

# Temporomandibular eklem disfonksiyonlu bir grup hastada klinik bulguları

Gamze Ulay(0000-0003-3523-1805)<sup>α</sup>, Filiz Namdar Pekiner(0000-0001-7426-5587)<sup>α</sup>

Selcuk Dent J, ODMFR 2019 Kongre Kitapçığı Özel Sayısı

Başvuru Tarihi: 24 Ocak 2019  
Yayına Kabul Tarihi: 11 Şubat 2019

## ÖZ

### Temporomandibular eklem disfonksiyonlu bir grup hastada klinik bulguları

**Amaç:** Temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMED); temporomandibular eklemi (TME) ve eklemle ilişkili destek yapıları etkileyen kas-iskelet sistemi rahatsızlığıdır. Bu çalışmanın amacı TMED'li bir grup hastada klinik bulguların değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntemler** TME ile ilgili şikâyeti nedeniyle Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi kliniğine başvuran 100 hastanın klinik muayenesi 'Tanı Kriterleri/ Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu (TK/TMED) (International RDC- TMD Consortium) protokolü ile yapılmıştır. Hastaların demografik bilgileri, anamnez ve klinik muayene bulguları değerlendirilmiştir.

**Bulgular** 20-64 yaş aralığındaki % 83'ü kadın, % 17'si erkek olan hastaların yaş ortalaması  $35,1 \pm 11,3$ 'tür. En sık saptanan şikâyet hastaların % 88'inde 'ağrı', % 63'ünde 'yemek yiyememe', % 67'sinde 'ağız açmada zorluk', % 54'ünde 'diş sıkma' ve % 19'unda 'eklemden ses gelmesi' dir. Hastaların % 64'ü tekrarlayan ağrı, % 22'si sürekli ağrı varlığını belirtirken %14'ünde ağrı olmadığı saptanmıştır. Ağız açma esnasında % 23 hastada düzeltilmiş deviasyon, % 32 hastada sol tarafta sonlanan deviasyon, % 14 hastada sağ tarafta sonlanan deviasyon bulgulanmıştır. Hastaların % 57'sinde miyalji, % 35'inde sağ artralji, % 38'inde sol artralji, % 29'unda TMED'e bağlı baş ağrısı tespit edilmiştir.

**Sonuç** TMED'in tanısında diş hekimlerine önemli sorumluluk düşmektedir. TMED risk taşıyan bireylere rutin TME muayenesi yapılmalıdır.

## ANAHTAR KELİMELER

Çiğneme sistemi, temporomandibular eklem, temporomandibular eklem disfonksiyonu

## ABSTRACT

### Clinical findings in a group patient with temporomandibular joint dysfunction

**Background:** Temporomandibular joint dysfunction (TMD); a musculoskeletal system disorder affecting the temporomandibular joint (TMJ) and joint-related structures. The aim of this study is to evaluate clinical findings in a group of patients with TMD.

**Methods:** The clinical examination of 100 patients who referred to Marmara University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology because of the complaint related to TMJ was made with Diagnostic Criteria / Temporomandibular Joint Dysfunction (DC / TMD) (International RDC-TMD Consortium) protocol. Demographic information, history and clinical examination findings of the patients were evaluated.

**Results:** The mean age of the patients between the ages of 20-64 was  $35.1 \pm 11.3$  years. The most common complaint was pain in 88 patients, difficulty eating in 63 patients, limited mouth opening in 67 patients, bruxism in 54 patients and joint sound in 19 patients. 64 % of the patients had recurrent pain, 22 % had permanent pain and 14 % had no pain. At the time of mouth opening, 23 % of the patients had corrected deviation, 32 % of the patients had left-ended deviation, and 14% of the patients had right-ended deviation. Myalgia was observed in 57 patients, right arthralgia was found in 35 patients, left arthralgia was found in 38 patients and TMD-related headache was in 29 patients.

**Conclusion:** Dentists have a significant responsibility for the diagnosis of TMD and routinely should examine the TMJ of individuals with TMD risk.

