

KÖPEKLERDE CİMETİDİNE'İN KARACİĞER KAN AKIMINA ETKİSİ

Dr. Safa Önel x
Dr. Kuddusi Cengiz xx
Dr. Muhlise Alvurxxx

ÖZET

Bu deneysel çalışmada, 7 köpekte cimetidine'in karaciğer kan akımına etkisi araştırıldı.

Deneyde, cimetidine verilmeden önce ve verildikten sonra, karaciğer kan akımı, xe_{133} 'ün bu organlardan temizlenmesi metodu kullanılarak, ölçüldü. Değerlendirmeler sonucunda, cimetidine'in karaciğer kan akımını 10. dakikaya kadar azalttığını saptadık. Karaciğer kan akımı cimetidine'in verilmesinden sonra, 90. dakikada normale döndü. Deneyler boyunca vital bulgulara değişiklik gözlenmedi.

Bu bulguların ışığında, cimetiden'in karaciğere olan toksik etkilerinin nedenlerinden birisinin, kan akımını azaltması olabileceği düşünüldü. Bu etkinin selektif olduğu ve cimetidine'in karaciğer hastalığı olanlarda, dikkatle kullanılması gerektiği kamısına varıldı.

GİRİŞ VE AMAÇ

Asit-peptik hastalıklar ve bunların komplikasyonları, önemlerini günümüzde de korumaktadır. Bu hastalıkların tedavileri için etyolojilerine, fizyopatolojilerine ve patogenezlerine yönelik çalışmalar yapılmaktadır.

Mideden asit salgılanmasında, histaminin mediatör olarak rol almasının ve bu etkiyi H_2 reseptörleri aracılığı ile yapmasının gözlenmesi, tedavide H_2 reseptör antagonistlerinin önem kazanmasına yol açmıştır.

1: Çalışma; Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Cerrahi Araştırma Bölümünde yapılmıştır.

x: Genel Cerrahi Bölümü Araştırma Görevlisi.

xx: Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi (Doç. Dr.).

xxx: Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Bölümü Öğretim Üyesi (Doç.Dr)

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Kuddusi Gengiz, Ulugazi Mah. 100. Yıl Bulvarı 157/10 SAMSUN

Cimetidine değişik sistem damarları üzerine olan etkileri çalışılmıştır. Özellikle mide kan akımına etkisi araştırılmış olmasına rağmen, karaciğer, barsaklar, pankreas, kalp, damarlar ve diğer organlarla ilgili çalışmalar azdır (1-5) Cimetidine'in karaciğer toksik etkileri gözlenmiştir. (6). Bu toksik etkilerin, organın kan akımı ile ilişkili olabileceğini düşünerek, cimetidine'in karaciğer kan akımına etkisini araştırmayı amaçlayan bu çalışmayı planladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada, cins ayrımı yapılmadan, ağırlıkları 21-32 kg. olan sokak köpekleri deney hayvanı olarak kullanıldı. Çalışma için 12 saat a bırakılan köpekler, 25 mg/kg. i.v. pentobarbital ile anestetize edilerek entübasyonları yapıldı ve kendisolumlarına bırakıldı. Gerekli saha temizliğinden sonra hayvanlara sırasıyla řu işlemler yapıldı.

I. Laparotomi ncesi:

a) Femoral arter yoluyla aortaya bir kateter konuldu. Bu kateter bir ölçü musluk yardımıyla civalı tansiyon aletine bağlandı ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. l musluğun diğer ucu şeker ve hematokrit ölçümleri için kan alınmak üzere kullanıldı.

b) Cimetidine vermek için femoral vene kateter konuldu.

11. Orta hat laparatomisi yapıldıktan sonra.

a) Mezenterik venlerden birisi yoluyla vena portaya,

b) Inferior pankreatikoduodenal arterin pankreatik bir dalına ince birer kateter yerleştirildi.

Kateter kontrol edildikten sonra, köpeğin vital bulgularının dengeye gelmesi için 20 dakika beklendi ve deneye başlandı.

Deneyde řu işlemler yapıldı :

I-0'-kontorl işlemleri olarak;

1- Kan basıncı, solunum ve nabız sayımları kaydedildi.

2- Karaciğer kan akımının hesaplanabilmesi için, koyulan kateter yoluyla bu organa verilen xe 133'n temizlenme grafikleri Renaltron IV system (Model 2524, Nuclear, Chicago, U.S.A) cihazı ile ęizdirildi.

