

# تعیین دامنه مرجع کراتینین سرم در کودکان زیر ۸ سال ساکن شهر تهران

دکتر صدیقه شمس، استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مهری کدخدایی، عضو هیئت علمی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمد علیپور، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## The Reference Range Evaluation for Creatinin Among Children Under 8 in Tehran Citizens ABSTRACT

The objective of this study was to determine the reference range for creatinine in children < 8 years old among Tehran citizens on the Selectra 2 Analyzer and manually with Jaffee Alkaline Picrate Method.

Pediatric reference ranges are important in order to determine whether a patient's result is normal or abnormal. Reference range on the Selectra 2 system over this age are currently unavailable. The study used serum obtained from children admitted in diagnostic and health centers and the SPSS program t-test and Chi-square were used to analyse data. The results are given below:

### Creatinine

Age (y)	Male			Female			Total	
	n	mg/dl	SD	n	mg/dl	SD	n	mg/dl
0-2	71	0.46	0.1	61	0.47	0.1	92	0.467
3-6	89	0.52	0.001	50	0.53	0.1	139	0.529
7-8	50	0.58	0.11	37	0.55	0.11	89	0.572
Total	210	0.52	0.11	108	0.53	0.1	318	0.52

Serum creatinine significantly increased with increasing in age and total body surface ( $P < 0.05, 0.0001$  respectively), while there has been no significant difference by sex, diet and fasting.

**Key Words:** Serum creatinin; Children; Referance range

## چکیده

این مطالعه به منظور تعیین دامنه مرجع (Reference Range) کراتینین سرم در کودکان زیر هشت سال ساکن شهر تهران انجام گردید.

کراتینین از جمله موادی است که در خون بیماران کلیوی افزایش می‌یابد و دانستن دامنه مرجع آن برای تفسیر و مقایسه نتیجه بدست آمده از بیمار با غیربیمار ضروری است. مراجع خارجی مقادیر مرجع این ماده را در سنین مختلف گزارش کرده‌اند اما از آنجا که علاوه بر سن، احتمالاً عوامل مختلفی نظیر عادات غذایی، نژاد و

سیستم زندگی می‌تواند روی میزان طبیعی مواد در خون بگذارد، لازم است هر جامعه‌ای دامنه مرجع برای مواد مختلف خون را خود بدست آورد.

در مطالعه حاضر تعداد ۴۰۹ نمونه خون از کودکان دختر و زیر هشت سال در سه گروه سنی ۰-۲، ۳-۵ و ۶-۸ سال گرفته شد. این کودکان در مناطق مختلف شهر تهران ساکن بودند و هیچگونه سابقه بیماری مؤثر بر روی کلیه نداشتند. اندازه‌گیری کراتینین سابقه بیماران به روش ژانف پیکرات قلیایی به دو صورت دستی و به کمک دستگاه تجزیه‌گر خودکار (Selectra) انجام گردید. این بررسی در

این گروه سنی و با استفاده از تجزیه گر خودکار Selectra تاکنون انجام نشده است.

نتایج بدست آمده به تفکیک سن، جنس، رژیم غذایی، سطح بدن و مدت ناشتا بودن بیمار با برنامه نرم افزاری SPSS و به کمک تستهای  $t$ -test، Pairedt-test و Chi-square آنالیز گردید. نتایج بدست آمده با توجه به عدم وجود اختلاف بین دختر و پسر نشان داد دامنه مرجع کراتینین در گروه سنی ۲-۰ سال  $0.34-0.66 \text{ mg/dl}$  و در گروه سنی ۵-۳ سال  $0.26-0.66 \text{ mg/dl}$  و در مورد گروه سنی ۸-۶ سال  $0.35-0.79$  میلی گرم در صد می باشد و در کل دامنه مرجع کودکان تحت مطالعه  $0.3-0.74$  میلی گرم درصد می باشد. همچنین اختلاف معنی دار بین رژیم غذایی و ناشتا بودن با میزان کراتینین سرم مشاهده نشد، در حالی که میزان کراتینین سرم با افزایش سطح بدن افزایش معنی داری نشان می داد.