## KEYWORDS

Masticatory system, temporomandibular joint, temporomandibular joint dysfunction

## GİRİŞ

Temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMED); TME'yi ve ilişkili destek yapıları ya da her ikisini etkileyen kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarından oluşan, sık görülen bir hastalıktır.<sup>1-3</sup> TMED'te klinik olarak baş, boyun ve kulak ağrısı, çiğneme kasları ve eklemde hassasiyet, eklem sesleri, çene kilitlenmesi, çene hareketlerinde kısıtlanma ve deviasyon gibi çeşitli semptomlar görülmektedir.<sup>4-7</sup> Sena ve ark.<sup>8</sup>, TMED bulgularının prevalansları ile ilgili 17 araştırma makalesini inceledikleri çalışmalarında % 3-53 eklem bölgesinde ağrı, % 0.5-81 kas ağrısı, % 8-48 eklem

<sup>α</sup> Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

sesi, % 2-63 ağız açmada kısıtlılık ve % 3-20 mandibulada deviasyon bulgularını saptamışlardır. Bertoli ve ark.<sup>9</sup> yaptıkları çalışmada TMED'li hastalarda en sık semptomun baş ve boyun ağrısı (% 20.9), eklem sesi (% 18.5) olduğunu bulgularken en sık tanıyı miyofasiyal ağrı (% 10,3), redüksiyonlu disk deplasmanı (% 8) ve artralji (% 3.5) olarak bulgulamışlardır. Vainionpää ve ark.<sup>10</sup>, TK/TMED protokolü<sup>11</sup> ile TMED'li 100 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında en sık rastlanan semptomları fasiyal ağrı (% 54), eklem sesi (% 43) ve baş ağrısı (% 37) olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmanın amacı da TMED'li bir grup hastada klinik bulguların değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

TME ile ilgili şikâyeti nedeniyle 2016-2018 yılları arasında Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi kliniğine başvuran 100 hastanın TK/TMED protokolü ile klinik muayenesi yapılmıştır. Hastaların demografik bilgileri ve anamnez bulguları kaydedilmiştir. Elde edilen bulgular MedCalc Statistical Software (12.7.7) ile anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olmak üzere istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

20-64 yaş aralığındaki % 83'ü kadın, % 17'si erkek olan hastaların yaş ortalaması  $35,1 \pm 11,3$ 'tür. % 65'i 20-40 yaş grubu; % 35'i ise 41-65 yaş grubundaki hastalardan oluşturmaktadır. % 49'unun ilköğretim, % 25'inin üniversite, % 23'ünün lise, % 2'sinin master, % 1'inin doktora mezunudur. Hastaların % 51'inin şikayet süresi <6ay-2 yıldır. En sık saptanan şikayet 88 hastada 'ağrı' iken 63 hastada 'yemek yiyememe', 67 hastada 'ağız açmada zorluk', 54 hastada 'diş sıkma' ve 19 hastada 'eklemden ses gelmesi' dir. Hastaların % 64'ü tekrarlayan ağrı, % 22'si sürekli ağrı varlığını belirtirken, % 14'ünde ağrı olmadığı saptanmıştır. VAS skalasına göre ağrı şikayetinin ortalaması  $5.6 \pm 2.9$  olarak bulgulanmıştır. Çene, şakak bölgesinde, kulak içi veya kulak önünde ağrı hissedenler hastaların %91'idir. Hastaların 71'i sert yiyecekler çiğnemenin, 66'sı ağız açma ve kapama hareketlerinin, 58'i sakız çiğneme ve diş sıkmanın, 52'si konuşma, esneme ve öpüşmenin çene, şakak ve kulak bölgesinde ağrıyı etkilediğini belirtmiştir.

