



Opere Travmatik Kornea Perforasyonlarında Geç Dönem Retina ve Koroid Kalınlıkları ve Retina Damar Çapı Ölçümleri

Late Postoperative Evaluation of Retinal and Choroidal Thickness and Retinal Vessel Caliber after Surgical Repair of Corneal Perforation

Gökhan Pekel, Semra Acer, Nihal Cesur, Ramazan Yağcı, Ebru Nevin Çetin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Amaç: Travmatik kornea perforasyonu nedeniyle primer suturezasyon uygulanmış gözlerde geç dönem arka kutup retina ve koroid değişikliklerinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel olgu serisine 21 hastanın 21 gözü dahil edildi. Hastaların sağlam gözleri kontrol grubu olarak alındı. Maküla kalınlığı, peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı, koroid kalınlığı ve retina damar çapı ölçümleri spektral-domain optik koherens tomografi (OKT) ile yapıldı.

Bulgular: Perfore gözlerde ortalama RSLT kalınlığı $102,1 \pm 10,9 \mu\text{m}$ iken sağlam gözlerde $99,5 \pm 8,5 \mu\text{m}$ ($p=0,29$) idi. Perfore gözlerde ortalama merkezi maküla kalınlığı $300,1 \pm 25,6 \mu\text{m}$ iken sağlam gözlerde $295,6 \pm 23,2 \mu\text{m}$ ($p=0,62$) idi. Perfore ve sağlam göz gruplarında koroid kalınlığı ve retina damar çapları da benzerdi ($p>0,05$).

Sonuç: Opere travmatik kornea perforasyonları, ameliyat sonrası geç dönemde, önemli arka kutup retina ve koroid OKT kalınlık değişiklikleri yapmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kornea perforasyonu, maküla kalınlığı, peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı, koroid kalınlığı, retina damar çapı

Summary

Objectives: To examine the late period retinal and choroidal alterations in the posterior pole of eyes that underwent primary suturing due to traumatic corneal perforation.

Materials and Methods: This cross-sectional case series included 21 eyes of 21 patients. The fellow eyes served as the control group. Macular thickness, peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, choroidal thickness, and retinal vessel caliber measurements were performed by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Results: The mean RNFL thickness was $102.1 \pm 10.9 \mu\text{m}$ in the perforated eyes and $99.5 \pm 8.5 \mu\text{m}$ in the fellow eyes ($p=0.29$). The mean central macular thickness was $300.1 \pm 25.6 \mu\text{m}$ in the perforated eyes and $295.6 \pm 23.2 \mu\text{m}$ in the fellow eyes ($p=0.62$). The choroidal thickness and retinal vascular caliber measurements were also similar between the groups ($p>0.05$).

Conclusion: Operated traumatic corneal perforations do not cause significant posterior pole retinal and choroidal SD-OCT thickness changes in the late postoperative period.

Keywords: Corneal perforation, macular thickness, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, choroidal thickness, retinal vascular caliber

Giriş

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde kornea perforasyonu oküler morbidite ve görme kaybının önemli nedenlerindendir.¹ Çeşitli keratit tipleri, travma ve bazı immün hastalıklar kornea perforasyonunun ana nedenleridir.² Muhtemel körlüğün önlenmesi için yaranın acil olarak onarılması gerekir. Kornea perforasyonunun tedavisinde çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar arasında primer sütür ile onarma, bandaj kontakt lens uygulaması, yapıştırma, amniyon membranı nakli, konjonktiva flebi ve keratoplasti bulunur.^{3,4,5,6}

Kornea perforasyonu uygun şekilde tedavi edilmezse, aralarında sineşi, glokom, katarak ve endoftalminin bulunduğu komplikasyonlara neden olabilir.^{1,4} Başarı ile opere edilen kornea perforasyonları dahi hastanın diğer gözünün görme kalitesi ve keskinliğine ulaşamaz. Düşük görme keskinliğinin ana nedeni düzensiz astigmatizma ve kornea kesafetidir. Ana sorun korneada olduğu için, detaylı maküla ve optik sinir bakıları kimi zaman azımsanmaktadır.