**واژه های کلیدی:** کراتینین سرم؛ کودکان؛ دامنه مرجع

## مقدمه

یکی از راههای تفسیر نتایج آزمایشگاهی، مقایسه آن با مقادیر مرجع است که حتی الامکان از نظر سن و جنس با بیمار یکسان باشد (۱). در گذشته از اصطلاح مقادیر نرمال (Normal Values) به عنوان مرجع مقایسه استفاده می شد، ولی امروزه کاربرد آن بدلیل مفاهیم متفاوتی که نرمال از نظر آماری، اپیدمیولوژیکی و بالینی می تواند داشته باشد، توصیه نمی شود (۲،۳). فدراسیون بین المللی بیوشیمیستهای بالینی (IFC)، اصطلاحات Reference interval، Reference limit values را به جای نرمال پیشنهاد کرده است (۴). همچنین پیشنهاد می شود که نتایج حاصل از آزمایش بدست آمده از بیمار، با نتایج همان بیمار در شرایط سلامت (Base Reference Value) مقایسه گردد (۵).

برای بدست آوردن محدوده مرجع برای یک تست آزمایشگاهی، روشهای متفاوتی وجود دارد (۵،۶،۷). آسانترین و شاید عملی ترین روش، به شرط نرمال بودن توزیع متغیر مورد اندازه گیری در جامعه، انجام یک مطالعه توصیفی بر روی تعداد افرادی به ظاهر سالم و تعیین میانگین و انحراف معیار ماده مورد نظر در افراد مورد مطالعه و تعمیم آن به کل جامعه مورد بررسی می باشد ( $X \pm 2DS$ )، که همان استفاده از مفهوم آماری نرمال می باشد، و آن محدوده ای است که ۹۵ درصد افراد جامعه به ظاهر سالم را در بر

می گیرد (۱،۶،۷).

مراجعات خارجی مقادیر مرجع مواد مختلف در خون افراد در سنین مختلف را گزارش کرده اند (۸،۹)، لیکن با توجه به امکان تأثیر عوامل محیطی، تغذیه ای و ژناتی بر روی مقدار مواد در خون، لازم است هر جامعه ای این مقادیر را در جمعیت خود پیدا کند. مطالعه حاضر جهت تعیین دامنه مرجع کراتینین در سرم کودکان زیر هشت سال ساکن شهر تهران انجام شده است. کراتینین از جمله موادی است که در خون بیماران کلیوی افزایش می یابد. این ماده که از دهیدراتاسیون کراتین و کراتین فسفات (ترکیب پراترزی موجود در مغز و عضلات) بوجود می آید (۱۰)، تولید نسبتاً ثابتی متناسب با مجموعه عضلانی فرد دارد. بنابراین میزان آن در سرم، ارتباط مستقیمی با سن و جنس دارد. همچنین ترشح این ماده در ادرار افراد سالم بدون عارضه کلیوی تقریباً ثابت است (۱۱). کراتینین آزادانه از گلومرول فیلتره می شود و تحت شرایط طبیعی بازجذب قابل توجهی ندارد. به همین دلیل یکی از راههای تخمین GFR، اندازه گیری این ماده در سرم و ادرار می باشد، هر چند اندازه گیری کراتینین سرم بدلیل متناسب نبودن میزان افزایش آن با شدت کاهش کار کلیه، یک نشانگر غیر حساس در صدمات اولیه کلیوی می باشد، لیکن کاهش کلیوانس کراتینین و افزایش کراتینین سرم قطعاً نشان دهنده کاهش عملکرد کلیه می باشد (۱۲). میزان این ماده در خون به رژیم غذایی نیز بستگی دارد، بطوری که گیاهخواران نسبت به کسانی که از غذاهای گوشتی استفاده می کنند (۱۳)، میزان کراتینین سرم کمتری دارند. در این تحقیق محدوده کراتینین سرم بر حسب سن و جنس تعیین شده و میزان تأثیر سطح بدن، وضعیت تغذیه ای و ناشتا بودن افراد روی سطح این ماده در خون مورد مطالعه قرار گرفته است.