Ağız açma esnasında % 23 hastada düzeltilmiş deviasyon, % 32 hastada sol tarafta sonlanan deviasyon, % 14 hastada sağ tarafta sonlanan deviasyon bulgulanmıştır. Ağrısız ağız açıklığı, maksimum ağız açıklığı, sağ lateral hareket, sol lateral hareket, protrüzyon miktarı ortalamaları sırasıyla  $36.2 \pm 10.8$  mm,  $41.5 \pm 8.8$  mm,  $7.5 \pm 2.9$  mm,  $7.9 \pm 2.4$  mm,  $4.9 \pm 2.2$  mm olarak bulgulanmıştır. Ağız açma esnasında sağ eklemden hastaların 40'ında klik, 15'inde krepitasyon; sol eklemden ise 38 hastada klik, 13'ünde krepitasyon tespit edilmiştir. Ağız kapama esnasında ise sağ eklemden hastaların 25'inde klik, 12'sinde krepitasyon; sol eklemden 28 hastada klik, 11'inde krepitasyon bulgulanmıştır. Yatay hareketler sırasında sağ TME bölgesinde hastaların 32'sinde klik sesi, 23'ünde krepitasyon; sol TME bölgesinde ise 32 hastada klik sesi, 16'sında krepitasyon saptanmıştır.

Kas ve eklemlerin palpasyonla muayenesinde sağ bölgede hastaların 42'sinde masseter, 34'ünde temporal, 31'inde TME bölgesinde ağrı; sol bölgede ise hastaların 42'sinde masseter, 31'inde temporal, 38'inde TME bölgesinde ağrı saptanmıştır. Hastaların 57'sinde miyalji, 7'sinde yansıyan miyofasiyal ağrı, 35'inde sağ artralji, 38'inde sol artralji, 29'unda TMED'e bağlı baş ağrısı tespit edilmiştir.

**Tablo 1. Temporomandibular eklem disfonksiyonlu hastaların anamnez bulgularının dağılımı**

		%
<b>Eğitim durumu (n=100)</b>	İlköğretim	49
	Lise	23
	Üniversite	25
	Master	2
	Doktora	1
<b>Şikayet süresi (n=100)</b>	< 6ay	24
	6-12 ay	9
	1-2 yıl	27
	2-4 yıl	14
	4-6 yıl	9
	6-8 yıl	3
	8-10 yıl	3
	>10 yıl	11
<b>Şikayetiniz nedir?</b>	Ağrı hissi (n=88)	30.24
	Yemek yiyememe (n=63)	21.65
	Ağız açamama (n=67)	23.02
	Diş sıkma (n=54)	18.56
	Ses şikayeti (n=19)	6.53
<b>Ağrının karakteri (n=100)</b>	Ağrı yok	14
	Tekrarlayan ağrı	64
	Sürekli ağrı	22
<b>Çene, şakak. kulak içi veya önünde ağrı hissi (n=100)</b>	Hayır	9
	Evet	91
<b>Ağrıyı etkileyenler</b>	Sert yiyecekler çiğneme (n=71)	28.74
	Ağız açma ve çene hareketleri (n=66)	26.72
	Sakız çiğneme. diş sıkma (n=58)	23.48
	Konuşma. esneme. öpüşme (n=52)	21.05
<b>Baş ağrısı (n=100)</b>	Hayır	35
	Evet	65

