

MAGNEZYUM VE ANESTEZİKLER

Dr. Nergiz KÜÇÜK (*)

ÖZET :

Mg vücudtaki eser elementler arasında dördüncü yoğunlukta olmaktadır. Fakat sadece % 1'i ekstrasellüler sıvıda bulunur. Plasma Mg konsantrasyonu parathormon yoluyla, diyetle alınan miktarın intestinal ve renal yoldan, tasarrufuyla sağlanır. hipomagnezemi ve hipermagnezemi genellikle vücut Mg deposunun durumunu gösterir. Fosfatazlar da dahil olmak üzere geniş çapta enzimler Mg bağımlıdır ya da Mg ile aktive edilirler. Bu nedenle serum konsantrasyonlarındaki akut değişikliklerde birçok sistemi ilgilendiren fizyopatolojik değişikliklere yol açabilir.

GİRİŞ :

Mg 1695'de İngiliz tuzu da demilen $MgSO_4$ halinde kuyu suyundan, Dr. Nehemiah Grew tarafından elde edilmiştir. Ancak element olarak bulunması ve izole edilmesi 1908'i bulmuştur. Mg'un biyolojik önemi 18. y.y.da bitkilerin yapısında bulunduğunun bilinmesi üzerine ortaya çıkmıştır. Bitkilerin hayati fonksiyonlarını sağlayan klorofil gerçekte Mg merkezli porphyrin'dir.

Mg'un klinik önemi 20. y.y.da ortaya çıkmıştır. Bilinen ilk Mg kullanımı 1935'de Zwillenger'in kardiolojide PAT tedavisi için I.V.uygulamasıdır. $MgOH$ (milk of magnesia), Mg chloride, Mg sulfate ve Mg sitrat bugün tıpta kullanılmaktadır.

Mg HOMEOSTASİZİ

Mg vücutta bulunan elementler arasında dördüncü sırada yer alır. İntrasellüler elamanlar içerisinde K'dan sonra gelir. Mg'un sadece % 1'i ekstrasellüler kompartmanda ve bunun da % 30'u proteine bağlanmış durumdadır. % 50-60 oranında kemiklerde ve % 20 oranında iskelet kaslarında bulunur. Kalan kısmı diğer vücut dokularında özellikle karaciğer ve kalptedir. Normal serum değerleri 0.7-1.05 mmol. arasındadır. Mg dengesi ince barsaktan absorpsiyon ve böbrek-

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. Araştırma Görevlisi.

ten ekstresyonla sağlanır. Ortalama Mg alımı 12.5 mmol civarında çoğunlukla yeşil sebzelerden sağlanır. Üçte ikisi absorbe edilmeden barsaktan atılır. 24 saatte 125 mmol MG böbreklerden filtre edilir. Henle kulpunun çıkan kolundan büyük oranda reabsorbe edilir ve sadece % 1'i idrarla atılmış olur. Böbrekler Mg sekresyonunu 0.5 mmol 'den az olacak derecede azaltabilirler. Bu arada aldosteron Mg atılımını artırır ve parathormon Mg un renal atılımını azaltır. Parathormon aynı zamanda barsaktan absorbsiyonunu da artırır.

Mg'UN HÜCRESEL DÜZEYDE ROLU

Mg'un ATP içeren canlı hücrelerinde vazgeçilmez bir kofaktör olduğu gözardı edilmemelidir. Normal intrasellüler K düzeyini sağlayan ATP'ase bağımlı Na-K pompası Mg gerektirir. Aynı zamanda Adenyl cyclase jenerasyonu da MG bağımlıdır. Mg bu mekanizmalar yoluyla PTH salınımına yolaçar Ca metabolizması üzerinde etkili olur.

Alkaline fosfataz ve pirofosfatazların tamamı elementel Mg ile aktive edilir. Oksidatif fosforilasyon, glukoz tüketimi,protein sentezi ve animoasidlerin aktivasyonu Mg gerektirir. Ayrıca Mg,Ca tutulumu, içeriği, dağılım ve düz kas hücreleri tarafından bağlanmasına direkt etkisi vardır. Mg'un kas üzerindeki etkisi Ca'unki ile tam zıt olmasına rağmen serum seviyeleri düştüğü zaman herikisi de nöronal aktiviteyi artırır. Mg, büyük dozlarda, nöromüsküler kavşakta kûrariform etki gösterir ve bazı örörlerce genel anestezi oluşturma amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir (1).