Bu çalışmada kornea perforasyonu nedeni ile opere edilen hastalarda arka kutubun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Astigmatizmanın azaltılması ve ölçüm kalitesinin artırılması için arka kutup retina ve koroid değerlendirmelerini kornea sütürleri alındıktan sonra gerçekleştirdik. Amacımız, opere kornea perforasyonunun geç evresinde kronik maküla ödemi, arka kutup atrofisi, koroidal değişiklikler veya diğer retina hastalıklarının gelişip gelişmediğini değerlendirmektir. Bu gözlerde düşük görme kalitesine katkıda bulunabilecek geç dönem retina sorunlarını tespit etmek istedik.

Gereç ve Yöntem

Başlangıçta, kornea perforasyonu skleraya kadar ilerlemeyen ve cerrahi olarak onarılan 26 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan optik koherens tomografi (OKT) ile kaliteli ölçüm alınamayan 5 hasta çalışmadan çıkartıldı. Üç milimetre veya daha büyük travmatik kornea perforasyonu nedeniyle opere edilen toplam 21 hastanın 21 gözü incelendi. Çalışma kesitsel olgu serisi olarak planlandı. Tüm takipler 2012 ile 2014 yılları arasında tek bir üçüncü basamak merkezde yapıldı. Çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik standartlara uyuldu ve yerel etik kuruldan onay alındı.

Hasta Popülasyonu

Tüm hastalar tek taraflı travmatik kornea perforasyonu cerrahi olarak onarılan olgularıdır. Hastanın diğer gözü sağlıklıydı ve kontrol grubu olarak kullanıldı. Hastaların açık glob travma sınıflandırma sistemine göre sadece bölge 1'de (örneğin; kornea ve limbus) açık glob yaralanması mevcuttu.⁷ Oküler travma skoru tüm travmatize gözlerde 66 ile 76 ham puan arasındaydı.⁷ Kornea skarları nedeniyle retina yeterli düzeyde görüntülenemeyen hastalar çalışmadan çıkartıldı. Sklera perforasyonları sırasında sıklıkla koroid, retina ve vitreus hasar gördüğü için sklera perforasyonları çalışmaya dahil edilmedi. Cerrahi sonrası dirençli yüksek göz içi basıncı olan veya endoftalmi gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların herhangi bir sistemik hastalığı yoktu ve kornea perforasyonu onarımından önce iki göz için de cerrahi öyküsü bulunmamaktaydı.

Cerrahi Teknik

Tüm cerrahi girişimler oküler yaralanmadan sonra 24 saat içinde genel anestezi altında yapıldı. Ön kamara viskoelastik madde ile korunduktan sonra perforasyonlar primer sütür ile başarılı şekilde kapatıldı. Hastaların hiçbirinde cerrahi yapıştırıcı kullanılmadı, konjoktiva flebi ile örtme, amniyon membranı nakli veya kornea nakli yapılmadı. Kornea dikişlerinde 10/0 naylon sütür kullanıldı. Ön lens kapsül rüptürü ve katarak oluşumu durumunda, travmadan sonra ilk iki hafta içinde lens, fakoemülsifikasyon ile çıkartıldı. Kornea dikişleri, kornea tamirinden 3 ile 4 hafta sonra alındı.

Ölçüm Yöntemleri

Hastalar geç postoperatif dönemde (cerrahiden 6 ile 18 ay sonra) muayene edildi. Bunun arkasında yatan neden kornea dikişlerinin alınması ve kornea yeniden düzenlenmesinin tamamlanmasıydı. Çünkü amacımız düşük görme kalitesine neden olan ön segment problemleri dışında kalan nedenleri (örneğin; kronik maküla ödemi, retina sinir lifi tabakası (RSLT) atrofisi) araştırmaktır. Maküla kalınlığı ve peripapiller RSLT kalınlığı analizlerinde spektral OKT (Spectralis, Heidelberg, Almanya) kullanıldı. Peripapiller koroid (PK) kalınlığını ölçmek için RSLT ölçümlerinde kullanılan standart protokol kullanılarak, 360 derecelik 3,4 mm çapında peripapiller tarama yapıldı, sadece nazal PK kalınlığı değerleri analiz için kaydedildi.

