

**72, 48 VE 24 SAATLİK PLAZMA PROTEİNE
BAĞLI RADYOİYOD (PBI-131)
DEĞERLERİNİN KORELASYONU VE KLİNİK TANIDAKİ YERİ***

Selahattin Koloğlu**

Yahya Lâleli***

Yalçın Aral****

İyod metabolizmasının tiroid glandı ile ilişkili değişik fazları incelenerek tiroid fonksiyonları hakkında bilgi edinmek mümkündür. Ancak, iyodürlerin tiroid glandına taşınması ve tiroid glandı tarafından yakalanması, yani, inorganik iyod fazı, iyod yetersizliğinin yaygın bulunduğu memleketlerde önemli değişikliklere uğradığından, bu fazı inceleyen testler genellikle hatalı sonuçlar vermektedirler. Gerçekten, tiroidin iyodu yakalama fonksiyonu, iyod yetersizliğine adaptasyon mekanizmalarından en önemlisidir ve endemik guvatr vakalarında yüksek oranlarda normalin üstündeki, yani tirotoksik değerlerde bulunmaktadır. Memleketimizde de triodin I-131 uptake'leri tanıda faydalı olamayacak oranlarda diskordant sonuçlar verdiğiinden (1-8) iyod metabolizmasının daha sonraki, yani, organik bağlanma ve salgılanma fazlarının incelenmesi tercih edilmektedir. Bu fazların incelenmesinde rutin olarak faydalanılan iki test vardır. Bunlar, "Dönüşme Oranı (Conversion Ratio)" ve "Plazmanın 72 saatlık PBI-131 değeri"dir.

PBI-131 olağan olarak "tracer" doz verildikten 72 saat sonra incelenmektedir. Bu sürenin kısaltılabilmesi, tanının daha erken konması ve tedavinin bir an evvel başlamasında faydalı olacağından, 72 saat bekleme yerine, acaba 24 saat veya 48 saat organifiye olan radyoaktif iyod miktarının ölçümü ile, aynı bilgilerin sağlanıp sağlanamayacağını ve bu sürelerde elde edilen değerlerin, 72 saatlık değerlerle olan korelasyon derecesini araştırdık. Tıp literatüründe, herhangi bir endemi bölgesinde benzeri bir araştırmaya rastlamadığımızdan, elde ettiğimiz bilgilerin yayınlanmasını faydalı bulduk.

* A.Ü. Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. Kürsüsü ve Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bilim Dalının müşterek çalışmasıdır.

** A.Ü. Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. Kürsüsü Başkanı

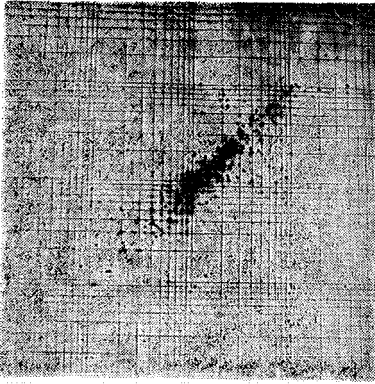
*** Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bilim Dalı Profesörü

**** A.Ü. Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. Kürsüsü Asistanı

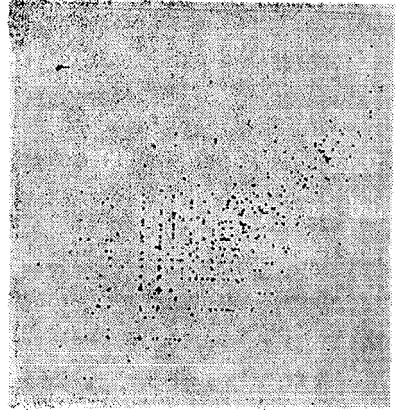
MATERYEL VE METOD

Metabolik durumu klinik muayene ve tiroid hormonları (serum total T_3 ve T_4) tayinleriyle, anatomik yapısı ise, palpasyon ve tiroid bölgesinin sintigrafik incelenmesiyle saptanmış 547 tiroid hastasında (388 endemik guvatr ve 159 tirotoksikoz vakası) 48 ve 72 saatlık plazma proteinlerine bağlı radyoaktif iyod miktarı, 335 tiroid hastasında ise (209 endemik guvatr, 126 tirotoksikoz vakası) aynı ölçüm 24 ve 72 nci saatlerde uygulandı.