MG AZLIĞI-HYPOMAGNESEMİA

Mg'un serum konsantrasyonu 0.7 mmol.'ün (normal 0.7-1.05 mmol) altına düştüğünde hypomagnesemia vardır. Mg. azlığı normal veya yüksek serum düzeyleriyle birlikte görülebilir.Mg'un hücresel serum konsantrasyonu ve Mg infüzyonundan sonra üriner atılımının ölçülmesi ile tanımlanabilir. Total vücut Mg'u ve serum Mg'u arasında belirli bir oran olmamakla beraber düşük serum, Mg'u genellikle total vücut Mg'unda eksikliği gösterir. Serum Mg'unun 0.5'den, 24 saatlik idrar Mg'unun 0.5 mmol'den düşük olması vücutta Mg eksikliğinin göstergesidir.

Etiyoloji

Kronik alkolizmde Mg'dan fakir diet, renal Mg atılımının artması ve barsaktan absorbsiyonunun azalması gibi nedenlerle hypomagnesemi beklenebilir. Diğer bir risk grubu da yoğun bakım hastalarıdır. Bu hastalarda hypomagnezeminin pekçok nedeni vardır, Mg'suz İ.V. yerine koyma tedavisi, total parenteral nutrisyon, aminoglikozid ve diüritik gibi ilaçların kullanılması gibi.

Tablo 1: Hypomagnesemi Nedenleri

I- Azalmış Alım	-Mg'dan fakir diet	-Kr. alkolizm
		-Uzamış açlık ve malnutrisyon
		-Suyu yumuşak olan bölgede yaşama
	-Absorbsiyon azlığı	-Gastrointestinal problemler
	-Masif sıtrahlı kan trasflizyonu	
	-Ciddi diabetik ketoasidozda insülinle tedavi	
II- Artmış Kayıp	-Gastrointestinal	-Uzamış diare
		-Uzamış nazogastrik aspirasyon
	-Renal-İntrensek fak.	İntersisyel nefrit
		.ATN'un diüretik fazı
		.İlaç toksisitesi
		.Otozomal resesif geçişli renal Mg-K kaybı
		.Bartter sendromu
	-Ekstrarenal fak	.Hiperaldosteronizm
		.Hiperkalsitüri
		.Hipokalemi
		.Hipofosfatemi
		.Digoksin tedavisi
		.Etanol toksisitesi
		.Diürezis
III- Diğerleri-Yalancı hipomagnezemi	-Ciddi hipoalbuminemi	
	-Dilüsyonel etki	
	-İatrojenik-Mg'suz İ.V. Solüsyonlar	
	-Total Parenteral Nütrisyon.	

Bugün değişik cerrahi prosedürler için operasyon odasına alınan ciddi problemleri olan hastalarla karşılaşyoruz. Bu nedenle anestezi hipomagnezemi potansiyelini ve yapılması gerekenleri bilmek zorundadır. Ortalama % 70 diabetik ketoasidozlu hasta insülin eksikliğinin katabolik etkisi ile paçalanan hücrelerden açığa çıkan Mg'un üriner atılımı ile hipomagnezemiye girecektir. Bu etki zaman zaman ortaya çıkan ketoasidoz ve glukozüriye bağlı artmış diürez ile hızlanacaktır. Daha ileride insülinle tedavi hücre içine Mg dönüşümünü artırarak hipomagnezemiye ağırlaştırıcı edecektir. Hastaların % 50'sinin 12 saat sonra ilerleyen hipomagnezemiye girdiği ve bu durumda fatal aritmiler ortaya çıktığı bildirilmiştir (2).