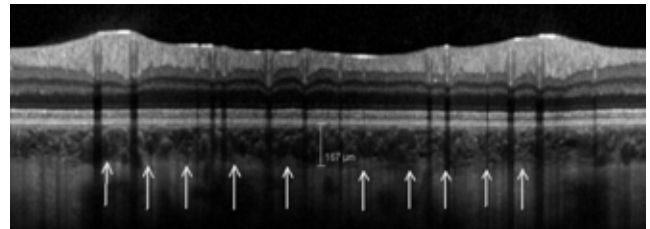
PK kalınlığı, retina pigment epiteline karşılık gelen hiperreflektif alanın dışından skleranın iç bölgesine kadar manuel olarak ölçüldü (Şekil 1). Optik diskin kenarından, yarım disk ile bir disk çapı uzaklıkta kalan alandan geçen retinal arter ve venüller retinal vasküler çap (RVÇ) analizi için ölçüldü. Damar çaplarından en büyük 8 tanesi analiz için seçildi (Şekil 2).

İstatistik Analiz

İstatistik analizler Windows için SPSS, sürüm 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak kabul edildi. Kornea perforasyonu olan gözün, hastanın normal olan diğer gözü ile karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Lensleri çıkartılan hastalar ayrı bir grup olarak alındığında Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Bulgular

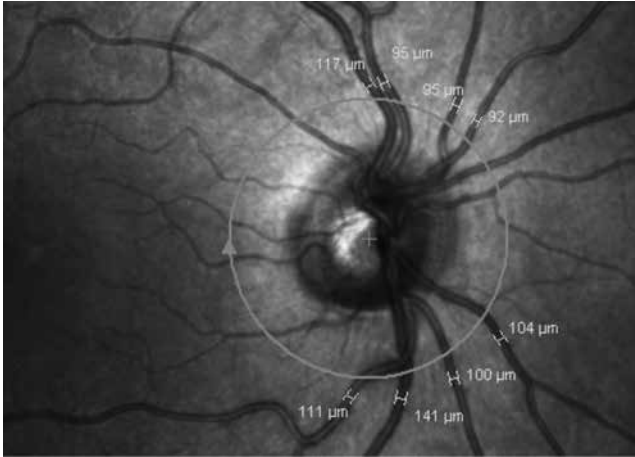
Hastaların ortalama yaşı $30,7 \pm 21,2$ yılı (aralık, 6-75 yıl). Kornea perforasyonu cerrahisi ile arka kutup muayenesi arasında geçen ortalama süre $11,1 \pm 5,0$ ay idi (aralık, 6-18 ay). Kornea perforasyonunun nedeni 10 gözde metal cisimler, 5 gözde ahşap cisimler, 3 gözde keskin kenarlı taşlar, 2 gözde plastik cisimler ve 1 gözde cam parçalarıydı.



Şekil 1. Bir hastanın peripapiller koroid kalınlığı ölçümü (beyaz oklar koroidin dış kenarına işaret etmektedir)

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. Yara uzunluklarının dağılımı şöyledi: 3 hastada 3 mm, 9 hastada 4 mm, 5 hastada 5 mm, 2 hastada 6 mm, ve 2 hastada 7 mm idi. Altı hastada ön lens kapsülü rüptürü mevcuttu ve travmadan sonra 2 hafta içinde fakoemülsifikasyon yapıldı. Son muayenede en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) perfore olan gözlerde $0,28 \pm 0,22$ logMAR, diğer (kontrol) gözlerde ise $0,005 \pm 0,02$ logMAR bulundu ($p < 0,001$). Opere edilen tüm gözlerde 1,50 ile 8,0 dioptri arasında düzensiz astigmatizma saptandı.