Plazma PBI-131 tayinleri Silver'in (9) önerdiği yöntemle yapıldı : Hastaya ağızdan 7,5 - 15,0 uci NaI^{131} verildikten 24 veya 48 saat ile 72 saat sonra elde edilen 2 ml. plazmanın proteinleri % 10 TCA ile çöktürüldü ve müteaddit yıkamalara tabi tutulmuş çökelek, 2 ml serum fizyolojik ile homogen olarak suspansiyon haline getirildikten sonra standard ile mukayeseli olarak sayıldı. Sonuçlar, verilen "tracer" dozun 1 litre plazmadaki bölümünün % fraksiyonu olarak ifade edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil : 1 ve 2, ve Tablo : 1 de arz edilmiştir.



Şekil 1 : 72 ve 48 saatlik PBI - 131 değerlerinin karşılaştırılması ve aralarındaki korelasyon



Şekil 2 : 72 ve 24 saatlik PBI - 131 değerlerinin karşılaştırılması ve aralarındaki korelasyon

TARTIŞMA

Tiroidin iyod kinetiği hakkında bilgi edinebilmek için, organda mevcut ve organ tarafından alınan iyod miktarı ile, organifiye edildikten sonra salınan ve iyod ihtiva eden biomolekül miktarının bilinmesi gerekir. Tiroidin iyod kinetiği, iyod kullanma hızı, başka bir deyimle, iyod turnover'ının incelenmesi, olağan olarak organizmadaki aktif hormon seviyesi ve onun ürünü olan metabolik durum hakkında kesin bilgiler sağlamayabilir. Çünkü, iyod turnover'ı, daha çok glanda giren ve glandı terkeden iyod miktarı ile ilgilidir; bu fonksiyon, tiroid içindeki veya or-

ganizmadaki, kullanılmaya elverişli iyod miktarına ve tiroidin hormon sentez hızına bağlıdır. Yani, bir tirotoksikoz vakasında iyod turnover'ı artmış olabileceği gibi, bir iyod yetersizliği guvatrında da yüksek bulunabilecektir.

İyod turnover'ı hakkında bilgi edinmek için, yurdumuzda en fazla uygulanmakta olan yöntem 72 saatlik plazma PBI - 131 testidir. Bu uygulamada, tiroid içi ve dışı iyod miktarı bilinmediğinden, tiroidin iyod kullanma hızı (turnover) mg iyodoprotein/zaman olarak değil, 72 saat sonunda, serum proteinlerine katılmış aktivite miktarının, verilen total dozun, 1 litre plazmaya isabet eden bölümünün yüzdesi olarak ifade edilir. Önemli kabul edilebilecek iyod absorpsiyon bozukluğu bilinmediğinden, plazma PBI - 131 değerleri, belirli bir zaman biriminde dengeye gelmiş radyoiyodun fraksiyonel klirensini gösterebilir.

Bu yöntem, bahsedilegelen byolojik bilgiler yanında, klinik tanı için de bir dereceye kadar geçerli bazı bilgiler sağlayabilir niteliktedir.

Gerçekten, hiperaktif bir gland, aktif doku yeterli büyüklükte olsun olmasın, iyodür havuzunu daha hızlı çevirecektir. Ancak, tiroid dışı iyod havuzunun büyüklüğünün, elde edilecek sonucu etkileyeceği de muhakkaktır. Geniş iyodür havuzuna sahip vakalarda, iyod kullanma hızı yüksek bulunsun da, verdiğimiz aktif iyod geniş soğuk iyod havuzunda dilüe olacağından, plazmadaki serum spesifik aktivitesi düşük bulunacaktır. Bu nedenle, proteine katılmış iyod miktarı yüksek olsa da, spesifik aktivite oranı düşük olduğundan, PBI - 131 değerleri beklendiği kadar yüksek olmayacaktır.

Bu bakımdan en önemli sorunu iyod yetersizliği guvatri teşkil etmektedir. Çünkü, bu vakalarda tiroid dışı iyod havuzu küçük olduğundan, tiroid glandının iyodu kullanma hızı artacaktır ve PBI - 131 değerleri tirotoksikoz seviyelerine yükselecektir. Mamafih, bu spekülasyonun ancak önemli iyod yetersizliği için geçerli olduğunu hatırlamak gerekir.