3- Femoral arterden hematokrit ve kan şekeri ölçümleri için kan alındı.

11- Femoral vene konulan kateterden 3 mg/kg cimetidine verildi.

111- Cimetidine verildikten sonra, 1., 10., 30., 60., ve 90., dakikalarda, işlemler tekrarlandı.

Karaciğer kan akımını ölçmek için Xe^{133} 'ün temizlenmesi metodunu kullandık (7-10). Xe^{133} 'ün organdan temizlenmesi sırasında Renaltron LV'ün çizdiği grafik, semilogaritmik grafik kağıdına geçirilerek karaciğerden Xe^{133} 'ün temizlenme yarı süreleri ($t/2$ leri) hesaplandı (Şekil 1, tablo 1,11).

Xe^{133} 'ün dokudan temizlenme hız katsayısı (k), 0.693 $t/2$ dir (7-9). Xe^{133} 'ün kan ve dokudaki dağılım katsayısı (λ) ise;

$$\frac{\text{eritrosit} \times \text{Htc} + \text{Plazma} (1-\text{Htc})}{\text{Htc}}$$

olarak bildirilmiştir. (15,16). Yapılan bir çalışmada $\lambda_{\text{pankreas}} = 145.3 \pm 10.6$ $\lambda_{\text{karaciğer}} = 118.7 \pm 10.5$, $\lambda_{\text{eritrosit}} = 191.9$, $\lambda_{\text{plazma}} = 90.5 \pm 4.0$ olarak hesaplanmıştır (14). Bu şekilde bulunan ve k değerlerinin (tablo 1, 11) ve organ kan akımı $= k \cdot 100 \text{ ml/dk./100 gr.}$ formülünün yardımıyla, deneylerin her başa-
samağında, karaciğer kan akımları hesaplandı (7-10).

Hematokrit ölçümleri mikrosantrifüj (janetzki TH-2) ile, kan şekeri ölçümleri Somogy-Nelson metoduyla yapıldı (11).

Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde wılçokxan Eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.

Dakika $93.5 \pm 5.4 \text{ mg/dl.}$, 10. dakikada $96.1 \pm 6.4 \text{ mg/dl.}$, 30. dakikada $96.2 \pm 6.5 \text{ mg/dl.}$ 60. dakikada $94.9 \pm 5.4 \text{ mg/dl.}$ ve 90. dakikada da $89.9 \pm 5.9 \text{ mg/dl.}$ bulundu. Bu değerler arasındaki farklar istatistiksel yönden önemsizdir. ($P > 0.05$).

KARACİĞER KAN AKIMLARI: Deneylerde 0. dakikada kontrol olarak ölçülen karaciğer kan akımları ortalaması $114.54 \pm 2.76 \text{ ml/dk/100 gr.}$ olarak bulundu. Cimetidine verildikten sonra bu değerler 1. dakikada $72.03 \pm 1.56 \text{ ml/dk/100 gr.}$, 10. dakikada $50.47 \pm 2.74 \text{ ml/dk/100 gr.}$, 30. dakikada $56.50 \pm 2.39 \text{ ml/dk/100 gr.}$, 60. dakikada $97.71 \pm 4.66 \text{ ml/dk/100 gr.}$ ve 90. dakikada da $111.57 \pm 3.38 \text{ ml/dk/100 gr.}$ olarak saptandı. Farkların istatistiksel değerlendirilmesi yapıldığında 0'-1', 0'-10', 0'-30', 0'-60' farklarının önemli ($P < 0.05$), 0'-90' farklarının ise önemsiz ($P > 0.05$) olduğu görüldü (Tablo I).