Segmenter peripapiller RSLT kalınlığı (alt, üst, nazal ve temporal) ölçümleri Tablo 2’de gösterilmiştir. RSLT kadrantlarının hiçbirinde gözler arasında istatistiksel fark yoktu. Ortalama RSLT kalınlığı perfore gözlerde $102,1 \pm 10,9$ μm , diğer (kontrol) gözlerde ise $99,5 \pm 8,5$ μm bulundu ($p = 0,29$). Ortalama göz içi basıncı perfore gözlerde $14,0 \pm 2,7$ mmHg iken, diğer gözlerde $13,7 \pm 1,7$ mmHg olarak ölçüldü ($p = 0,92$). Ortalama merkez maküla kalınlığı perfore gözlerde $300,1 \pm 25,6$ μm ,



Şekil 2. Bir hastanın retinal vasküler çap ölçümü

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Sayı (n)	21 hasta
Cinsiyet	13 erkek, 8 kadın
Perfore olan göz	11 sağ, 10 sol
İris prolapsusu (ilk muayenede)	15 göz
Lens durumu (son muayenede)	15 fakik, 6 psödo fakik

Tablo 2. Peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri

	Perfore gözler	Diğer (kontrol) gözler	p değeri
Alt kadrant (μm)	$129,2 \pm 17,0$	$127,8 \pm 13,7$	0,94
Üst kadrant (μm)	$124,0 \pm 17,2$	$120,3 \pm 11,4$	0,52
Nazal kadrant (μm)	$79,3 \pm 19,6$	$75,5 \pm 12,4$	0,41
Temporal kadrant (μm)	$75,6 \pm 12,8$	$74,5 \pm 12,5$	0,77
RSLT: Retina sinir lifi tabakası			

diğer gözlerde ise $295,6 \pm 23,2$ μm olarak saptandı ($p = 0,62$). Hastalarında hiçbirinde kistoid maküla ödemi, RSLT atrofisi veya herhangi bir diğer retinal hastalık yoktu.

PK kalınlığı ve RVÇ ölçümleri Tablo 3’te gösterilmektedir. Koroid kalınlığı ve retinal arteriyol ve venül çapları, perfore olan ve kontrol gözlerde benzer değerlerde bulundu. Lens perforasyonu olan hastaları çıkartarak tüm analizleri tekrar yaptığımızda yine perfore olan ve kontrol gözler arasında RSLT, maküla kalınlığı, PK kalınlığı ve RVÇ parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Travmatik katarakt cerrahisi geçiren hastalar farklı bir grup olarak alındığında da yine istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tartışma

Sonuçlarımıza dayanarak kornea ve limbal perforasyon cerrahisinin geç postoperatif dönemde kronik maküla ödemi, peripapiller RSLT atrofisi, koroid kalınlık değişikliği veya RVÇ değişikliklerine neden olmadığı söylenebilir. Elbette, bu durum sadece komplikasyon gelişmeyen ve başlangıçta arka segment yaralanmasına neden olmayan kornea perforasyonları için geçerlidir. Bildiğimiz kadarı ile, bu çalışma kornea perforasyonlarının arka kutup yapılarına olan etkisini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır.

Kornea perforasyonu her ne kadar primer olarak gözün ön segmentini etkilese de, çeşitli mekanizmalar ile retina hasarına neden olması mümkündür. Korneayı perfore eden yaralanmalarda, eşlik eden koroid dekolmanı sık görülür, ve bu durum retina morfolojisi ve fonksiyonuna etki edebilir.⁴ Ayrıca, kornea perforasyonlarında cerrahi onarım öncesi ve sonrası hipotoni sık görülen bir bulgudur. Buna bağlı olarak hipotonik makülopati ve sekeli ortaya çıkabilir. Arka kutubun değerlendirmesinde en iyi yöntem OKT olduğu için, hastaların her iki gözüne OKT yapıldı.

Ciddi göz travmasından sonra optik sinir akson kaybı görülebilmesi nedeniyle bu çalışmada RSLT değerlendirilmiştir. Bu hasar spektral OKT ile net olarak görülebilmektedir.⁸ Kornea perforasyonuna bağlı peripapiller RSLT hasarına neden olabilecek diğer mekanizmalar arasında göz küresinin yaralanma sırasında mekanik distorsiyonunun neden olabileceği optik sinir başı hasarı, travma sonrası göz içi basıncı dalgalanmaları, travmaya bağlı salınan enflamatuar araçlar ve muhtemel arka kutup ödemi sayılabilir. Bu faktörler kronik dönemde RSLT atrofisine neden olabilir.