Yapmış olduğumuz incelemeler (7), serum total T_3 ve T_4 değerleriyle beraber değerlendirildiğinde, aşağıda arzedilen koşullarda, PBI - 131 tayininin faydalı olabileceğini meydana çıkarmıştır; Bu koşulların bir kısmı tiroid patolojisine ait antitelardan, bir kısmı da bazı tedavi yöntemlerinden sonra patolojik status'un klinik ile diskordansından ibarettir. Bu koşulların tanınması tedavi hatalarını önleyecek niteliktedir :

1 — Tiroidektomi veya radyoiyod tedavisi uygulanmış tirotoksik hastada, aktif tiroid dokusu sınırlı olduğundan, total hormon salgısı normal seviyelerde bulunduğu halde, bu sınırlı dokuda iyod kullanma hızı artmış olduğundan, PBI - 131 değerleri yüksek bulunur. Şu halde bu değerlere dayanarak yeni bir antitiroid tedavi türünün uygulanması hastaya zarar verir.

2 — Antitiroid ajanlarla tedavi görenlerde, aşırı tedavinin işareti olarak oluşan relatif iyod açlığına bağlı olarak PBI - 131 seviyeleri yükselebilir. Bu koşullar-

da, antitiroid tedavinin aynı dozlarda kullanılması, glandın büyümesine ve bi üfürümün teşekkülüne yol açar. Bu bulgular hatalı olarak tirotoksikozun devamı izlenimini vererek, tedavi hatasının devamına sebep olur.

3 — İyod açlığında, PBI - 131 yükselerek, artmış olan turnover hızına işaret eder. Bu bulgu, serum T_3 ve T_4 seviyelerine paralel değilse, klinik tanıyı desteklemediğini ifade eder.

4 — Tiroidin toksik olmayan hiperaktif noduler hiperplazilerinde, serum total tiroid hormonları normal olduğu halde, sınırlı aktif dokunun yüksek iyod turnover'ine bağlı olarak PBI - 131 yükselir. Bu bulguya dayanarak uygulanan aktif bir antitiroid yöntem hastaya zarar verebilir. Bu sebeple, bu tür tiroid patolojisinde özel koşullar hariç, tedavinin uygulanması için, hipertiroidizm ve hipermetabolizmanın belirmesini beklemek daha uygundur.

5 — Tirotoksikoz vakalarında, organifikasyon ve salgılama hızı birbirine paralel olarak yükselmiş ise, hem serum tiroid hormonu seviyeleri, hem de PBI - 131 yükselmiş bulunur. Bu paralelizm hastalığın tanısını doğrulayabilir. Ancak, PBI - 131'in normal hudutlarda kalması tanıyı reddettirecek nitelikte değildir. Normal seviyedeki PBI - 131 değerleri, geniş total dışı iyod havuzu ile beraber bulunan tirotoksikoz vakalarında bulunmaktadır.

6 — Tiroidit'in düzelme fazında husule gelen «rebound» ile PBI - 131 yükselebilir.

7 — Bazı Oftalmik Graves hastalığı vakalarında da PBI - 131 yüksek bulunur.

8 — İyodun tiroid glandı tarafından yakalanması ve organik bağlanması fazlarına müdahale eden bazı ajanlar PBI - 131 değerlerini düşürürler. Bunlar arasında şu terapötik ajanlar sayılabilir : Oral antitiroid ilaçlar, yüksek doz iyodür, tiroid hormonları, steroidler (ve ACTH), amfenon, kobalt, fenilbutazon, PAS, rezorsinol, bazı antidiabetik sulfonilüre bileşikleri (karbutamid ve ve tolbutamid).

Bazı ajanlarla tedaviden sonra, yani tedavinin kesilmesiyle oluşan «rebound» fenomeni ile, PBI - 131 değerleri yükselebilir. Bu ajanlar arasında, iyod, antitiroid ilaçlar ve tiroid hormonları sayılabilir.

Faydalı olduğu koşulların sınırlı olması dolayısıyla, PBI - 131 in tayin süresini kısaltarak bir «survey» yöntemi haline getirmeyi düşündük ve daha kısa sürelerde, örneğin 24 ve 48 saatlik PBI - 131 değerlerinin 72 saatlık değerlerle korelasyonunu araştırdık.