## روش و مواد

مطالعه از نوع توصیفی descriptive می باشد. جمعیت مورد مطالعه کودکان دختر و پسر زیر هشت سال ساکن شهر تهران بودند که هیچگونه سابقه بیماری مؤثر بر روی کلیه نداشته و نیز داروی خاصی نیز مصرف نمی کرده اند. جهت نمونه گیری تهران را به ۵ منطقه شمال، جنوب، شرق، غرب و مرکزی تقسیم نموده و از هر منطقه با توجه به گروههای سنی از بین مراجعین به دو مرکز درمانی بیمارستان امیرکبیر و آزمایشگاه بقراط نمونه گیری بعمل آمد. ضمن نمونه گیری، اطلاعاتی از کودکان در مورد وضعیت تغذیه ای، ناشتا

2-Selectra استفاده شد.

پس از انجام آزمایشات، نتایج بدست آمده به همراه اطلاعات بدست آمده از پرسشنامه به کمک برنامه آماری SPSS و با استفاده از تستهای Paired t-test, t-test و Chi-square مورد آنالیز قرار گرفت.

### یافته‌ها

۴۰۹ کودک زیر هشت سال با میانگین سن (SD = ۲/۵۶) ۴/۲۹ سال، میانگین قد (SD = ۲۱/۲) ۱۰۰/۵۲ سانتیمتر با متوسط وزن (SD = ۶/۵) ۱۶/۳۹ کیلوگرم و متوسط سطح بدن (SD = ۰/۲) ۰/۶۷ متر مربع در این مطالعه شرکت کردند. از نظر جنس (۶۷/۷٪) ۲۷۰ پسر و (۳۲/۳٪) ۱۲۹ دختر بودند. از نظر نوع رژیم غذایی ۷۶/۸ درصد اطلاعات دقیقی ارائه ندارد و از باقی افراد، (۲۵/۳٪) ۲۴ نفر رژیم پرپروتئین، (۴۶/۳٪) ۴۴ نفر متوسط و (۲۸/۴٪) ۲۷ نفر، رژیم کم پروتئین داشتند. از کل بیمارانی که اطلاعاتی در مورد ناشتا بودن یا نبودن ارائه کرده بودند ۶۷ نفر ناشتا و ۵۷ نفر غیرناشتا بودند.

بودن، قد، وزن و سن بصورت پرسشنامه جمع‌آوری گردید. سرم بیمارانی تا زمان انجام آزمایش در فریزر نگهداری شده سپس میزان کراتینین به دو صورت دستی و تجزیه‌گر اتوماتیک اندازه‌گیری شد. برای اطمینان از عدم وجود بیماری کلیوی علاوه بر بررسی سابقه بیمار، اوره بیمارانی نیز اندازه‌گیری شد.

حجم نمونه از فرمول زیر بدست آمد:

$$N = \frac{S^2 Z^2}{D^2} = \frac{(0.1)^2 \times (2)^2}{(0.05 \times 0.05)^2} = 64$$

به این ترتیب با توجه به سه گروه سنی مورد نظر و دو جنس دختر و پسر، در کل حداقل نمونه مورد نیاز  $3 \times 6 \times 6 = 384$  مورد نیاز بود. روش انجام آزمایش به هر دو صورت دستی و تجزیه‌گر خودکار بود (۱۶، ۱۵، ۱۴). در روش دستی، کراتینین در یک محیط قلیایی با اسید پیکریک واکنش می‌دهد. میزان جذب نوری کمپلکس نارنجی تشکیل شده سنجیده شده، و در مقایسه با استاندارد میزان کراتینین سرم به حسب میلی‌گرم درصد بدست می‌آید. جذب نوری محلول نهایی به کمک اسپکتروفتومتر LKB اندازه‌گیری گردید. کلیه مواد اعم از پودرها و معرف‌ها در روش دستی، ساخت کارخانه Merck آلمان بوده و محلول‌های کار در آزمایشگاه تهیه می‌شود. در روش استفاده از تجزیه‌گر خودکار از کیت پارس آزمون و دستگاه اتوآنالیز

جدول ۱- توزیع تعداد و درصد افراد برحسب سن و جنس در تعیین دامنه مرجع کراتینین سرم در گروه سنی زیر هشت سال ساکن

شهر تهران

جنس	دختر		پسر		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۰-۲	۲۱	۱۹/۳	۷۵	۳۴/۷	۹۶	۲۹/۵
۳-۶	۵۰	۲۵/۹	۹۰	۴۱/۷	۱۴۰	۴۳/۱
۷-۸	۳۸	۳۴/۹	۵۱	۲۳/۶	۸۹	۲۷/۲
کل	۱۰۹	۱۰۰	۲۱۶	۱۰۰	۳۲۵	۱۰۰