Patofizyoloji

Kardiovasküler ve nöromusküler sistem hipomagnezemiden en fazla etkilenen sistemlerdir. Akut Mg Kaybını erken semptom verir. Diüretik alan bir hastaya IV gentamisin verildiğinde ventriküler disritmiler gelişir. Buna karşın kronik bir alkolik daha büyük vücut Mg açığı olduğu halde başka bir Mg kaybettiren stimulus olmadıkça hiçbir semptom vermeyebilir. Mg'un ATP'ase için kofaktör olmasına sekonder olarak intrasellüler Ca ve K homeostazisindeki değişiklikler hipomagnezeminin klinik değişikliklerini ortaya çıkarmakta rol oynar. Hipomagnezemi varsa K'un tübüler reabsorbsiyonu azalacağından hipokalemi ortaya çıkacaktır. Bu nedenle Mg açığı düzeltilmedikçe hipomagnezemi tedavisi başarılı

olmayacaktır. Hipomagnezemi ile birlikte olan hipokalsemi Mg azlığı düzeltildiğinde Ca verilmeksizin yavaş yavaş düzelecektir. Alkalozis ve hipokalsemi hipomagnezemide görülen tetani, disritmiler ve konvülsiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırmakta, tam tersine asidemi ise önleyebilmektedir.

Hipoamagnezemide Kardiovasküler Belirtiler

Hipomagnezemi kardiyak fonksiyonları birçok yönden etkileyebilir. Bu digoksin bağımlı disritmiler, EKG değişiklikleri, ventriküler disritmiler ve nadiren supraventriküler disritmilerle sonuçlanabilir.

Mg eksikliğinin koroner arter hastalığından ani ölümden, koroner arter spazmında ve hipertansiyonda rolü olduğu hakkında kesin kanıtlar vardır. Yüksek morbidite ve mortalitesi olan akut MI'lı hastada hipomagnezemi varsa, IV Mg ile tedavi bu oranı düşürecektir. Mg eksikliği olan durumlarda hücreye digoksin alımı artar ve heriki durumda hücrenin Na-K pompa mekanizmasını engeller. Sonuç olarak, kardiyak hücrenin bir iyonik gradiente karşı K⁺u koruması etkilenir; istirahat membranpotansiyeli daha negatif olur. Böylece eşik potansiyele kolayca ulaşılır. Kardiyak iritabilite kolayca indüklenmiş olur. Bu durumda digoksinle bağılı disritmiler alışıla gelmiş antiaritmik tedaviye dirençlidir. Fakat IV Mg tedavisine cevap verebilirler (3).

EKG değişiklikleri nonspesifik olup hipokalemiye benzer. Bunlar; erken devrelerde, düşük volatjli P dalgaları, normal QRS ve sivri T dalgalarıdır. Ciddi Mg eksikliğinde uzamış QT ve PR intervalleri, düzleşmiş T dalgaları ve U dalgası formasyonu ortaya çıkar. Mg eksikliğinin erken dönemlerinde bile myokardial hasarla ilgili elektronmikroskopi kanıtları görülmüştür. Bunlar; mitokondrial şişme ve vakuolizasyon, cristaların distorsiyonu, miyofibrillerin düzensizleşmesi ve çeşitli çekirdek değişiklikleridir. Gözlenen değişikliklerin oluşmasında oksidatif fosforilasyon da rol oynayan Mg bağımlı enzimlerin rolü olduğu düşünülmektedir.

Hipomagnezemide Nöromusküler Belirtiler

Hipomagnezeminin en erken belirtileri nöromusküler değişikliklerdir. Bunlar; chvostek ve trousseau belirtileri, lateral peroneal sinir işareti, carpopedal spazm, kas güçsüzlüğü, güçsüzlüğü, fasikülasyonlar ve kas kramplarıdır. Zaman zaman oluşan hipokalsemi ve hipokalemi bu belirtileri artırır.

Mg presinaptik asetilkolin açığa çıkışını ve sinir-kas membranlarının uyarılabilirliğini azaltır, deprese eder. Mg aynı zamanda Mg bağımlı ATPase ve cAMP yoluyla Ca²⁺'un sarkoplazmik retikulumda re-uptake'ini etkileyerek, Ca kanallarını düzenleyerek kas kasılmasında ve gevşemesinde rol oynar.

Nörolojik Belirtiler

Apati, depresyon, ajitasyon, kofüzyon ve deliryum olarak tanımlanmıştır. Mg tiamin kullanımı için gereklidir ve hipomagnezemi Wernicke-Korsakoff send-

romunu presipite eder. Daha az görülen Mg azlığı belirtileri koreatetoz, myoklonik kasılmalar, konvülziyonlar ve komadır.

