

## NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA TİROİD FONKSİYONLARI

Mesiha Ekim\*

Sevgi Başkan\*

Necmiye Tümer\*\*

Gönül Öcal\*\*

Nefrotik sendrom tanısı alan hastalar klinik olarak ötiroid olmalarına karşın tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde oldukça farklı sonuçlar saptanmıştır. Serumda proteine bağlı iyod (PBI), tiroksin bağlayan globulin (TBG) ve triiyodotironin ( $T_3$ ) düzeylerinin düşük olduğunu bildiren yayınlar yanında total  $T_3$  ( $TT_3$ ), total tiroksin ( $TT_4$ ) ve tiroidi stimüle eden hormon (TSH) düzeylerinin normal bulunduğunu bildiren araştırmalar da vardır (2,5,8,10,12,14,15,16,18). Nefrotik sendromlu hastalarda idrarla PBI, TBG ve  $T_4$  kaybının olduğu bildirilmektedir (1,2,5,12,13,16,18).

Çeşitli hastalıkların gidişi sırasında gelişebilen tiroid fonksiyon bozuklukları klinik görünüm ve laboratuvar sonuçlarına göre belirgin, hafif ya da subklinik (gizli) hipotiroidi dönemlerinde olabilmektedir. Nefrotik sendromlu hastalarda hipotiroidi ile ilgili klinik bulgular belirgin olmadığından, belirgin hipotiroididen çok, hafif ya da gizli hipotiroidi olasılığının araştırılması gerekmektedir. Bu hastalarda hipotiroidi olmadığının gösterilebilmesi ve ötiroidinin kanıtlanabilmesi için serbest  $T_3$  ( $sT_3$ ), serbest  $T_4$  ( $sT_4$ ), basal TSH ve tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) ile uyarılmış TSH düzeylerinin normal sınırlar içinde olması gerekmektedir (6,7).

Erişkin hastalarda tiroid fonksiyonlarını belirlemeye yönelik çok sayıda araştırma yapılmış olmasına karşın, çocukluk çağında yapılanların sayısı sınırlıdır ve daha çok belirgin hipotiroidiyi saptamaya

---

\* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti.

\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü.

yöneliktir. Araştırmaların bir kısmında belirgin hipotiroidiyi yansıtan bulgular saptanmasına karşın, bu bulguları desteklemeyen araştırmalar da vardır (1,2,5,8,12,13,14).

Çalışmamızda, araştırmalardaki çelişkili veriler gözönüne alınarak, nefrotik sendrom tanısı alan çocuklarda hipoalbuminemi evrede tiroid hormonlarının total ve serbest fraksiyonları, serum TSH ve TBG düzeyleri belirlenmiş, hipoproteinemi ve proteinüri ile tiroid fonksiyon testleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

### MATERYAL VE METOD

Kliniğimiz Nefroloji bölümünde minimal değişiklikli nefrotik sendrom tanısı ile izlenen yaşları 1 - 12 yaş arasında değişen 27 hasta (10 kız ve 17 erkek) çalışmaya alındı. Çalışma, hastaların hipoalbuminemi olduğu evrelerde ve tedavi başlamadan önce yapıldı. Nefrotik sendrom tanısı; hipoproteinemi (total protein < 6 gr/dl), hipoalbuminemi (serum albumin < 3 g/dl) ve proteinüri (> 2 g/m<sup>2</sup>/gün) bulguları ile konuldu. Minimal değişiklikli nefrotik sendrom tanısında kan basıncının, böbrek fonksiyon testlerinin ve serum kompleman düzeylerinin normal olması, hematürinin bulunmaması ve daha önceki ataklarda steroid tedavisi ile remisyona sağlanması kriter olarak alındı (11). Tüm hastalarda rutin idrar incelemeleri yapıldı, böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, kreatinin klirensi), serum kompleman düzeyleri araştırıldı.

