek zorundadırlar. Çünkü testise giden damarlanma anastomotik bir ağ sayesinde olur ve bu yapıların disseksiyonu çok özenle yapılmalıdır. Aksi takdirde meydana gelecek bir vasküler yaralanma sonucunda testiküler atrofi gelişebilmektedir. Testiküler atrofi sıklığı literatürde %0,5-%5 arasında bildirilmektedir (14).

İnfertilite ile sonlanan genital trakt yaralanması sıklığı ise tam olarak bilinmemektedir. Literatürde bu konuda sınırlı sayıda ve genellikle de olgu sunumları şeklinde bildirimler mevcuttur. Bu tür komplikasyonların hukuksal anlamda boyutu da olmakta ve cerrahları daha dikkatli olmaya zorlamaktadır.

Testiküler ve femoral kan akımlarını inceleyen ilk yayınlar Taylor ve ark. (15) tarafından açık ve laparoskopik herni cerrahisi ile meş konulan hastalarda yapılmıştır. Bu çalışmacılar meş kontraksi-

yonunun kan akımına ters etkisi olmadığını göstermişlerdir.

Zieren ve ark. (16) da herni cerrahisinden sonra testiküler akımın ve perfüzyonun değişmediğini söylemişlerdir. Diğer çalışmalarda ise herni onarımından sonra kan akımında değişiklikler bildirilmiştir (15-22). Bu çalışmalar genellikle prostetik materyalin testiküler fonksiyonlar üzerine etkilerini incelemişlerdir. Meş kullanımının vasküler obstrüksiyona yol açabilen doku enflamasyonu ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamız meş ile onarımın yanı sıra arka duvarı dikişle güçlendiren cerrahi tekniği de içermektedir.

Gelişmiş testiküler atrofi tedavisi zor bir durumdur. İnflamasyonun meş tarafından indüklenen fibrotik bir reaksiyon sonucu olduğu düşünülmektedir. Aydede ve ark. (20)'nin çalışması ilgi çekmiştir. Bu çalışmacılar çalışmalarında kronik inflamasyonun anterior veya posterior

yaklaşım da olsa testiküler akım üzerine olumsuz etkisini görmemişler ancak erken dönemde anlamlı sayılabilecek testiküler akım değişiklikleri izlemişlerdir.

Testiküler fonksiyonu inceleyen parametreler testiküler hacim ve sonografik kan akımı ölçümleridir. Doppler US testis ve skrotal yapıların vasküler perfüzyonu hakkında yüksek kalitede bilgi sağlarlar. Testiküler iskemide sonografi diyastolik kan akımında azalma ve rezistif indekste bir yükselme gösterir (9, 10).

Biz bu çalışmada herni cerrahisinde testiküler akımın ve fonksiyonlarının etkilenebileceğini varsaydık. Bu nedenle normal cinsel yaşantısı olan hastalarımız önce bir üroloji uzmanı tarafından değerlendirildi, her hastaya IIEF testi uygulandı ve böylece cinsel olarak hastaların sağlam olduğundan emin olduk.

Sonuçlarımız nüks, infeksiyon, postoperatif ağrı ve erken işe dönüş dikkate alındığında literatür ile uyumludur. Lichtenstein grubu hastalarımızda sınırda bir testiküler akım azlığı tespit ettik. Ancak bu hastalarda cinsel fonksiyonlarda bir bozukluk gelişmedi. Bu da literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur (7-10). Cinsel fonksiyonları değerlendirmede IIEF testinin WHO tarafından da kabul edilebilir olması nedeniyle sonuçlarımızın değerli olduğunu düşünmekteyiz (23). Ayrıca postoperatif 18. ayda hastaların aynı üroloji uzmanı tarafından muayenelerinin yapılması ve yapılan testis doppler US değerlendirmesinin aynı radyoloji uzmanı tarafından yapılması verilerimizi daha güvenli kılmıştır.

Sonuç olarak elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile birlikte değerlendirildiğinde meş ile veya meşsiz yapılan herni onarımlarının uzun dönemde testiküler kan akımını, testis hacmi ve cinsel fonksiyonları etkilemediği görülmektedir. Meş ve ağ örme grupları birbirleriyle testis büyüklükleri, parenkimi ve epididim genişliği verileri ile karşılaştırıldıklarında; aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, arter akım hızı arasındaki farklılıklar %46 ve %28 olarak bulunmuştur. Bu sonuç anlamlılık değerine oldukça yakın olduğundan dikkat çekmiştir. İnguinal herni cerrahisinde her iki onarım yöntemi de cinsel aktif genç erkeklerde güvenle uygulanabilir. Daha kesin sonuçlar söyleyebilmek için büyük örnekler ile geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Effects of inguinal hernia repair techniques on testicular atrophy and sexual functions in the long-term

Purpose: Inguinal and femoral herniae are classified together as "inguinal herniae". The aim of this study was to investigate the inguinal hernia repair techniques on testicular atrophy and sexual functions in the long-term.

Patients and Methods: One hundred male patients with age between 20-40 and sexually active with inguinal hernia, Nyhus type 1 or 2 were included in this study between January 2007 and March 2007. The patients who had applied to the outpatient clinic with inguinal hernia were enrolled in the study consecutively. All patients have been consulted with the same urologist before the surgery and at the 18th month after the surgery.