İncelediğimiz 547 tiroid hastasının 72 saatlık plazma PBI - 131 değerleri, 48 saatlık değerlerine karşı grafiklendiğinde aralarında 1 ci dereceden korelasyon olduğu görülmektedir (Şekil : 1). Korelasyon koefisiyanı 1'e çok yakın olup, 1,04 dür ($y = -1,0 + 0,0003$). Bu da bize, ortalama değerler söz konusu olduğunda, 48 ve 72 saat değerleri arasında 1'e 1 gibi bir münasebet olduğunu gösterir. Elde

ettiğimiz korelasyon eğrisine göre, 72 saatlık PBI - 131 için normal hudud % 0,27, 48 saatlık PBI - 131 için ise % 0,28 kabul edilebileceği görülmektedir.

Şu halde, tiroid hastalıkları tanısında, PBI - 131 in 48 saatlık değerleri, 72 saatlık değerlere yakın konkordans ve diskordans göstermektedir.

Bu ön hüküm, endemik guvatr için geçerli olduğu halde, tirotoksikoz için tam geçerli değildir. Gerçekten, bu gurup endemik guvatr vakalarında nihai tanı ile paralelizm, 72 saatlık PBI - 131 için % 96.2, 48 saatlık PBI - 131 için % 96.4 bulunmuştur. Halbuki, tirotoksikoz vakalarımızda, 72 saatlık PBI - 131'in tanı ile konkordansı % 79, 48 saatlığın ise % 70 dir (Tablo - 1).

Şu halde, her nekad ar endemik guvatrın tanısında iyi bir biyolojik destek gibi görünüyor ise de, tirotoksikozun tanısı ile gösterdiği yüksek diskordans, bu parametrenin ancak serum total T_3 ve T_4 değerleriyle beraber yorumlandığı koşullarda faydalı olabileceğini göstermektedir. Çünkü total diskordans oranı, 72 saatlık PBI - 131 için % 24.8'e 48 saatlık PBI - 131 için de % 33.6 yı bulmaktadır.

Şu halde, ancak acil durumlarda ve daima T_3 ve T_4 ile beraber tayin edilmek koşulu ile, 48 saatlık PBI - 131 değeri, 72 saatlık PBI - 131 değeri yerine kullanılabilir kanısındayız.

TÜRKİYE'DE, ENDEMİK GUVATR VE TİROTOKSİKOZUN TANISINDA, 72 SAATLİK VE 48 SAATLİK PLAZMA PBI-131 İLE ELDE EDİLEN SONUÇLARIN KIYASLANMASI

PARAMETRE	Ötiroid	Hipertiroid	Tanı ile Konkordans %	Tanı ile Diskordans %
ENDEMİK GUVATR				
72 saatlık Pl. PBI-131				
Normal 0.27	374	14	96.2	3.8
n = 388				
48 saatlık Pl. PBI-131				
Normal 0.28	375	13	96.4	3.6
n = 388				
TİROTOKSİKOZ				
72 saatlık Pl. PBI-131				
Normal 0.27	35	124	79.0	21.0
n = 159				
48 saatlık Pl. PBI-131				
Normal 0.28	48	111	70.0	30.0
n = 159				

335 hastamızda incelediğimiz 24 ve 27 saatlik PBI - 131 değerleri birbirile kıyaslandığında, % 0,2 nin üstünde değerlerde korelasyon gözlemlendiği halde, bu seviyenin altında geniş bir dağılım saptanmaktadır. Bu; işaretli iyodun, yüksek turnover'lı vakalarda iyod havuzu ile erken dengelendiği anlamına gelmektedir.

Tanı dikkate alınarak yapılan gözlemlerde, iki grup arasındaki korelasyonun yetersizliğine rağmen, sonuçlar, 48 saatlik PBI - 131 ile elde edilen konkordans oranlarına yakın bulunmuştur. Gerçekten bu gruptaki 209 endemik guvatrli hastada (141 BDG, 68 BNG vakası) 72 saatlik PBI - 131, % 10.5 oranında, 24 saatlik ise % 10 oranında normalin üstündeki seviyelerde bulunmuştur; 126 tirotoksikoz vakasında ise tanı ile diskordans oranı, yani normal seviyelerdeki değerler, her iki süredeki PBI - 131 için % 25 dir. Şu halde, tanı ile total diskordans oranı, bu grupta, hem 24 hem de 72 saatlik PBI - 131 için % 33'i bulmaktadır (Şekil - 2).