Aynı yaştaki kontrol grubu olarak alınan 22 (15 kız, 7 erkek) sağlıklı çocuğun TT<sub>4</sub>, TT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub>, sT<sub>3</sub> ve TSH düzeyleri ile hastalarımızın sonuçları karşılaştırıldı.

Tiroid fonksiyon testleri Fakültemiz Merkez RIA laboratuvarında radyoimmün yöntemle yapıldı.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Fakültemiz Biyoistatistik Bilim Dalında, değişkenler arasında regresyon ve korelasyon analizi ve student t testi uygulanarak gerçekleştirildi.

### SONUÇLAR

Minimal değişiklikli nefrotik sendrom tanısı alan (yaş ortalaması 6.57±0.54 yıl olan) 27 hastanın böbrek fonksiyon testleri, serum kompleman düzeyleri (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>) ve rutin idrar incelemelerinin proteinüri dışında normal olduğu saptanmıştır. İdrarla günde ortalama 5.52±0.73

gr. protein kaybeden hastaların ortalama serum total protein düzeyi  $4.46 \pm 0.19$  g/dl., albumin düzeyi  $2.24 \pm 0.18$  g/dl. bulunmuştur (Tablo 1).

Çalışma ve kontrol grubunun tiroid fonksiyon testleri sonuçları ve çocukluk çağındaki referans değerleri (3) tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1 - Hastaların yaş, cins dağılımı, serum ve idrarda protein düzeyleri (ortalama  $\pm$  S $\bar{X}$ )

n	Yaş (yıl)	Cins	Serum T. protein gr/dl	Serum Albumin gr/dl	İdrar protein gr/24 saat
27	$6.57 \pm 0.54$	10 K, 17 E	$4.46 \pm 0.19$	$2.24 \pm 0.18$	$5.52 \pm 0.73$

n : Hasta sayısı

Tablo II - Hasta ve Kontrol Grubunda Tiroid Hormonları, TSH, TBG Düzeyleri ve Çocukluk Çağında Referans Değerler.

	Hasta Grubu x $\pm$ S $\bar{x}$	P	Kontrol Grubu x $\pm$ S $\bar{x}$	Referans değerleri
TT <sub>4</sub> µg/dl	$4.50 \pm 0.44$ n = 27	<0.001	$9.34 \pm 0.56$ n = 22	5 - 12
TT <sub>3</sub> ng/ml	$0.76 \pm 0.07$ n = 27	<0.001	$1.50 \pm 0.09$ n = 22	0.8 - 2.1
S T <sub>4</sub> pmol/lt.	$6.99 \pm 1.06$ n = 21	<0.001	$19.40 \pm 1.34$ n = 22	8 - 26
S T <sub>3</sub> pmol/lt.	$2.69 \pm 0.31$ n = 24	<0.001	$7.41 \pm 0.37$ n = 22	3 - 9
TSH µIU/ml	$4.25 \pm 0.68$ n = 26	<0.05	$2.19 \pm 0.30$ n = 22	<5
TBG µg/ml	$16.88 \pm 4.21$ n = 19	—	—	12 - 31

n : Hasta sayısı

Serum ortalama TT<sub>4</sub> düzeyi hasta grubunda  $4.5 \pm 0.44$  µg/dl, kontrol grubunda  $9.34 \pm 0.56$  µg/dl bulunmuş ve istatistiksel anlamda farklılık saptanmıştır (P < 0.001).

Serum  $TT_3$  düzeyi değerlendirildiğinde, hasta grubunda ( $0.76 \pm 0.07$  ngr/ml) kontrol grubuna ( $1.50 \pm 0.09$  ngr/ml) oranla istatistik anlamda düşük değerler elde edilmiştir ( $P < 0.001$ ).

Hasta grubumuzda ortalama serum  $sT_4$  düzeyi ( $6.99 \pm 1.06$  pmol/lt), kontrol grubuna ( $19.4 \pm 1.34$  pmol/lt) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). Ortalama serum  $sT_3$  düzeyi hasta grubunda  $2.69 \pm 0.31$  pmol/lt, kontrol grubunda  $7.41 \pm 0.37$  pmol/lt.dir. ve istatistiksel açıdan önem taşıyan farklılık gözlenmiştir ( $P < 0.001$ ).