جدول ۲- میانگین، انحراف معیار، حداکثر و حداقل اوره، کراتینین اتوماتیک و دستی نمونه‌های مورد مطالعه در تعیین دامنه مرجع کراتینین سرم در گروه سنی

زیر هشت سال

میانگین % mg	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	تعداد نمونه‌های اندازه‌گیری شده
۲۰/۷۶	۶/۶۷	۳	۴۰	۳۳۵
۰/۵۱	۰/۱۴	۰/۳۰	۱/۰۰	۲۵۳
۰/۵۲	۰/۱۱	۰/۲۰	۱/۰۰	۳۹۰

جدول ۵- میانگین کراتینین برحسب رژیم غذایی در گروه‌های سنی مختلف

در تعیین دامنه مرجع کراتینین سرم در کودکان زیر هشت سال ساکن شهر تهران

سن (سال)	رژیم غذایی	کم‌پروتئین	متوسط	پرپروتئین
۰-۲		۰/۳۷ (۰/۰۵)	۰/۴۸ (۰/۱۴)	۰/۵۶ (۰/۱۱)
۳-۶		۰/۵۷ (۰/۰۹)	۰/۵۴ (۰/۰۸)	۰/۵۵ (۰/۱۰)
۷-۸		۰/۶۲ (۰/۰۴)	۰/۵۵ (۰/۰۷)	۰/۶۰ (۰/۰۶)
کل		۰/۵۸ (۰/۰۸)	۰/۵۳ (۰/۰۹)	۰/۵۶ (۰/۰۹)

تذکر: اعداد داخل پرانتز انحراف معیار می‌باشند.

جدول ۶- میانگین کراتینین برحسب ناشتا بودن یا نبودن در سنین

مختلف در تعیین دامنه مرجع کراتینین در کودکان زیر هشت سال ساکن شهر تهران

سن (سال)	ناشتا	تعداد	غیرناشتا	تعداد
۰-۲	۰/۵ (۰/۱۰)	۱۴	۰/۵۰ (۰/۱۰)	۱۶
۳-۶	۰/۵۴ (۰/۰۹)	۴۷	۰/۵۲ (۰/۰۹)	۲۸
۷-۸	۰/۶۱ (۰/۰۶)	۱۵	۰/۶۰ (۰/۰۴)	۱۰
کل	۰/۵۵ (۰/۰۹)	۷۶	۰/۵۳ (۰/۰۹)	۵۴

تذکر: اعداد داخل پرانتز انحراف معیار می‌باشند.

جدول ۷- میانگین کراتینین سرم (mg %) برحسب سن و سطح بدن در تعیین دامنه

مرجع کراتینین سرم در کودکان زیر هشت سال ساکن شهر تهران

سطح بدن (m <sup>2</sup> )	< ۰/۲	۰/۲-۰/۵	۰/۵-۰/۸	> ۰/۸
سن (سال)				
۰-۲	۰/۵۳ (۰/۰۵)	۰/۴۵ (۰/۱۱)	۰/۴۸ (۰/۰۸)	-
۳-۶	-	۴۶ (۰/۲۵)	۰/۵۲ (۰/۰۹)	۰/۵۴ (۰/۰۷)
۷-۸	-	-	۰/۶۲ (۰/۰۴)	۰/۵۶ (۰/۱۲)
کل	۰/۵۳ (۰/۰۵)	۴۵ (۰/۱۲)	۰/۵۲ (۰/۰۹)	۰/۵۶ (۰/۱۱)

## بحث

همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود میانگین کراتینین به کمک دستگاه تجزیه گر خودکار، بالاتر از روش دستی بوده است که از نظر آماری نیز معنی‌داری بوده است و با مطالعات قبلی متفاوت است، هر چند این اختلاف از نظر کلینیکی با اهمیت تلقی نمی‌شود و احتیاج به مطالعات بیشتری دارد.