**Tablo 2.** Temporomandibular eklem disfonksiyonlu hastaların klinik muayene bulguları

		%
<b>Ağız açma şekli (n=100)</b>	Deviasyon yok	31
	Düzeltilmiş deviasyon	23
	Sağda sonlanan deviasyon	14
	Solda sonlanan deviasyon	32
<b>Ağız açma kapama (Sağ)</b>	Klik (n=40)	72.7
	Krepitasyon (n=15)	27.3
<b>Ağız açma kapama (Sol)</b>	Klik (n=38)	74.5
	Krepitasyon (n=13)	25.5
<b>Yatay hareketler (Sağ)</b>	Klik (n=32)	58.2
	Krepitasyon (n=23)	41.8
<b>Yatay hareketler (Sol)</b>	Klik (n=32)	66.7
	Krepitasyon (n=16)	33.3
<b>Çene kilitlenmesi (Sağ)</b>	Ağız açarken (n=22)	64.7
	Ağız tam açıkken (n=12)	35.3
<b>Çene kilitlenmesi (Sol)</b>	Ağız açarken (n=18)	69.2
	Ağız tam açıkken (n=8)	30.8
<b>Palpasyonda kas ve eklem ağrısı (Sağ)</b>	Temporal (n=29)	27.6
	Masseter (n=45)	42.9
	TME lateral kutup (n=31)	29.5
<b>Palpasyonda kas ve eklem ağrısı (Sol)</b>	Temporal (n=31)	28.2
	Masseter (n=41)	38.2
	TME lateral kutup (n=37)	33.6
<b>Palpasyonda Yardımcı Kas Ağrısı (Sağ)</b>	Mandibular posterior bölge (n=28)	24.6
	Submandibular bölge (n=8)	7.0
	Lateral pterigoid (n=69)	60.5
	Temporalis tendonu (n=9)	7.9
<b>Palpasyonda Yardımcı Kas Ağrısı (Sol)</b>	Mandibular posterior bölge (n=30)	28.8
	Submandibular bölge (n=12)	11.5
	Lateral pterigoid (n=55)	52.9
	Temporalis tendonu (n=7)	6.7

**Tablo 3.** Klinik muayene sonucunda tespit edilen ağrı tipi

		%
<b>Ağrı tipi</b>	Yok (n=12)	6.74
	Miyalji (n=57)	32.02
	Yansıyan miyofasiyal ağrı (n=7)	3.93
	Sağ artralji (n=35)	19.66
	Sol artralji (n=38)	21.35
	TMED'e bağlı baş ağrısı (n=29)	16.29

## TARTIŞMA

TMED'in klinik muayenesinde tanı için kullanılan muayene protokollerinin klinik yararlılığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur.<sup>12</sup> TK/TMED formu ve yönergeleri ile konulan klinik tanılarının güvenilirliğinin değerlendirildiği Galhardo ve ark.<sup>13</sup> yaptığı çalışmada, TK/TMED formunun hassasiyeti % 83, spesivitesi % 53 olarak saptanmıştır. Fakat TMED'in geçici ya da tekrarlayan özellikte olması hastanın klinik muayeneye yanıtını değiştirebilmektedir. Bu nedenle klinik muayene bulguları aynı kişide bir değerlendirmeden diğerine farklılık gösterebilmektedir.<sup>14, 15</sup>

Leresche ve Drangsholt<sup>16</sup>, TMED semptomlarının genç ve yaşlılarda daha düşük bir prevalansa sahip olduğunu ve bizim çalışmamızla uyumlu olarak 20-40 yaşları arasında yaygın olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan çalışmalar, çocuk ve adölesanlarda TMED prevalansının arttığını göstermektedir.<sup>17-20</sup>

Günay ve ark.<sup>21</sup>, TMED'li 179 hastada etiyolojik faktörlere, anamnez ve klinik bulgularına ait farklı kriterleri yaş ve cinsiyet grupları dağılımına göre incelemişlerdir. TME bölgesinde ağrı, eklem sesleri, çene hareketlerinde kısıtlılık bulgularının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu; TME disfonksiyonunun en sık 25-40 yaş aralığında görüldüğünü saptamışlardır. Hastalarda % 78 miyalji, % 48 artralji, % 52.6 eklem sesi ve %20.1 çene hareketlerinde kısıtlılık bulgularını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da hastaların % 57'inde miyalji, % 35'inde sağ artralji, %38'inde sol artralji saptanmıştır.

Kaygusuz ve ark.<sup>22</sup>, TMED'li 44 hastanın semptomlarını anket formu ile değerlendirdikleri çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak yaş ortalamasını  $36 \pm 10.7$  olarak saptamışlardır. Hastaların % 47.7'inde klik, % 34.1'inde baş ağrısı bulgularını saptamışlardır. Bonjardim ve ark.<sup>23</sup>, yaş aralığı 12-18 olan 217 adölesanda yaptıkları çalışmada % 21.65 hastada baş ağrısı saptanmıştır.