Nefrotik sendromlu 26 hastadaki ortalama serum TSH düzeyi ( $4.25 \pm 0.68$   $\mu$ Ü/ml) kontrol grubuyla ( $2.19 \pm 0.30$   $\mu$ Ü/ml) karşılaştırıldığında, anlamlı yüksek bulunmuşsa da ( $P < 0.05$ ), çocukluk çağı için bildirilen referans değerlerin içindedir.

Serum TBG düzeyi 19 hastada ortalama  $16.88 \pm 4.21$   $\mu$ gr/ml bulunmuştur. Bu düzey, aynı yaş grubu için uygun referans değerlerin ( $12-31$   $\mu$ gr/ml) içindedir.

Hastalarımızın ortalama serum total protein, serum albumin, idrardaki günlük protein miktarı ile  $TT_3$ ,  $TT_4$ ,  $sT_3$ ,  $sT_4$  TSH ve TBG düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır ( $P > 0.05$ , Tablo 3).

Tablo III - Hastalarda serum total protein, albumin ve idrar protein düzeyleri ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki korelasyon değerleri ve anlam düzeyleri

	$TT_4$	$TT_3$	$sT_4$	$sT_3$	TSH	TBG
Serum	r : 0.23	r : 0.25	r : 0.36	r : 0.18	r : - 0.23	r : - 0.12
T. protein	x	x	x	x	x	x
Serum	r : 0.24	r : 0.21	r : 0.38	r : 0.08	r : - 0.21	r : - 0.28
Albumin	x	x	x	x	x	x
İdrarda	r : - 0.35	r : - 0.37	r : - 0.43	r : - 0.11	r : 0.06	r : - 0.10
Protein	x	x	x	x	x	x

x:  $P > 0.05$

## TARTIŞMA

Nefrotik sendromlu olgularda gözlenen bazal metabolizma hızındaki azalma, hiperkolesterolemi, düşük PBI düzeyleri, yüksek doz tiroid hormonu tedavisine hipertiroidi oluşmadan gösterilen tolerans

dikkatleri tiroid bezi üzerine çekmiş ve bu hastalarda hipotiroidinin gelişebileceğini düşündürmüştür (15,16,17). Klinik olarak ötiroid olan bu hastaların tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde, birbiriyle çelişkili bulguların saptandığı dikkati çekmektedir. Tiroid fonksiyonları ile ilgili başlıca bulgular; idrarla PBI, TBG, tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA),  $TT_3$ ,  $TT_4$  kaybı ve bu maddelerin serum düzeylerinde azalma, primer hipotiroidiyi yansıtır şekilde TSH düzeyinde yükselme ya da salgılanmasında körelme ve periferik dokularda  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e dönüşümündeki değişikliklerdir (1,2,5,8,10,12,14).

Nefrotik sendromda tiroid hormonları ile ilgili problemlerin temelinde idrarla tiroid hormonlarının ve iyod kaybının yattığı düşünülmüş olmakla beraber, bunların primer patofizyolojik önemi tartışmalıdır (1,2,5,8,9,10,12,18). Yayınların bir kısmında proteinle birlikte  $TT_4$  ve  $TT_3$ 'ün idrarla kaybedildiği serum  $sT_3$  ve  $sT_4$  düzeylerinin ise normal olduğu bildirilmiştir (10,18). Proteinüri derecesi ile idrarla tiroid hormonu atımı arasında korelasyon olduğu ileri sürülmektedir (2,8). Adlkofer ve ark. idrarla belirgin derecede tiroid hormonu kaybına karşın, hastalarda klinik olarak ötiroidinin sürdüğünü bildirmişlerdir (1). Burke ve ark. normal koşullarda idrardaki  $T_3$ 'ün % 3-9,  $T_4$ 'ün % 5-12 oranında proteinlere bağlı bulunduğunu ve ancak serbest durumdaki  $T_4$ 'ün tubuler reabsorbsiyonunun olabileceğini saptamışlar ve bu nedenle nefrotik sendromlu hastalarda özellikle  $T_4$ 'ün idrarla kaybedilebileceğini ileri sürmüşlerdir (4).