Tablo 2: Hipomagnezemi Belirtileri

Kardiovasküler	-Ventriküler disritmiler -APS ve VPS'ler -Hipertansiyon spazmı	-Nodal taşikardi -Digoksine bağlı disritmilerde artış -EKG değişiklikleri (PR ve QT intervallerinde artış, T değişiklikleri)
Nöromusküler	-Chvostek işareti -Stridor -Tremor -Tetani -Koma	-Trousseau işareti -Disfaji -Myoklonik kasılmalar -Konvülziyonlar
Psikiyatrik	-Apati -Anksiyete -Halusinasyonlar -Wernicke ansefalopatisi	-Depresyon -Yorgunluk -Psikoz

Anestezi Yaklaşım

Risk altındaki hatalara preoperatif Mg tayini yapılmalıdır ve gerektiğinde, özellikle diğer serum elementleri de düşük olan hastalarda yükleme testi uygulanmalıdır. hipomagnezemik hastada EKG, PA Akc. grafisi, serum elektrolitleri, Ca, Alb, BUN, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve gerekirse Mg replasmanı planlanan operasyondan önce yapılmalıdır. Her preoperatif hastada olduğu gibi tam bir ilaç anamnezi özellikle digoksin, diüretik, aminoglikozid, Amphoterasin-B, Cisplatin ve cyclosporin yönünden alınmalıdır (4).

Anestezist bu tür hastalarda intraoperatif ortaya çıkabilecek disritmileri düzeltebilecek şekilde yetiştirilmelidir. Bilinen antiaritmikler, Mg sülfat ve defibrilatör kullanılmaya hazır bulundurulmalıdır. Açık kalp ameliyatı olacak hastalar kardiopulmoner by-pass ve kardioplejik solüsyonlara maruz kalırlar. Ameliyat sırasında ve daha sonra genellikle hipomagnezemiktirler. Bu çeşitli faktörlerle olur.

I- Digoksin, diüretik tedavisi, Mg'dan fakir diet (alkolizm, debilité) gibi faktörler nedeniyle hastanın daha önceden tam konmamış hipomagnezemisi vardır. Aynı zamanda kalp yetmezliğine sekonder hiperaldosteronizm de Mg kaybını artırır (5).

II- Önemli dilüsyonel etkiler, IV kristaloid infüzyonlar ve pompa solüsyonu ile oluşur.

III- Strese cevabın vücut Mg depolarını boşalttığı gösterilmiştir.

Bu tür ameliyatlarda optimal 15 mmol/l Mg kardioplejik solüsyon içinde kullanıldığında tam anlamıyla myokardın korunduğu ortaya konmuştur. Mg'un By-pass sonrası erken iskemik kontraktürü önlemek için kullanımı bildirilmiştir. Aynı za-

manda katekolaminlerin inotropik etklisi içinde Mg'un gerekli olduğu gösterilmiştir. Koroner vazodilatatör olarak da bilinmektedir. Böylece normal ekstrasellüler Mg seviyesi birçok mekanizma ile kardiopulmoner by-pass'lı hastalarda myokard iyileşmesini hızlandırır.

Anestezistleri ilgilendiren diğer bir alan ise bitkisel hayatta olup organ nakli için yaşatılan hastalardır. Bunlarda hipomagnezemi:

- 1) Diabetes insipidusa sekonder gelişebilecek hipernatremiyi önlemek için büyük miktarlarda dekstrozu sıvı ile dilüsyona yolaçmak,
- 2) Santral sinir sistemi hasarı ve stresle renal kaybın artması,
- 3) Mg ve K kaybına yolaçan büyük miktardaki ozmotik diürez,
- 4) Aralıklı pozitif basıncın yolaçtığı respiratuar alkaloz ve Mg'un hücre içine göçü, nedenleri ile ortaya çıkar.

Organ alıcısında transplantasyondan sonra siklosporin tedavisine bağlı olarak hipomagnezemi gelişebilir. Bu hastalarda erken postoperatif devrede ortaya çıkan hipertansiyon siklosporine bağlı Mg eksikliğinin sonucudur.