B U L G U L A R

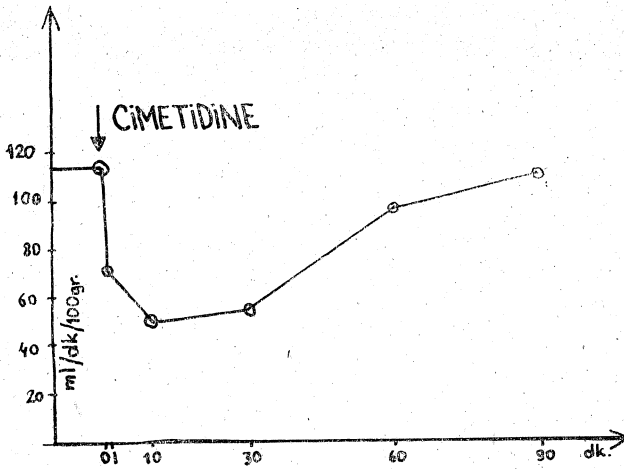
KAN BASINCI : Deneylerde 0. dakikada ölçülen kan basınçları (kontrol değerleri) ortalaması $120 \pm 6.18 \text{ mm. Hg.}$ dir. Cimetidine verildikten sonra bu değerler 1. dakikada $120 \pm 6.18 \text{ mm. Hg.}$ 10. dakikada $120 \pm 5.87 \text{ mm Hg.}$, 30. dakikada $122.1 \pm 8.0 \text{ mm. Hg.}$, 60. dakikada $122.8 \pm 7.14 \text{ mm. Hg.}$ ve 90. dakikada da $122.8 \pm 5.65 \text{ mm. Hg.}$ olarak bulundu. Cimetidine verildikten sonraki kan basıncı değerleri ile kontrol değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemsizdir ($P > 0.05$).

NABİZ : Deneylerde 0. dakikada sayılan kontrol nabız sayımları ortalaması $138.6 \pm 3.4/\text{dk.}$ dır. Cimetidine verildikten sonra bu değerler, 1. dakikada $138.5 \pm 3.7/\text{dk.}$, 10. dakikada $137.8 \pm 3.4/\text{dk.}$, 30. dakikada $139.1 \pm 4.7/\text{dk.}$, 60. dakika da $140.8 \pm 4.1/\text{dk.}$ ve 90. dakikada da $138.0 \pm 4.7/\text{dk.}$ olarak bulundu. Bu değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak önemsizdir ($P > 0.05$)

SOLUNUM : Deneylerde 0. dakikada sayılan kontrol solunum sayımları ortalaması $14.3 \pm 0.8/\text{dk.}$ dır. Cimetidine verildikten sonra bu değerler, 1. dakikada $16.8 \pm 1.7/\text{dk.}$, 10. dakikada $17.1 \pm 1.6/\text{dk.}$, 30. dakikada $16.5 \pm 1.6/\text{dk.}$, 60.

Tablo I : Karaciğer Kan Akımları Tablosu (ml/dk/100 gr Kc).

Ölçüm dk. Deney No.	0'	1'	10'	30'	60'	90'
1	111.71	71.53	42.85	48.92	91.13	105.68
2	120.24	73.12	46.10	55.57	92.68	115.79
3	102.86	66.72	44.12	52.59	81.90	96.36
4	114.00	70.45	65.97	65.56	88.65	109.78
5	113.10	70.94	58.10	59.00	104.52	118.08
6	113.48	71.19	59.47	50.67	108.92	111.44
7	126.40	80.28	56.72	63.20	116.18	123.88
$\bar{X} \pm Sh$	114.54 ± 2.76	72.03 ± 1.56	50.47 ± 2.74	56.50 ± 2.39	97.71 ± 4.65	111.57 ± 3.38
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME						
0'-1'	0'-10'	0'-30'	0'-60'	0'-90'		
$P < 0.05$	$P < 0.05$	$p < 0.05$	$P < 0.05$	$P > 0.05$		



ŞEKİL I : Karaciğer kan akımlarının grafiği

dakikada 16.5 1.6/dk. ve 90. dakikada da 16.0 $\pm$ 1.2/dk. olarak bulundu. İstatistiksel yönden bu değerler arasındaki farklar önemsizdir ($P>0.05$).

KAN ŞEKERLERİ: Deneylerde 0. dakikada ölçülen kan şekerleri ortalaması 90.2 $\pm$ 6.1 mg/dl. dir. Cimetidine verildikten sonra bu değerler 1.

TABLO II: KARACİĞER t/2, k, λ DEĞERLERİ TABLOSU.