Ozan ve ark.<sup>24</sup>, yaptıkları çalışmada ağız açmada zorluk ve ağrı, fonksiyon sırasında eklem sesi ve kulak önünde ağrı varlığının en sık görülen semptomlar olduğunu; baş ağrısının ise daha az görüldüğünü bulgularını saptamışlardır. Çalışmamızda da benzer şekilde ağız açma ve çene hareketleri sırasında ağrı hastaların 66'sında, kulak önünde konumlanan sağ artralji 35'inde, sol artralji 38'inde ve TMED'e bağlı baş ağrısı 29'unda saptanmıştır.

Kılıç ve ark.<sup>25</sup>, TME osteoartritin klinik bulgu ve semptomları ile CBCT bulguları arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında TK/TMED (DC/TMD) protokolünü kullanmışlardır. Hastaların % 85.5'inin kadın, % 14.5'inin erkek olması bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Mandibular hareketle ilgili olarak, ağırlı maksimum ağız açıklığı, ağrısız maksimum ağız açıklığı, lateral hareket ve protrüzyon hareket ölçümleri ortalamaları sırasıyla  $40.90 \pm 8.13$  mm,  $29.66 \pm 9.81$  mm,  $7.50 \pm 2.86$  mm ve  $7.76 \pm 2.69$  mm olarak bizim çalışmamızla benzer şekilde bulgularını saptamışlardır. VAS kullanılarak değerlendirdikleri genel ağrı şikayeti ortalaması çalışmamızdaki ile uyumlu olarak  $5.94 \pm 2.39$  saptamışlardır. Olguların % 48,7'sinde dinlenme sırasında ağrı, % 84.2'sinde çiğneme sırasında ağrı, % 61.8'inde konuşma ve % 81.6'sında esneme sırasında ağrı saptamışlardır.

## SONUÇ

TME'de meydana gelecek bir problem, sisteme ait diğer bölge ve fonksiyonları zincirleme olarak etkileyebilmektedir. Kalıcı orofasiyal patolojik değişikliklere yol açabilen ve görülme sıklığı giderek artan TMED'in tanısında diş hekimlerine önemli sorumluluk düşmektedir. TMED riski taşıyan bireylere rutin TME muayenesi yapılmalıdır.

**NOT:** Bu makale Dt. Gamze Ulay'ın uzmanlık tezinden üretilmiştir.

**KAYNAKLAR**

1. Carlsson GE. Epidemiology and treatment need for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 1999;13:232-23.
2. Suvinen TI, Reade PC, Hanes KR, Könönen M, Kempainen P. Temporomandibular disorder subtypes according to self-reported physical and psychosocial variables in female patients: a reevaluation. *J Oral Rehabil*. 2005;32:166-73.
3. Pihut M, Szuta M, Ferendiuk E, Zenczak-Wieckiewicz D. Differential Diagnostics of Pain in the Course of Trigeminal Neuralgia and Temporomandibular Joint Dysfunction. *Biomed Res Int* 2014; 1-7.
4. Okeson J. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 6th ed. Mosby, St. Louis, 2008.
5. Tvrdy P. Methods of imaging in the diagnosis of temporomandibular joint disorders. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2007;151;133-136.
6. Adlam DM. Temporomandibular pain syndrome. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds): *Rheumatology*. Elsevier, 2000, p695-700.
7. Laskin DM. Temporomandibular disorders: the past, present, and future. *Odontology* 2007;45:10-5.
8. Sena MF, Mesquita KS, Santos FR, Silva FW, Serrano KW. Prevalence of temporomandibular dysfunction in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr* 2013;31:538-45.
9. Bertoli FMP, Bruzamin CD, Pizzatto E, Losso EM, Brancher JA, de Souza JF. Prevalence of diagnosed temporomandibular disorders: A cross-sectional study in Brazilian adolescents. *PLoS One*. 2018 Feb 8;13(2):e0192254.
10. Vainionpää R, Kinnunen T, Pesonen P, Laitala ML, Anttonen V1, Sipilä K. Prevalence of temporomandibular disorders (TMD) among Finnish prisoners: cross-sectional clinical study. *Acta Odontol Scand*. 2018 Nov 15:1-5.
11. Ohrbach R, Gonzalez Y, List T, Michelotti A, Schiffman E. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders Clinical Protocol and Assessment Instrument. International RDC-TMD Consortium.
12. Pupo YM, Pantoja LLQ, Veiga FF, Stechman-Neto J, Zwir LF, Farago PV, Canto GDL and Porporatti AL. Diagnostic validity of clinical protocols to assess temporomandibular disk displacement disorders: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122:572-586.
13. Galhardo AP, da Costa Leite C, Gebrim EM, Gomes RL, Mukai MK, Yamaguchi CA, Bernardo WM, Soares JM Jr, Baracat EC, Gil C. The correlation of research diagnostic criteria for temporomandibular disorders and magnetic resonance imaging: a study of diagnostic accuracy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Feb;115(2):277-84.
14. Park JW, Song HH, Roh HS, Kim YK, Lee JY. Correlation between clinical diagnosis based on RDC/TMD and MRI findings of TMJ internal derangement. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2012; 41: 103–108.