Tablo 3. Peripapiller koroid kalınlığı ve retina vasküler çap ölçümleri

	Perfore gözler	Diğer (kontrol) gözler	p değeri
PK kalınlığı (μm)	$161,0 \pm 46,3$	$162,6 \pm 43,3$	0,87
RV_{sa} (μm)	$97,4 \pm 6,0$	$98,5 \pm 6,6$	0,49
RV_{sv} (μm)	$124,3 \pm 13,7$	$123,5 \pm 11,2$	0,86
PK: Peripapiller koroid, RV_{sa} : Retina arteriyol çapları, RV_{sv} : Retina venül çapları			

OKT'nin arka segment travmalarında potansiyel kullanım alanları literatürde bildirilmiştir.⁹ Ancak ön segmenti penetre eden yaralanmaların retina üzerine dolaylı etkilerini OKT ile inceleyen araştırmalar eksiktir. Bu çalışmada, orta süreli kronik dönemde kistoid maküla ödemi, retinoskizis, retina yırtıkları veya maküla deliği gibi retina problemlerine rastlanmamıştır. Perfore olan ve kontrol gözlerde maküla kalınlığı değerleri benzer bulunmuştur. Ayrıca, perfore gözler ile kontrol gözler arasında peripapiller RSLT kalınlığı açısından önemli fark yoktur.

Singh ve ark.⁴ perfore kornea ülseri olan gözlerin hemen yarısında koroid dekolmanı bildirmiştir. Bu durum büyük perforasyonlarda daha sık gelişmekte ve hipotoni ortadan kalktıktan sonra veya cerrahi drenaj ile düzeltilmektedir. Kornea perforasyonu cerrahisinden sonra geç dönemde bazı koroidal değişikliklerin yanı sıra retinal vasküler değişiklikler beklenebilir. Ancak çalışmamızda perfore gözler ile kontrol gözler arasında koroid kalınlığı veya RVÇ açısından anlamlı fark bulunmadı.

Hasarın onarılması için uygun teknik genellikle kornea perforasyonunun büyüklüğüne ve yerleşimine dayalı olarak seçilir. Meydana gelen kornea perforasyonunun boyu 3 mm'den büyükse, sütür ile kapatılması gerekir.² Cerrahi yapıştırıcı ile yapıştırma, bandaj kontakt lens uygulaması veya amniyon membranı nakli 3 mm'den küçük kornea perforasyonlarında kullanılabilir.^{10,11,12} Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda perforasyon 3 mm veya daha büyük olduğu için, 10/0 naylon kullanarak sütür ile onarıldı. Kornea skarları görme ekseninde olmadığı için takip süresince keratoplasti yapılmadı.

Son EİDGK açısından bakıldığında, kendinden kapanan kornea yaralanmalarında prognoz daha iyidir, oysa cerrahi onarım gereken kornea perforasyonları görmenin azalmasına neden olmaktadır.¹³ Travmatik kornea perforasyonlarında tedavi sonrası optimal görmenin sağlanamaması düzensiz astigmatizma varlığına bağlı olabilir. Titiyal ve ark.¹⁴ perforan kornea yaralanması sonucu skar gelişen gözlerde sert gaz geçirgen kontakt lenslerin gözlüklerden daha iyi sonuç verdiğini bildirmiştir. Maalesef hastalarımıza sert kontakt lens reçete etmedik. Travma gibi bazı durumlarda görsel adaptasyon zaman içinde gerçekleşebilir. Korneada hücresel yeniden düzenlenme ve sütürlerin alınmasından sonra gerileyen astigmatizma, kronik dönemde bu hastaların görme keskinliği üzerinde pozitif etkilere neden olabilir. Standardizasyonu sağlamak, görsel adaptasyon ve sütürlerin alınmasından sonra korneanın hücresel yeniden düzenlenmesine olanak vermek için 6 ay süre ile bekledik. Ayrıca, göz travma skoru sistemine göre travmadan sonra görme keskinliğinin değerlendirilmesi için 6 ay süre ile beklenmesi gerekmektedir.¹⁵

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmaya daha fazla sayıda hasta dahil edilebilirdi. İkinci olarak, erken postoperatif dönem retina ve koroid OKT ölçümleri yararlı olurdu. Son olarak, görme keskinliği ölçümleri hastalara sert kontakt lens uygulandıktan sonra gerçekleştirilmeliydi.