Deney No		0'	1'	10'	30'	60'	90'
1	t/2	0.500	0.785	0.285	1.142	0.600	0.514
	k	1.386	0.882	0.539	0.607	1.155	1.348
	λ	0.806	0.811	0.975	0.806	0.789	0.784
2	t/2	0.514	0.857	1.300	1.071	0.642	0.514
	k	1.348	0.808	0.533	0.647	1.079	1.348
	λ	0.892	0.905	0.865	0.859	0.859	0.859
3	t/2	0.528	0.814	1.214	1.000	0.642	0.542
	k	1.312	0.851	0.570	0.693	5.079	1.278
	λ	0.784	0.784	0.774	0.759	0.759	0.754
4	t/2	0.542	0.857	1.285	0.914	0.671	0.542
	k	1.278	0.808	0.539	0.758	1.032	1.278
	λ	0.892	0.872	0.853	0.865	0.589	0.859
5	t/2	0.542	0.857	1.071	1.071	0.600	0.528
	k	1.278	0.808	0.647	0.647	1.155	1.312
	λ	0.885	0.878	0.898	0.912	0.905	0.905
6	t/2	0.528	0.842	0.985	1.157	0.571	0.542
	k	1.312	0.823	0.703	0.599	1.213	1.278
	λ	0.865	0.865	0.846	0.486	0.898	0.872
7	t/2	0.500	0.800	1.144	1.000	0.557	0.514
	k	1.386	0.866	0.622	0.693	1.244	1.348
	λ	0.912	0.927	0.912	0.912	0.934	0.919

TARTIŞMA

Günümüzde asit-peptik hastalıkların tedavisinde cimetidine yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, cimetidine'in bazı etkilerinin nedenleri aydınlatılmamıştır. Bunlardan cimetidine'in karaciğere olan toksik etkilerinin nedenlerinin araştırılması kanımızca önemlidir.

Köpeklerde yapılan çalışmalarda cimetidine'in karaciğerde dejeneratif değişikliklere, serum taransaminazları ve alkalen fosfatazında yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir. (6). Ancak cimetidine'in, karaciğere olan toksik etkilerinin nedenleri açıklığa kavuşmamıştır.

Araştırmamızda cimetidine verilmesi ile nabız, solunum ve kanbasıncında herhangi bir değişiklik olmadığını gördük. Bu, cimetidine'in tedavi dozunda ve femoral venden yavaş yavaş verilmesi dolayısıyla, beklenen bir sonuçtur. Yapılan çalışmalarda nabız ve kan basıncının cimetidine'den etkilenmesi yüksek dozda cimetidine'in damar içine hızlı verilmesiyle gözlenmiştir (12,13). Solunum etkilenmesi ise LD50'ye yakın dozlarda saptanmıştır(6).

Çalışmamızda, cimetidine'in verilmesinden sonra, karaciğer kan akımında belirgin bir azalma saptadık. Cimetidine verildikten sonra 10. dakikada bu değer 50.47 ± 2.74 ml/dk/100 gr olarak en düşük düzeye ulaşmış, daha sonra artarak 90. dakikada normale dönmüştür. (Şekil I).

Kan akımlarının çalışıldığı deneylerde, verilen ilaç dozundan kardiyak indeksin etkilenmemesi esastır. Cimetidine için bu doz, $0.25-0.50$ uM/kg/dk histaminle uyarılmış mide asit sekresyonunu inhibe eden dozdur (12,14,15). Biz de bunları gözönünde bulundurarak, 3 mg/kg cimetidine dozunu kullandık. Bu nedenle, kullandığımız dozda cimetidine'in organ kan akımlarına etkisinin selektif olduğu düşüncesi belirginleşmektedir.

Mezenter damarlarında yapılan çalışmalarda, H_2 reseptörlerinin blokajıyla hafif bir vazokonstriksiyon oluştuğu, H_1 reseptörlerinin blokajının bu etkiyi belirginleştirdiği gösterilmiştir (1). Bu durumda karaciğer ve pankreas kan akımlarının, cimetidine verildikten sonra azalması, bu etkiye bağlı olabilir. Çalışmamızda cimetidine'in yanında H_1 reseptör antagonisti de verilseydi, karaciğer akımındaki azalma, belki de daha uzun süreli ve belirgin olarak gözlenebilirdi.

Hepatik koma oluşumunda bu organa gelen kan akımındaki azalma uzun zamandan beri suçlanmaktadır. Bu durumda, cimetidine'in karaciğer kan akımını azaltması, ilacın bu organa toksitesinin nedenlerinden birisi olabilir. Çalışmamızda saptadığımız kan akımındaki azalma, bu düşüncemizi destekler özelliğindedir.