İdrarla TBG atımı, serum TBG ve buna bağlı tiroid hormonları düzeyleri ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İdrarda tiroid hormonu ve protein atımı ile serum TBG düzeyleri arasında korelasyon olduğunu bildiren çalışmaların yanında serum TBG düzeylerinin normal bulunduğunu bildiren raporlar da vardır (2,5, 8,13). Musa ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada nefrotik sendromlu hastalarda idrarla TBG atımının artmasına ve serum  $T_4$  düzeylerinin düşükle normal değerler arasında değişmesine karşın, serum TBG düzeyleri normal bulunmuştur (13). Bu bulgu, çalışmamızdaki bulgularla benzerlik göstermektedir. Olgularımızın tümünde belirgin proteinüri olmasına karşın, serum TBG düzeyleri normal sınır-

larda bulunmuştur. Hastalarımızda  $TT_3$  ve  $sT_4$  düzeyleri yanısıra TBG'den bağımsız olan  $sT_3$  ve  $sT_4$  düzeylerinin de düşük olması hormon düzeylerindeki değişimin idrarla protein kaybindan çok hormon sentezi ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Nefrotik sendromlu hastalarda genellikle elde edilen veriler tiroid hormonlarının total ve/veya serbest fraksiyonlarının düşük olmasına karşın, TSH'nin primer hipotiroididen beklenildiği ölçüde yüksek olmamasıdır (1,2,8,14). Tiroid stimüle eden hormonun yeterince yükselmemesi, TSH salgılanmasında hipofizer düzeydeki körelmeyi (sekonder hipotiroidi) ya da primer hipotiroidinin subklinik dönemini düşündürmektedir (6,7). Primer hipotiroidinin subklinik döneminde bazal TSH normal düzeylerde yada hafif yüksek olabilmekte ise, de her zaman TRH uyarısına abartılmış TSH yanıtı alınmaktadır. Nefrotik sendromlu olgularda TSH düzeyinin normal bulunduğunu yada da primer hipotiroidiyi yansıtır şekilde yükselbildiğini bildiren yayınlar vardır. Mc Lean ve ark. ile De Luca ve ark. nefrotik sendromlu çocuklarda düşük  $T_4$  ve yüksek TSH düzeyleri ile belirgin primer hipotiroidi bulguları saptamışlar ve tiroid hormonu ile yerine koyma tedavisinin gerekliliğini vurgulamışlardır (5,12).

Nefrotik sendromlu ve klinik hipotiroidi bulguları göstermeyen 14 çocukta  $TT_3$ ,  $TT_4$  ve TSH düzeylerini belirlediğimiz bundan önceki çalışmamızda,  $TT_3$  ve  $TT_4$  değerlerini normale göre düşük düzeylerde bulmamıza karşın, TSH'da primer hipotiroidiyi yansıtır bir yükselme saptamamıştık (14). Tiroid hormonlarındaki bu düşük düzeylerin TBG düzeyindeki azalma ile ilgili olup olmadığını denetlemeye yönelik olarak başlattığımız bu çalışmada, hastalarımızda hipoalbuminemi döneminde serum  $sT_3$ ,  $sT_4$ ,  $TT_3$  ve  $TT_4$  düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). Bu değerler aynı yaş grubu için belirlenen referans değerlerle karşılaştırıldığında yine aynı sonuç alınmış, normalin alt sınırında yada belirgin düşük değerlerde olduğu gözlenmiştir. Serum TSH düzeylerinin ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ancak yaş için belirlenen referans değerleri içinde olduğu saptanmıştır. Tiroid hormonları. TSH ve TBG düzeyleri ile hipoproteinemi, hipoalbuminemi ve pro-

teinüri derecesi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ).