با ملاحظه جدول ۳ مشاهده می‌شود اختلاف معنی‌داری در میانگین کراتینین نسبت به جنس دیده نمی‌شود ( $P = ۰/۴$ ) که با

جدول ۳- میانگین، کراتینین سرم (mg %) برحسب سن و جنس در تعیین

دامنه مرجع کراتینین سرم در کودکان زیر هشت سال

سن (سال)	جنس	دختر	پسر	حداکثر	حداقل
۰-۲		۰/۴۷ (۰/۱۰)	۰/۴۶ (۰/۱۰)	۰/۸	۰/۲
۳-۶		۰/۵۳ (۰/۱۰)	۰/۵۲ (۰/۰۹)	۰/۹	۰/۲
۷-۸		۰/۵۵ (۰/۱۱)	۰/۵۸ (۰/۱۱)	۱	۰/۲
کل		۰/۵۳ (۰/۱۰)	۰/۵۲ (۰/۱۱)		

جدول ۴- میانگین کراتینین سرم (mg %) برحسب روش آزمایش در

گروه‌های سنی مختلف در تعیین دامنه مرجع کراتینین سرم در کودکان زیر هشت سال

ساکن شهر تهران

سن (سال)	روش آزمایش	دستی	اتوماتیک	PV
۰-۲		۰/۴۸ (۰/۱۵)	۰/۴۶ (۰/۱۰)	۰/۳
۳-۶		۰/۵۰ (۰/۱۲)	۰/۵۲ (۰/۰۹)	۰/۰۱
۷-۸		۰/۵۵ (۰/۱۳)	۰/۵۷ (۰/۱۱)	۰/۰۶
کل		۰/۵۰ (۰/۱۴)	۰/۵۲ (۰/۱۱)	۰/۰۳

تذکر: اعداد داخل پرانتز انحراف معیار می‌باشند.

در جدول ۱ توزیع تعداد و درصد افراد مورد مطالعه برحسب گروه سنی و جنس نشان داده شده است. علت تفاوت در تعداد کل در این جدول با تعداد افراد مورد مطالعه، نداشتن سن دقیق بعضی افراد بوده است. میانگین کراتینین سرم به روش دستی ( $۰/۱۴ =$  SD  $۰/۵۱$  mg/dl) و به کمک دستگاه تجزیه گر خودکار ( $۰/۱۱ =$  SD  $۰/۵۲$  mg/dl) بدست آمد (جدول ۲). میانگین کراتینین در گروه دختران ( $۰/۱۱ =$  SD  $۰/۵۳$  mg) و در گروه پسران ( $۰/۱۱ =$  SD  $۰/۵۲$  mg/dl) بوده است (جدول ۳). این میانگین در کودکان ۰-۲ سال برابر ( $۰/۱۰ =$  SD  $۰/۴۶$  mg/dl) در کودکان ۳-۵ سال ( $۰/۰۹ =$  SD  $۰/۵۲$  mg) و در کودکان ۶-۸ سال ( $۰/۱۱ =$  SD  $۰/۵۷$  mg/dl) بوده است. این مقادیر با تفاوت اندکی در روش دستی نیز بدست آمده است (جدول ۴). همچنین توزیع فراوانی میانگین کراتینین نسبت به سن تقریباً توزیع نرمال بوده است.

مطالعه، میانگین کراتینین ۷۶ نفر ناشتا و ۵۴ نفر غیرناشتا مورد آنالیز قرار گرفت که اختلاف معنی دار مشاهده نگردید ( $P = ۰/۰۲$ ). در نهایت با توجه به عدم وجود اختلاف بین دختر و پسر در این محدوده سنی دامنه مرجع برای کراتینین سرم در گروههای سنی، مورد مطالعه بشرح زیر می باشد (جدول ۵ و ۶).

گروه سنی	۰-۲ سال	۰/۲۶-۰/۶۶ mg/dl
	۳-۵ سال	۰/۳۴-۰/۷ mg/dl
	۶-۸ سال	۰/۳۵-۰/۷۹ mg/dl

در کل دامنه مرجع کراتینین در کودکان زیر هشت سال ساکن شهر تهران ۰/۳-۰/۴۷ بدست آمد. امید است با ادامه مطالعه در گروههای سنی بالاتر بتوان دامنه مرجع کراتینین را برای تمام گروههای سنی بدست آورد.