15. Barghan S, Tetradis S, Mallya SM. Application of cone beam computed tomography for assessment of the temporomandibular joints. *Australian Dental Journal* 2012; 57: 109–118.
16. Leresche L, Drangsholt M. Epidemiology of orofacial pain: prevalence, incidence, and risk factors. In: Sessle BJ, Lavigne GJ, Lund JP, Dubner R, editors. *Orofacial pain. From basic science to clinical management*. 2nd ed. Quintessence Publishing; 2008. p13-8.
17. Thilander B, Rubio G, Pena L, de Mayorga C: Prevalence of temporomandibular dysfunction and its association with malocclusion in children and adolescents: an epidemiologic study related to specified stages of dental development. *Angle Orthod* 72: 2002.
18. Köhler AA, Helkimo AN, Magnusson T, Hugoson A: Prevalence of symptoms and signs indicative of temporomandibular disorders in children and adolescents. A cross-sectional epidemiological investigation covering two decades. *Eur Arch Pediatr Dent* 10:2009.
19. Zhao YP, Zhang ZY, Wu YT, Zhang WL, Ma XC: Investigation of the clinical and radiographic features of osteoarthritis of the temporomandibular joints in adolescents and young adults. *Oral Surg* 2011;111:27–34.
20. Lei J, Fu J, Yap AU, Fu KY. Temporomandibular disorders symptoms in Asian adolescents and their association with sleep quality and psychological distress. *Cranio* 28, 2016.
21. Günay Y, Bellaz İB, Gürgan C, Gülten T, Haskan H. Temporomandibular Eklem Disfonksiyonunda Semptomların Dağılımı. *İÜ Diş Hek Fak Der* 1998;32:177-182.
22. Kaygusuz İ, Karlıdağ T, Keleş E, Yalçın Ş, Yıldız M, Alpay HC. Temporomandibular eklem hastalıklarında kulakla ilgili semptomlar. *Kulak Burun Boğaz Derg.*2006;16(5):205-208.
23. Bonjardim LR, Gavião MBD, Pereira LJ, Castelo PM, Garcia RCMR. Signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescents. *Braz Oral Res* 2005;19(2):93-8.
24. Ozan F, Polat S, Kara I, Küçük D, Polat HB. Prevalence study of signs and symptoms of temporomandibular disorders in a Turkish population. *J Contemp Dent Pract.* 2007;8(4):35-42.
25. Kılıç SC, Kılıç N, Sümbüllü MA. Temporomandibular joint osteoarthritis: cone beam computed tomography findings, clinical features, and correlations. *Int. J.Oral Maxillofac.Surg.*2015;44:1268–1274.