Hipotiroidizm klinik ve laboratuvar olarak ağır, hafif (kompanse) ve gizli (subklinik) olmak üzere farklı derecelerde olabilmektedir (6). Belirgin hipotiroidili hastalarda klinik bulgular belirgindir,  $TT_4$ ,  $TT_3$ ,  $sT_3$ ,  $sT_4$  düzeyleri düşük, TSH düzeyi yüksektir. Kompense hipotiroidide ise klinik bulgular siliktir, tiroid hormonları hafif düşük yada normal düzeylerde dir. Buna karşılık TSH her zaman yüksek değerlerde bulunur. Subklinik hipotiroidide ise klinik bulgu yoktur. Tiroid hormonları normal yada normalin alt sınırında, bazal TSH normal yada hafif yüksek, TRH uyarısına TSH yanıtı ise abartılmıştır (6,7).

Hastalarımızda hipotiroidinin klinik bulguları gözlenmediğinden ve TSH düzeylerinde primer hipotiroidiyi yansıtır ölçüde yükselme olmadığından ankompanse yada belirgin hipotiroidinin mevcut olmadığı belirlenmiştir. Tiroksin bağlayan globulin düzeyinin normal bulunması ve  $TT_4$  ve  $TT_3$  yanında  $sT_3$  ve  $sT_4$  düzeylerinin de azalmış olması, hormonlardaki düşüklüğün hipoproteinemi ile açıklanmasının mümkün olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak; bu bulgularla nefrotik sendromlu hastalarda hipoproteinemik evrede subklinik hipotiroidi olabileceği düşünülmektedir. Serum TSH düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına karşın, referans değerler içinde olması bunu desteklemektedir. Gizli hipotiroidinin kesinlik kazanması bakımından ve bunun yanısıra hipofizin TSH salgılanma durumunun denetlenebilmesi yönünden, TRH uyarısına TSH yanıtının değerlendirilmesinin önemi bir kez daha ortaya çıkmıştır. TRH'ın teminindeki problem yönünden, daha önce uygulayamadığımız bu testin hastalarımızın kontrolleri sırasında yapılmasına başlanmıştır.

## ÖZET

Çalışmada, minimal değişiklikli nefrotik sendrom tanısı ile izlenen 27 hastanın hipoalbuminemik evrede tiroid fonksiyonları incelenmiştir. Hastalarımızda aynı yaş grubu için verilen referans değerlerinin alt sınırında bulunan  $TT_3$ ,  $TT_4$ ,  $sT_3$  ve  $sT_4$  değerleri kontrol gru-



bu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlam gösterir şekilde düşük düzeylerde bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). Bu bulguların yanı sıra TSH düzeyinin referans değerleri içinde olmakla beraber, kontrol grubuna göre yüksek olduğu dikkati çekmiştir ( $P < 0.05$ ). Nefrotik sendromlu hastalarımızda ortalama serum TBG düzeyinin yaş için belirtilen referans değerler içinde ( $12 - 31 \mu\text{g/ml}$ ) olduğu gösterilmiştir.

Nefrotik sendromlu hastaların serum total protein, serum albumin düzeyleri ve idrardaki günlük protein miktarları ile tiroid fonksiyon testleri ( $\text{TT}_4$ ,  $\text{TT}_3$ ,  $\text{sT}_4$ ,  $\text{sT}_3$ , TSH, TBG) arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır ( $P < 0.05$ ).

Hastalarımızda klinik hipotiroidi bulguları olmamasına karşın, tiroid hormon düzeylerinin kontrol grubuna değerlerine göre belirgin düşük, TSH'in ise kontrol grubuna göre yüksek değerlerde bulunması subklinik gizli hipotiroidinin varlığını düşündürmektedir. Bu konunun kesin kanıtlanması TRH testi ile olanaklı olacaktır. Elde ettiğimiz veriler TRH testinin zorunluluğunu ortaya koymuştur.