Kan akımlarındaki azalmayı, en belirgin olarak, karaciğerde 10. dakikada. Midenin total ve mukozal kan akımına cimetide'in etkisinin incelendiği bir araştırmada maksimal etkinin 10 dakika içinde olduğu gözlenmiştir (16). Stimule mide asit salgısını inhibe eden cimetidine kan konsantrasyonunun $1.5-4$ mM/lt ($0.378-1.8$ µg/ml) olduğu (17), bu kan konsantrasyonunun, tek dozda verilen 100 mg İ.V. cimetidine'den sonra 300. dakikaya kadar devam ettiği (18) gözönünde bulundurulacak olursa, kan akımlarını azaltan cimetidine kan konsantrasyonunun yüksek olması gerektiği, rahatlıkla ileri sürülebilir. Kandaki cimetidine konsantrasyonu düştükçe, mide asit sekresyonunun inhibisyonu devam etmesine rağmen, kan akımları normale dönmektedir. Karaciğer akımındaki azalmanın eşzamanlı olmamasının bu organ damarlanmalarının farklı olması ve muhtemelen değişik sayıda H_1 ve H_2 reseptörü çermiyle açıklanabileceği kanısındayız.

Glukoz infüzyonunun karaciğer kan artırdığı gösterilmiştir (19,20). Araştırmamızda ölçülen kan şekerlerinde deneyler boyunca, anlamlı bir değişiklik saptamadık. Bu yüzden kan akımlarındaki azalma ile kan şekerleri arasında ilişki olmadığı kanısına vardık.

Glukagonun splanknik vazodilatasyonla bu alandaki organların, insülinin de metabolik asidozdaki diabetli kuzularda koroner arterlerin kan akımlarını arttırdığı bildirilmiştir (21-23). Ancak cimetidine'in glukagon ve insülinin salgılanmaları ile kan düzeylerine etkisi bilinmemektedir. İnsülinin splanknik kan akımını arttırdığını, cimetidine'in de insülin ve glukagon salgılanmasını azalttığını varsayarsak, karaciğer kan akımının azalmasını bir başka yönüyle açıklayabiliriz. Ancak bu varsayımların gerçekleşmesinin gerektiği düşüncesindeyiz.

Prostaglandinlerden PGE1'in vazodilatör, PGF2a'nın ise kuvvetli ivazokonstriktör olduğu bildirilmiştir (24,25). Ancak cimetidine ile prostaglandinler arasındaki ilişki bilinmemektedir. Cimetidine PGE1'in doku düzeylerini azaltıyorsa veya PGF2a'nın doku düzeylerini artırıyorsa kan akımlarını azaltabilir, Bunun da, araştırılması gereken bir konu olduğu kanısındayız.

Bu çalışmada, ölçülen karaciğer kan akımının cimetidine ile azalmasının selektif bir etki sonucu olduğu, ancak mekanizmanın iyice anlaşılabilmesi için ileri çalışmalar yapılması gerektiği kanısı uyanmıştır.

Kan akımlarını azaltması nedeniyle cimetidine'in, karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılması gerektiği görüşündeyiz.

S U M M A R Y

Effect of Cimetidine On Hepatic Blood Flow of Dogs.

In this experiment; we studied the effect of cimetidine on hepatic blood flow of dogs. Before and after cimetidine was given, hepatic blood flow was measured by using Xe 133 clearance from liver. It was found that, cimetidine decreased blood flow at the 10 th minute and hepatic blood flow returned to normal at the 90 th. minute. During this experiment, vital signs didn't change in dogs.

Under the light of these findings, one of the reasons of toxic effect of cimetidine to liver, was thought to be the decrease of blood flow, It was determined that this effect is selective and cimetidine must carefully be used in those with liver disease.

K A Y N A K L A R

1. Guth, P.H., Smith, E.: Histamine receptors in mesenteric circulation of the cat and rat. Am j Physiol 234 (4): E370-E374, 1978.
2. Jefferys, D.B., Vale, J.A.: Cimetidine and bradycardia. Lancet 1 (8068): 828, 1978.