Bu sonuç bize, plazma PBI - 131 in hangi sürede olursa olsun değişken sonuçlar verdiğini ortaya çıkarmaktadır. Gerçekten, birinci gruptaki endemik guvatr vakalarında elde edilen 72 saatlik PBI - 131 değerlerinde, % 3.8 olarak saptanan diskordans oranı, ikinci grupta % 10.5'a yükselmiştir. Gene, birinci grup tirotoksikoz vakalarındaki % 21 lik diskordans oranı son grupta % 25'i bulmuştur.

Bununla beraber, PBI - 131 tayinleri, genel olarak tiroid hastalıklarının yaklaşık 3/4 ünde plazma iyod turnover'ı hakkında bilgi verebilecek niteliktedir.

S O N U Ç

- 1 — 48 ve 72 saatlik plazma PBI - 131 sonuçları, endemik guvatr vakalarında iyi bir korelasyon göstermiştir. Tirotoksikoz vakalarında bu iki parametre arasındaki korelasyon bu kadar iyi değildir. Bununla beraber mecbur olduğunda, 48 saatlik plazma PBI - 131 değerlerinden de, T_3 ve T_4 ile beraber tefsir edilmek koşulu ile, faydalanılabilir. Endemik guvatr vakalarında 48 ve 72 saatlik PBI - 131 seviyeleri tayini tanı bakımından aynı değerdedirler.
- 2 — 72 saatlik PBI - 131 değerleri, ancak serum total T_3 ve T_4 değerleriyle beraber tefsir edildikleri zaman faydalıdır.
- 3 — 24 saatlik plazma PBI - 131 değerleri ile, 48 ve 72 saatlik PBI - 131 değerleri arasında iyi bir korelasyon saptanamamıştır. Binaenaleyh, 24 saatlik plazma PBI - 131 değerleri, 48 veya 72 saatlik PBI - 131 değerleri yerine kullanılamaz.
- 4 — Tirotoksikoz vakalarında tedavinin takibinde, PBI - 131 tayini aşırı tedaviye bağlı yatrogenik iyod yetersizliği ve bunun sonucu olan süratlenmiş turnover yüksekliğini meydana çıkarması bakımından değerli bilgiler sağlar. Gerçekten, bu vakalarda tiroid hiperplazisinin artması ve tiroid glandı üzerinde

bir üfürüm belirmesi yanında, 72 ve 48 saatlık PBI - 131'in yükselmesi, hedefini aşmış tedavinin uyardığı süratli turnover'e işaret eder.

- 5 — Tiroidektomi, I - 131 tedavisi ve hatta tiroidit vakalarında, reziduel aktif tiroid dokusunun fonksiyonunu göstermesi bakımından faydalı olmakla beraber, bu vakalarda tanı ve tedavi hatalarına sebep olmaktadır. Gerçekten, bu vakalardaki mahdüt aktif tiroid dokusunun aşırı iyod turnover'ına bağlı olarak, hem 48 hem de 72 saatlık PBI - 131 değerleri normalin üzerinde bulunmaktadır. Bu yükseklik toksisite işareti değildir. Aynı gözlem non - toksik hiperaktif nodullerde de yer almaktadır.
- 6 — Endemik guvatr vakalarında aşırı iyod yetersizliğinin meydana çıkarılmasında faydalı olmaktadır.
- 7 — Aşağıda arzedilen formül ile elde edilen bir koefisian da, PBI - 131 in dikkate alınmış olmasıyla, tirotoksikoz vakalarında verilecek I - 131 tedavi dozunun daha isabetli seçilmesi mümkün olabilir kanısındayız.

T₃ X T₄ X Aktif Doku Alanı

PBI - 131

- 8 — PBI - 131 değerleri, incelenen guruplara göre tanı ile değişik diskordans oranları vermektedir. Fakat, tiroid hastalıklarının yaklaşık % 65 - 75 inde plazma iyod turnover'i hakkında bilgi verebilecek niteliktedir.

Ö Z E T

547 tiroid hastasında (388 endemik guvatr ve 159 tirotoksikoz vakası) 48 ve 72 saatlık plazma proteinlerine bağlı radyoaktif iyod miktarı, 335 tiroid hastasında ise (209 endemik guvatr, 126 tirotoksikoz vakası) aynı ölçüm 24 ve 72 inci saatlerde uygulandı.

48 ve 72 saatlık plazma PBI - 131 sonuçları endemik guvatr vakalarında iyi bir korelasyon göstermiştir. Tirotoksikoz vakalarında bu iki parametre arasındaki korelasyon bu kadar iyi değildir. Bununla beraber, mecbur olduğunda, 48 saatlık plazma PBI - 131 değerlerinden de, T₃ ve T₄ ile beraber tefsir edilmek koşulu ile, faydalanılabilir. Gerçekten, total diskordans oranı 72 saatlık PBI - 131 için % 24.8, 48 saatlık PBI - 131 için % 33.6 yı bulmaktadır.