## SUMMARY

### Thyroid Function Tests in Childhood Nephrotic Syndrome

Thyroid function ( $\text{TT}_3$ ,  $\text{TT}_4$ ,  $\text{FT}_3$ ,  $\text{FT}_4$ , TSH, TBG) were investigated in 27 patients with minimal change nephrotic syndrome during hypoalbuminemic phase before treatment. Serum  $\text{TT}_3$ ,  $\text{TT}_4$ ,  $\text{FT}_3$  and  $\text{FT}_4$  levels were marginally low. Those levels were compared to the normal controls and the difference was found statistically significant ( $P < 0.001$ ). Although serum TSH levels were within the normal range, those were found higher than the control group ( $P < 0.05$ ). Serum TBG levels were found within the normal limits of the same age ( $12-31 \mu\text{g/ml}$ ).

No correlation was noted between serum total protein, serum albumin, urinary protein levels and thyroid function tests ( $P > 0.05$ ).

Our patients did not have clinical hypothyroidism. But thyroid function tests were lower and serum TSH levels were higher than the control group of the same age. We suggested a subclinical hypothyroidism might be complicated with the syndrome. A TRH stimulation test is necessary to prove this suggestion.



## KAYNAKLAR

1. Adlkofer F ve ark : Thyroid function in patients with proteinuria and normal or increased serum creatinine concentration. *Acta Endocrinologica* 102 : 367-376, 1983.
2. Afrasiabi MA ve ark : Thyroid function studies in the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 90 : 335-338, 1979.
3. Brook GD : *Clinical Paediatric Endocrinology* 2nd ed. 1989. Blackwell Scientific Publications Oxford, London, Edinburgh, Boston Malbourne p. 703.
4. Burke CW Shakespear RA : Triiodothyronine and thyroxine in urine. II. Renal handling, and effect of urinary protein. *J Clin Endocrinol Metab* 42 : 504-513, 1976.
5. De Luca F ve ark. : Changes in thyroid function tests in infantile nephrotic syndrome. *Horm Metabol Res* 15 : 258-259, 1983.
6. Evered B ve ark : Grades of hypothyroidism. *Br Med J* 1 : 657-662, 1973.
7. Ferreri C ve ark : Serum free thyroid hormones in different degrees of hypothyroidism and in euthyroid autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinologica*, 114 : 559-564, 1987.
8. Gavin LA ve ark : Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 46 : 125-130, 1978.
9. Glass AR ve ark : Low serum thyroxine and high serum triiodothyronine in nephrotic rats. *Endocrinology* 114 : 1745-1753, 1984.
10. Massry SG Glasscock RJ : *Textbook of Nephrology* 2 nd ed. 1989 Williams and Wilkins Comp. Baltimore Hong Kong London Sydney p. 605-610.
11. Mc Enery RT Strife CF : Nephrotic syndrome in childhood. *Ped. Clin North Am* 89 : 875-894, 1982.
12. Mc Lean RH ve ark : Hypothyroidism in the congenital nephrotic syndrome. *J Pediatr* 101 : 72-75. 1982.
13. Musa FB Seal JS Doe RP : Excretion of corticosteroid binding globulin .thyroxine-binding globulin and total protein in adult males with nephrosis : Effect of sex hormones. *J Clin Endocrinol* 27 : 768-774. 1967.
14. Öcal G Tümer N : Nefrotik sendromda tiroid fonksiyonları. *Ankara Tıp Bülteni* 7 : 47-52, 1985.
15. Rasmussen H Rapp B : Thyroxine metabolism in the nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 35 : 792-799, 1956.

16. Recent L Riggs DS : Thyroid function in nephrosis. J Clin Invest 31 : 789-797, 1952.
17. Robbins J Ball JE Petermann ML : Thyroxine-binding by serum and urine proteins in nephrosis. J Clin Invest 36 : 1333-1342, 1957.
18. Vernier RL : Primary nephrotic syndrome in Pediatric Nephrology 2 nd ed 1987 Ed. by Holiday MA, Barratt TM, Vernier RL, Williams and Wilkins Comp. Baltimore London Los Angeles Sydney p. 445-456.