## منابع

توجه به یکسان بودن توده عضلانی در این محدوده سنی منطقی بنظر می رسد.

میانگین کراتینین با افزایش سن بالا رفته است که این افزایش معنی دار است ( $P < ۰/۰۵$ ) و نشان دهنده تأثیر توده عضلانی بر روی میزان کراتینین می باشد (جدول ۴). همچنین ضریب همبستگی بین سطح بدن و کراتینین، ۰/۳۳ بوده است که معنی دار بوده است، بدین معنی که هرچه سطح بدن افزایش یافته میزان کراتینین نیز افزایش نشان داده است (جدول ۷).

از کل نمونه‌ها، اطلاعات مربوط به ۹۵ نفر از نظر وضعیت تغذیه‌ای در دسترس بود در آنالیز بدست آمده هیچگونه اختلاف معنی داری بین میانگین کراتینین و نوع رژیم غذایی (پروتئین، متوسط و کم پروتئین) بدست نیامد ( $P = ۰/۰۷$ ) هرچند تعیین این متغیر نیاز به دقت و بررسی بیشتری دارد. از کل بیماران مورد

۱- دکتر قزوچی، ا. دکتر کمانگر، دکتر مجد ا. دکتر میرعمادی ا. میانی پژوهش در علوم پزشکی، چاپ اول، تهران، مؤسسه فرهنگی علمی انتشاراتی پزشکی، ۱۳۷۶ ص ۱۱۷-۱۲۵.

- Helgs ES, Establishment and use of reference values, in : Burits CA., Ashwood E.R. Tietz Textbook of clinical chemistry 3th ed, Saunders Philadelphia 1999, chapter 14 pp 336-354.
- Sundermans, FW.: Current concepts of normal values, "reference value" and "discrimination values" in clinical chemistry. Clin. Chem., 21: 1873-1877, 1975.
- International Federation of clinical chemistry, Expert panel on Theory of reference values: The concept of reference values: J. Clin. Chem.Clin. Biochem., 25: 337-342, 1987.
- Solberg, H.E. Grasbeck, R: Reference values. Adv. Clin Chem., 27: 1-79. 1989.
- Harris, E.K.: Statistical aspects of reference values in clinical pathology, in: Progress in Clinical Pathology. Vol. 7. M. Stefanini and ES Benson, Eds. New York, Grunc & stratton, Inc., 1981, pp. 45-66.
- Solberg, HE.: Statistical treatment of reference values in laboratory medicine; Testing the goodness of fit and observed distribution to the Gaussian distribution. Scand J Clin lab Invest. 46 (Suppl. 184): 125-132, 1986.
- Tietz, NW.: Clinical Guide to laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1995.

- Newman, DJ and Price, C.P., Renal function and Nitrogen Metabolites, Tietz Textbook of Clinical Chemistry 3th ed. Saunders Philadelphia 1999 chapter 35, 1204-1270.
- Borsook, H., Dubnoff. J W.: The hydrolysis of phosphocreatine and the origin of urinary creatinine. J. Biol chem., 26: 551-554, 1980.
- Preuss H.G, Dodlasek S.J., Henry J.B.; Evaluation of renal function and water Electrolyte and Acid-base Balance. In: Henry J B clinical Diagnosis and management by laboratory methods. 18th ed, Saunders Philadelphia 1991, 119-139.
- Prone RD Madias, NE, Levey AS.: Serum creatinine as an index of renal function; New insight into old concepts. Clin Chem; 38: 1933-1953, 1992.
- Gear, JS, Mann, J I Thoroggod M. et al.: Biochemical and hematological variables in vegetarians. Br. Med J., 280: 1415-1435 (1980)
- Vasiliades, J.: Reaction of alkaline sodium picrate with creatinine. Clin Chem. 22: 1644-1671-1976.
- Spencer, K. Analytical Reviews in clinical biochemistry: The Estimation of creatinine. Ann. Clin Bio Chem., 23: 1-25, 1986.
- Rock RC, Walker W.G. and Jennings CD Nitrogen Metabolites and Renal Function. Determination of creatinine using jaffe reaction. In: Tietz NW. Textbook of clinical chemistry, first ed. WB Saunders. Philadelphia 1986, pp 1276-1279.