24 saatlık plazma PBI - 131 değerleri ile, 48 ve 72 saatlık PBI - 131 değerleri arasında iyi bir korelasyon saptanamamıştır.

PBI - 131 değerlerinin, incelenen guruplara göre, tanı ile değişik diskordans oranları verdiği dikkati çekmektedir.

S U M M A R Y

Correlation Between 72, 48 And 24 Hour Plasma Levels Of PBI - 131

27 and 48 hour plasma levels of PBI - 131 are determined in 547 patients with various thyroid disorders (388 patients with endemic goiter and 159 patients with thyrotoxicosis). In another group of 335 patients (209 patients with endemic goiter and 126 patients with thyrotoxicosis) the same parameter is investigated 24 and 72 hour after the radioiodine administration.

72 and 48 hour plasma levels of PBI - 131 showed an acceptable correlation in cases with endemic goiter. But, in patients with thyrotoxicosis these two values were not well correlated. In spite of this observation, the 48 hour plasma PBI - 131 value could be used instead of 72 hour value, if it is studied simultaneously with the serum T - 3 and T - 4 levels. Indeed, the percentage of total discordance in 72 hour plasma PBI - 131 value was 24.8 %, while it was 33.6 % in 48 hour values.

We did not observe an acceptable correlation between 24 hr. and 72 hr. plasma PBI - 131 values.

L İ T E R A T Ü R

- 1 - Koloğlu, S., Koloğlu, B., Candan, İ., Adanalı, S., Erdoğan, G. : Türkiye'de endemik guvatr. 1 - Tiroid fonksiyon testlerinin endemik guvatr yönünden değerlendirilmesi. A. Ü. Tıp Fak. Mec., XIX/II : 232, 1966.
- 2 - Koloğlu, S., Koloğlu, B. : Türkiye'de endemik guvatr. 2 - İyod yetersizliğinin iyod metabolizması üzerindeki etkileri. A. Ü. Tıp Fak. Mec., XX/2 : 242, 1967.
- 3 - Koloğlu, S., Koloğlu, B., Erdoğan, G. : İyod yetersizliği ve tabii guvatrojen maddelerin tavşanların tiroid fonksiyonları üzerindeki etkileri. A. Ü. Tıp Fak. Mec., XX/3 : 703, 1968.
- 4 - Koloğlu, S. : Doğu Karadeniz Bölgesi guvatr endemisinde iyod yetersizliğinin rolü üzerinde araştırma. I. Besin Simpozyumu tutanakları (TB TAK) Ankara, 1969 sayfa : 95.
- 5 - Koloğlu, S., Koloğlu, B. : Türkiye'de endemik guvatrda I-131, I-127 ve organik iyod kinetikleri. A. Ü. Tıp Fak. Mec., XXIII/6 : 1709, 1970. Biomedicine (Paris), 19/3 : 94, 1973.
- 6 - Koloğlu, S., Uzunaliçoğlu, A., Koloğlu, B., Erdoğan, G., Şafak, M., Akgün, G. : Modern tiroid fonksiyon testlerinin Türkiye'de endemik guvatrın tanısı yönünden değerlendirilmesi. Diyarbakır Tıp Fak. - Tiroid Bezi ve Hastalıkları Sim. 1971, Tutanak 76.
- 7 - Koloğlu, S. : Radioimmunoassay ve Türkiye'de, tiroid hastalıklarının tanısında ve tedavilerinin izlenmesinde RIA ile yapılan tiroid fonksiyon testlerinin önemi. A.Ü. Tıp Fak. Endok. ve Meta. Hast. Kürsüsü yayını 1977, Sayfa 52. Türk Endokrinoloji Yıllığı 1979, sayfa 84.
- 8 - Koloğlu, S., Koloğlu, B. : Türkiye'de endemik guvatrın etiopatogenezi. İstanbul Tıp Kurultayı - Tiroid Hastalıkları Simpozyumu, 1977 s : 35.
- 9 - Silver, S. : Radioactive isotopes in medicine and biology. Lea and Febiger, Philadelphia 1962, Vol. II, Medicine, sayfa 50.