Tablo 3: Hipomagnezeminin Anestezik Değerlendirilmesi

Preoperatif	I-Hospitalize hastalarda hipomagnezeminin yaygın olduğu -Kardiovasküler sistem, santral sinir sistemi ve nöromusküler kavşağın etkilenebileceği, -Diğer serum elektrolitlerinin de genellikle düştük olduğu dikkate alınmalıdır. II- EKG, PA akciğer grafisi, serum albumin düzeyi ve karaciğer fonksiyon testleri, -BUN, kreatinin ve elektrolitlerin serum düzeyleri bilinmeli. -IV Mg yüklemesinden sonra 24 saatlik idrar Mg'unu ölçen test uygulanmalı. III-Digoksin, tiazid grubu diüretik, aminoglikozid, -Amphotericin-B, sisplatin, siklosporin gibi ilaç kullanımı hikayesi. IV-Tedavide çok gerekli olmayan cerrahi müdahaleyi geciktirmek ve eksikliği IV MgSO ₄ ile tamamlamak gerek
Intraoperatif	-EKG, BP, Periferik sinir stimülasyonu -End tidal CO ₂ ve O ₂ saturasyonu monitörize edilmeli II-Hiperventilasyon ve respiratuar alkalozdan -Hipoksemiden -Lar ingospazm riski olan hava yolu irritasyonundan kaçınılmalı. III-Disritmilerde öncelikle konvansiyonel yöntemler, -Hipotermi ve asidozdan kaçınmaya rağmen dirençli aritmilerde IV MgSO ₄ ve defibrilasyon denir. IV-Yüksek riskli operasyonlar açık kalp ameliyatları ve organ transplantasyonlarıdır
Postoperatif	I-Laringeal spazm ve stridor II- Parestezi, konvülsiyonlar, felç ve koma III-Ventriküler disritmiler olası komplikasyonlardır.

Hipomagnezemi Tedavisi

Proflaktik önlemler; Mg'dan zengin diet, K-Mg koruyucu diüretikler kullanma, diabetik ketoasidozda Mg desteği ve TPN'de normal serum düzeyini sürdürecektir Mg bulunmasını sağlamaktır.

Oral replasman; Mg glukohেptonat 20-30 mmol/günde bölünmüş dozlarda, eğer Mg kaybı devamlı ise uygulanır. Tipik hipomagnezemi belirtilerinin ortaya çıkması için Mg kaybının 0.5-1.0 mmol/kg olması gerekir. Verilen Mg'un % 50 veya daha fazlası idrarla atılacağından tahmin edilen açığın iki katı parenteral verilmelidir. Normal renal fonksiyonlu bir hastada yerine koyma tedavisi 24 saatte kontrollü infüzyonlar halinde 40mmol (10 g) MgSO₄ olmalıdır. Daha sonra 24 mmol (6 gr) 2-5 gün uygulanır. Hastanın kliniği, tendon refleksleri ve serum Mg düzeyi ile izlenmelidir. Tendon refleksleri kaybolduğunda veya Mg düzeyi normalin üç katına çıktığında tedavi kesilmelidir. Malign takiaritmiler veya konvülsiyon tedavisinde 10 ml % 5 Dextrose solusyonu içinde 8mmol (2gr) Mg 10 dk'dan uzun bir sürede IV uygulanır. 20 mmol 500 cc içinde 3 saatten daha uzun sürede gidecek şekilde verilir.

MG Fazlalığı-Hipermagnezemi

Serum Mg değerinin 1.05-1.25 mmol/l'ten üzerine çıkması halinde hipermagnezemiden söz edilir.

Etyoloji

En sık olarak iatrojenik gebelik toksemisi tedavisinde görülür. Diğer nedenler fazla miktarda Mg içeren laksatif ve antasid alma, renal disfonksiyon, Addison hastalığı, miksödem ve Li tedavisidir. Hipermagnezemi oldukça seyrek olup önemli klinik belirtilere yolaçmaz. Hipomagnezemideki gibi aynı sistemler etkilenir.

Mg'un obstetrikte kullanımı ampirik olup etkisinin merkezi mi periferik mi olduğu konusunda kesin kanıtlar yoktur. Ancak sedasyon ve vazodilatasyon sağlaması, ayrıca tokolitik ajan olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (6).

Gebelikte komplike feokromasitomanın anesteziik denetiminde Mg adrenal medulla ve periferik sinir uçlarından katekolamin açığa çıkmasını engelleyerek yardımcı olur.