Sonuç olarak opere kornea perforasyonları geç postoperatif dönemde OKT ile ölçülen istatistiksel anlamlı retinada ve koroidde değişikliklere neden olmamaktadır. Bu ifade başarı ile opere edilen kornea perforasyonu hastalarında retina muayenesinin gerekli olmadığı anlamına gelmez. Beklendiği gibi, perfore gözlerde karşılaşılan düşük görme keskinliği kornea problemleri ile ilgilidir. Kornea-sklera perforasyonlarının dahil edildiği çalışmalar ilgili konu hakkında daha ileri bilgi sağlayabilir.

Yazarlık Katkıları

Etik Kurul Onayı: Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, **Hasta Onayı:** Alındı, **Konsept:** Gökhan Pekel, **Dizayn:** Gökhan Pekel, **Veri Toplama veya İşleme:** Nihal Cesur, Semra Acer, Gökhan Pekel, **Analiz veya Yorumlama:** Ramazan Yağcı, Ebru Nevin Çetin, Gökhan Pekel, **Literatür Arama:** Gökhan Pekel, Semra Acer, **Yazan:** Gökhan Pekel, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir, **Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Portnoy SL, Insler MS, Kaufman HE. Surgical management of corneal ulceration and perforation. *Surv Ophthalmol.* 1989;34:47-58.
- Jhanji V, Young AL, Mehta JS, Sharma N, Agarwal T, Vajpayee RB. Management of Corneal Perforation. *Surv Ophthalmol.* 2011;56:522-538.
- Kanpolat A, Ucakhan OO. Therapeutic use of Focus Night&Day contact lenses. *Cornea.* 2003;22:726-734.
- Singh R, Umaphathy T, Abedin A, Eatamadi H, Maharajan S, Dua HS. Choroidal detachment in perforated corneal ulcers: frequency and management. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1111-1114.
- Su CY, Lin CP. Combined use of an amniotic membrane and tissue adhesive in treating corneal perforation: a case report. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2000;31:151-154.
- Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Therapeutic deep lamellar keratoplasty for corneal perforation. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:896-897.
- Wai Man CY, Steel D. Visual outcome after open globe injury: a comparison of two prognostic models - the Ocular Trauma Score and the Classification and Regression Tree. *Eye (Lond).* 2010;24:84-89.
- Shi W, Wang HZ, Song WX, Yang WL, Li WY, Wang NL. Axonal loss and blood flow disturbances in the natural course of indirect traumatic optic neuropathy. *Chin Med J (Engl).* 2013;126:1292-1297.
- Rumelt S, Karatas M, Ophir A. Potential applications of optical coherence tomography in posterior segment trauma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36:315-322.
- Xie L, Zhai H, Dong X, Shi W. Primary Diseases of Corneal Perforation in Shandong Province, China: A 10-Year Retrospective Study. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:662-666.
- Setlik DE, Seldomridge DL, Adelman RA, Semchyshyn TM, Afshari NA. The effectiveness of isobutyl cyanoacrylate tissue adhesive for the treatment of corneal perforation. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:920-921.
- Duchene B, Tahi H, Galand A. Use of Human Fibrin Glue and Amniotic Membrane Transplant in Corneal Perforation. *Cornea.* 2001;20:230-232.
- Soylu M, Sizmaz S, Cayli S. Eye injury (ocular trauma) in southern Turkey: epidemiology, ocular survival, and visual outcome. *Int Ophthalmol.* 2010;30:143-148.
- Titiyal JS, Sinha R, Sharma N, Sreenivas V, Vajpayee RB. Contact lens rehabilitation following repaired corneal perforations. *BMC Ophthalmology.* 2006;6:11.
- Bilgin AB, Akar Y. Oküler Travma Cerrahisi ve Travma Sınıflamasında Yenilikler. *Ret-Vit.* 2010;18:57-60.