Results: No complications were detected during surgery or post-

operatively. In the long-term, no patient had recurrent disease, mesh reaction or any urological problem. In the mesh group, no significant difference was detected regarding the testicular size, parenchyma, epididyme size or arterial blood flow. Also, in the Moloney group, no significant difference was detected regarding the testicular size, parenchyma, epididyme size or arterial blood flow. However, between the mesh group and the Moloney group, there was a difference detected between arterial blood flow speed (46% and 28%, respectively).

Conclusion: Testicular atrophy is observed with an incidence of %0.5 in the literature, after inguinal hernia surgery. We did not encounter any testicular atrophy in our study. Finally, there is still a need for studies with a large size of patients to investigate the difference.

Key Words: Inguinal hernia, testicular atrophy, sexual functions, Moloney, Lichtenstein.

*Bu makalede çıkar çakışması söz konusu değildir.

KATKIDA BULUNANLAR

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:
Adnan Haşlak

Verilerin elde edilmesi:

İbrahim Taşkın Rakıcı, Ali Tardu, Yavuz Selim San, Vahit Tunalı

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Vahit Tunalı

Yazının kaleme alınması:

Beyza Özçınar

İstatistiksel değerlendirme:

Beyza Özçınar

KAYNAKLAR

1. Rutkow IM, Demographic and socioeconomic aspects of hernia repair in the United States in 2003. *Surg Clin North Am* 2003;83:1045-1051. DOI:10.1016/S0039-6109(03)00132-4
2. Nielsen MB, Kehlet H, Strand L. Quality assessment of 26 of 304 herniorrhaphies in Denmark a prospective study. *Lancet* 2001;358:1124-1128.
3. Awad SS, Fagan SP. Current approaches to inguinal hernia repair. *Am J Surg* 1988;6:9-16.
4. Davis CJ, Arregui ME. Laparoscopic repair for groin hernias. *Surg Clin North Am* 2003;83:1141-1161.
5. McKernan JB, Laws HL. Laparoscopic repair of inguinal hernia using a totally extraperitoneal prosthetic approach. *Surg Endosc* 1993;7:26-28.
6. Voyles CR, Hamilton BJ, Johnson WD, Kano N. Meta-analysis of laparoscopic inguinal hernia trials favors open hernia repair with preperitoneal mesh prosthesis. *Am J Surg* 2002;184:6-10.
7. Crespi G, Giannetta E, Mariani F, Floris F, Pretolesi F, Marino P. Imaging of post-operative complications after polypropylene mesh repair of inguinal hernia. *Radiol Med* 2004;108:107-115.
8. Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M, Rubens D. Sonography of the scrotum. *Radiology* 2003;227:18-36.
9. Kupczyk-Joeris D, Kalb A, Hofer M, Toens C, Schumpelick V. Doppler sonography of testicular circulation following reconstruction of inguinal hernia. *Chirurg* 1989;60:536-540.
10. Middleton WD, Thorne DA, Melson GL. Color doppler ultrasound of the normal testis. *Am J Roentgenol* 1989;152:293-297.
11. Pavlica P, Barozzi L. Imaging of the acute scrotum. *Eur Radiol* 2001;12:220-228.
12. Madden GJ, Hiatt JR, Phillips E H. Hernia repair: open vs laparoscopic approaches. New York: Churchill Livingstone, 1997;12:1502-1506.
13. Shulman AG, Amid PK, Lichtenstein IL. The safety of mesh repair for primary inguinal hernias: results of 3,019 operations from five diverse surgical sources. *Ann Surg* 1992;58:255-257.
14. Wantz GE, Testicular atrophy and chronic residual neuralgia as risks of inguinal hernioplasty. *Surg Clin North Am* 1993;73:571-581.
15. Taylor SG, Hair A, Baxter GM, O'Dwyer PJ. Does contraction of mesh following tension free hernioplasty effect testicular or femoral vessel blood flow? *Hernia* 2001;5:13-15.
16. Zieren J, Beyersdorff D, Beier KM, Müller JM. Sexual function and testicular perfusion after inguinal hernia repair with mesh. *Am J Surg* 2001;181:204-206.
17. Mincheff T, Bannister B, Zubeil P. Focal testicular infarction from laparoscopic inguinal hernia repair. *J Soc Laparoendosc Surg* 2002;6:211-213.
18. Beddy P, Ridgway PF, Geoghegan T, Peirce C, Govender P, Keane FB, Torreggiani WC, Conlon KC. Inguinal hernia repair protects testicular function: a prospective study of open and laparoscopic herniorrhaphy. *J Am Coll Surg* 2006;203:17-23.
19. Akbulut G, Serteser M, Yucel A, Degirmenci B, Yilmaz S, Polat C, San O, Dilek ON. Can laparoscopic hernia repair alter function and volume of testis? Randomized clinical trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003;13:377-381.
20. Aydede H, Erhan Y, Sakarya A, Kara E, Ilkgul O, Can M. Effect of mesh and its localisation on testicular flow and spermatogenesis in patients with groin hernia. *Acta Chir Belg* 2003;103:607-610.
21. Klinge U, Klosterhalfen B, Müller M, Schumpelick V. Foreign body reaction to meshes used for the repair of abdominal wall hernias. *Eur J Surg* 1999;165:665-673.
22. Klinge U, Klosterhalfen B, Müller M, Ottinger AP, Schumpelick V. Shrinking of polypropylene mesh in vivo: an experimental study in dogs. *Eur J Surg* 1998;164:965-969.
23. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-830.