MgSO₄ damarlar üzerine direkt etki ile vazodilatasyona, vazospazmın azalmasına ve kan basıncının düşmesine neden olur. Plasental perfüzyon artarak bebek beslenmesi ve oksijenlenmesi artar. Mg plasentayı geçerek bebekte hipotoni ve hipotansiyona neden olur. Tedavide 10-20 mg/kg kalsiyum glukonat i.v. 5 dakikadan uzun sürede verilir. Sürekli infüzyonu 10-30 mg/kg/gün dozunda verilir. Üç saatlik tedavi ile fetal düzey annenin % 90 ını bulur. Toksemi için % 20'lik

solusyonundan 16 mmol/20 dk'nın üzerinde bir süre içinde verilir. 4-8 mmol/saat infüzyon hızıyla devam edilir. Serum düzeyi ölçülür.

MgSO₄ depolarizan ve non-depolarizan kas gevşeticilerinin etkilerini uzatır. Non-depolarizan kas gevşeticilerin dozu üçte bir veya yarı yarıya azaltılmalıdır. Tam, tek doz süksinilkolinin uzayan paraliziye neden olmadığı gözlenmiştir. Kas gevşetici ilaç dozu periferik sinir stimülatörü ile kontrol edilmelidir. Fasikülasyon ve kas ağrıların önlemek amacıyla yapılan küçük dozdaki non-depolarizan ilaçlar anlamlı derecede uzun paraliziye neden olarak potansiyel tehlike oluşturabilir (7).

MgSO₄ SSS üzerine depresan etkisi nedeniyle genel anestezik olarak kullanılabilceği düşünülmüştür. Ancak son çalışmaların birinde Mg ile halotan MAC'ında %60'a varan düşüşler sağlanmıştır. Bunun yanında postoperatif solunum depresyonu oldukça uzamaktadır.

Kürar benzeri etkisi nedeniyle müsküler distrofi ve myastenik hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hipermagnezemi Belirtileri

-
- Kızamıklık, sıcaklık, başağrısı,
 - Bulantı, Başdönmesi,
 - Derin tendon reflekslerinin kaybı,
 - Hipotansiyon,
 - Kas güçsüzlüğü,
 - Hipotermi,
 - Solunum depresyonu,
 - Koma,
 - Diastolde kardiyak arrest,
 - Non-spesifik EKG değişiklikleri; PQ intervalinde artış, geniş QRS.
-

SUMMARY

MAGNESIUM AND ANESTHETICS

Mg is the forth most plentiful cation in the body. But only % 1 exists in the extracellular fluid. Plasma Mg concentration largely is a function of dietary intake and extremely effective renal and intestinal conservation, possibly regulated in part by parathormon. Plasma level of Mg may reflect body stores of Mg. A wide variety of enzymes including phosphatases are Mg-activated or-dependent. So, Acute changes in serum concentrations may cause multisystemic pathophysiologic changes.

LİTERATÜR

1- Bradbury M.: Physiology of body fluids and electrolytes. British Journal of

Anaesthesia. 45: 937, 1973.

- 2- Wong, K.C., Vitez T.S.: Electrolyte imbalance. *Seminars in Anesthesia*; 2; 161-8, 1983
- 3- Tzivani D, Banai S, Schuger C: Treatment of torsade de pointes with Mg sulfate. *Circulation*. 77: 392, 1988. *Anesthesia*: 2, 161-8, 1983.
- 4- Biesecke, A.H. Egbert, L.D.: Perioperative Fluid Therapy-Crystalloids. In *Anesthesia*, Miller R.D. Second Edition. 1312-22, 1986.
- 5- Kroenke K, Wood D, Hanley J: The value of serum Mg determination in hypertensive patients receiving diuretics. *Arch. int. Med*. 147: 1553, 1987.
- 6- Donaldson, J.O.: Neurologic emergencies in pregnancy. In *Obstetrics and Gynecology clinics of North America*. Ed.s, Cotton D.B.; June 1991
- 7- James MFM, Carch R.c. and Devett J.E. Succinylcholine pretreatment with Magnesium Sulfate. *Anesthesia and Analgesia*. 65, 373-6. 1986.