3. Joffe, S.N., Lee F.D.: Acute pancreatitis after cimetidine administration in experimental duodenal ulcers. *Lancet* (1 (8060): 383, 1978.
4. Levine, M.L.: Cimetidine-induced coma in cirrhosis of the liver. *JAMA* 240 (12): 1328, 1978.
5. Zell, S., Carmichael M.J., Reddy, A.N.: Rational Approach to Long-term Use of H₂-Antagonists. *Am.J. Med.* 82: 796-802, 1987.
6. Leslie, G.B., and Walter, T.E.: A toxicological profile of cimetidine. In: Burland, W.L., and Slimkins, M.A., Cimetidine, Proceedings of the second International Symposium on Histamine H₂ Receptor Antagonists. Amsterdam. Excerpta Medica. International Congress Series No. 416 1977: 24-33.
7. Bor, N.M., Ercan, M.T., Alvur, M., Bekdik, C., and Öner, G.: Calculation of net insulin secretion and pancreatic blood flow. *Pflügers Arch* 352: 179-188, 1978.
8. Ercan, M.T., Bor, N.M., Bekdik, C.F.: Pankreas kan akımının radyoaktif ksenonla ölçülmesi. IV. Bilim Kongresi, 5-8 Kasım 1973, Ankara.
9. Ercan, M.T., Bor, N.M., Bekdik C.F., Öner, G. : Measurement of pancreatic blood flow in dog by ¹³³Xe clearance technique. *Pflügers Arch* 348: 51-57, 1974.
10. Nielsen, S.L.: Measurement of blood flow in adipose tissue from the washout of Xenon-133 after atraumatic labelling. *Acta Physiol Scand* 84: 187-196, 1972.
11. Somogyi, M.: Quantitation of blood sugar. *J Biol Chem* 160: 69, 1945.
12. Larsen, K.R., Moody, F.G., and Cheung, L.Y.: Controlled intragastric pH and cimetidine inhibition of histamine-stimulated gastric acid secretion in the dog. *Surgery* 89 (2): 196-201, 1981.
13. Mahon, W.A., Kolton, M. : Hypotension after intravenous cimetidine. *Lancet* (1(8068): 828, 1978.
14. Delaney, J.P., Michel, H.M., and Bond, J. : Cimetidine and gastric blood flow. *Surgery* 84 (2): 190-193, 1978.
15. Parsons, M.E.: The antagonism of histamine H₂ receptors in vitro and in vivo with particular reference to the actions of cimetidine. In: Burland, W. L., and Simkins, M.A., Cimetidine Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H₂ Receptor antagonists. Amsterdam. Excerpta Medica. International Congress Series No. 416, 1977: 13-19.
16. Cheung, L.Y., Sonnenschein, L.A.: Effect of cimetidine on canine gastric mucosal pH and blood flow. *Am J Surg* 145: 24-29, 1983.

17. Hirschowitz, B.F.: Histamine H-2 receptor antagonists. *Ann Intern Med* 87 (3): 373-375, 1977.
18. Griffiths, R., Lee, R.M., and Taylor, D.C.: Kinetics of cimetidine in man and experimental animals. In: Burland, W.L., and Simkins, M..
19. Bor, N.M., Alvur, M., Ercan, M., Bekdik, C. : Hepatic blood flow during rapid intravenous glucose tolerance test. *Res Exp Med* 177: 159-165, 1980.
20. Jarhult, J., and Thulin, A. : Hyperosmolality and pancreatic blood flow. *Pflügers Arch* 370: 127-130, 1977.
21. Bond, J.H., and Levitt, M.D.: Effect of glucagon on gastrointestinal blood flow of dogs in hypovolemic shock. *Am J Physiol* 238(5): G435-G439, 1980.
22. Dowing, S.E., Lee, J.C., and Matisoff, D.N.: Coronary blood flow in the diabetic lamb with metabolic acidosis. *Am J Physiol* 238(2): H263-H268, 1980.
23. Kock, N.G., Roding, B., Hahnloser, P., Tibblin, S, and Schenk, W.G.: The effect of glucagon on hepatic blood flow. *Arch Surg* 100: 147-149, 1970.
24. Moncada, S., and Vane, J.R.: Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis. *Br Med Bull* 34(2): 129-135, 1978.
25. Sasaki, G.H. and Pang, C.Y.: Experimental evidence for involvement of prostaglandins in viability of acute skin flaps: Effects on viability and mode of action. *Plast Reconstr Surg* (67(3): 335-339, 1981.