

Sirozlu hastalarda Q-T aralığındaki değişiklikler

Q-T interval prolongation in cirrhotic patients

Nevin ORUÇ¹, Tufan TÜRK², Nadir YÖNETÇİ³, Mustafa YILMAZ³, Bünyamin KAPTANOĞLU⁴

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, İzmir

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı², Gastroenteroloji Bilim Dalı³ ve Biyokimya Bilim Dalı⁴, Denizli

Giriş ve amaç: Karaciğer sirozlu olgularda aritmiler, ani kardiyak ölümler sık görülmektedir. Uzamış Q-T aralığı karaciğer sirozlu olgularda kardiyak ritim problemlerinden sorumlu olabilir. Biz bu çalışmada karaciğer sirozlu olgularda Q-T mesafesini, bunun karaciğer hastalığının nedeni ve şiddeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya bilinen kalp hastalığı olmayan 65 karaciğer sirozlu olgu (yaş 40-72) ve kontrol grubu olarak 45 sağlıklı olgu (yaş 45-60) alındı. Olguların karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolit, üre, kreatinin ölçümleri yapıldı. Karaciğer sirozunun derecesi Child-Pugh kriterlerine göre belirlendi. Tüm olguların EKG kayıtlarından Bazet formülüne göre düzeltilmiş Q-T (Q-Tc) mesafesi hesaplandı. **Bulgular:** Sirozlu olgularda Q-T aralığı kontrol grubundan anlamlı oranda daha uzun saptandı (437 ± 2.9 ms ve 365 ± 2.8 ms $p < 0.001$). Q-T mesafesi hastalığın şiddeti ($r: 0.53$, $p < 0.05$), ve prothrombin zamanı ile ($r: 0.60$, $p < 0.001$) pozitif ilişki gösterirken serum albumin düzeyi ile negatif ilişki saptandı ($r: -0.40$, $p < 0.001$) Alkolik ve viral hepatite bağlı siroz olguları arasında Q-T mesafesi arasında anlamlı fark mevcut değildi. **Sonuç:** Sirozlu olgularda Q-T aralığı ölçümleri hastaların takibinde kullanılabilecek ve prognoz kriterlerine dahil edilebilecek önemli bir gösterge olabilir.

Anahtar sözcükler: Siroz, elektrokardiyografi, Q-T aralığı.

Background and aims: A prolonged Q-T interval is a risk factor for cardiac arrhythmias and sudden cardiac arrest. In this study, Q-T interval changes in cirrhotic patients at different stages and with different etiologic factors was evaluated. Possible causes of Q-T wave abnormality in cirrhotic patients were also evaluated. **Materials and methods:** Sixty five cirrhotic patients (40-72 years old) and 45 healthy volunteer subjects (45-60 years old) were included in the study. Liver function tests in addition to complete blood count, serum electrolytes, creatinine, prothrombin time and thyroid functions were also measured. Ascites was evaluated by ultrasound examination, encephalopathy history was recorded for each patient and stages of cirrhotic patients were graded according to Child-Pugh's criteria. The Q-T interval was calculated according to the Bazet formula. **Results:** The Q-T interval was longer in cirrhotic patients (437 ± 2.9 ms versus 365 ± 2.8 ms $p < 0.001$). It was positively correlated with prothrombin time and negatively associated with serum albumin level. The etiology of cirrhosis did not seem to effect the Q-T interval. **Conclusion:** These results indicate that the Q-T interval is closely associated with severity of liver disease independent from the etiology of the disease. Assessment of the Q-T interval is simple test that could be used in the follow-up of cirrhotic patients

Key words: Cirrhosis, electrocardiography, Q-T interval.

GİRİŞ

Karaciğer sirozu pekçok mortalite ve morbiditenin eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. Etiyoloji ne olursa olsun karaciğer hastalarında kardiyak problemler, ani kardiyak ölüm sık rapor edilmiştir (1).

Q-T mesafesi ventriküler elektrik sistolünün bir göstergesidir (2). Q-T mesafesinde uzama ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm gibi ciddi sonuçlara yol açabilir (2). Pekçok klinik durum Q-T mesafesinde değişikliklere yol açabilmektedir (3-7). Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte; kardiyak otonom fonksiyon bozukluğu, sempatik aktivasyon, elektrolit bozuklukları, sol ventrikül hipertrofisi, hiperinsülinemi, alkol toksisitesi ve koroner kalp hastalığı Q-T uzamasının olası nedenleri olarak bildirilmiştir (4,10-13).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, karaciğer sirozunun ani kardiyak ölüm için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (1-3). Elektrolit bozukluğu, iskemi, alkol ve ilaç kullanımı gibi pekçok faktörün karaciğer sirozlu olgularda mevcut olması elektrofizyolojik değişikliklerle sonuçlanabilir (8-10) Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu alkolik karaciğer hastalarında yapılmıştır. Bu nedenle etiyolojik farkları da içine alan geniş gruplarda çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Bu çalışmada karaciğer sirozlu olgularda Q-T mesafesindeki değişiklikler, bunların hastalığın şiddeti ve diğer faktörlerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Tablo 1. Sirotik olguların ve kontrol grubunun demografik ve tanısal özellikleri

Paremetreler	Siroz grubu (n:65)	Kontrol grubu (n:45)
Yaş (yıl)	52.2±12.6	50.8±11.7*
Cinsiyet E/K	39 /26	24 /21
Etiyoloji	10 PBS 31 viral 24 alkolik	
Child skoru	A 30 (% 46) B 22 (% 34) C 13 (% 20)	

*Anlamli değil.

PBS: Primer bilier siroz

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 1998 – Aralık 2000 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hepatoloji polikliniğine başvuran 83 karaciğer sirozlu olgu ve bilinen hastalığı olmayan gönüllü 45 hastane personeli dahil edilmiştir.

Olgular çalışmaya alınmadan önce hastalık öyküsü ilaç ve sigara kullanımı açısından sorgulanmıştır. Bilinen solunum sistemi hastalığı olanlar, aritmi veya koroner iskemi öyküsü olanlar, diabetikler, tiroid problemi, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, EKG’de sol ventrikül hipertrofisi, interventriküler ileti bozukluğu, geçirilmiş miyokard infarktüsü, hipokalsemi ve hipomagnezemi olanlar, steroid, kalsiyum, fenothiazine, quinidine, prokainamide ve hipolipemik ilaç kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Olguların beta bloker, diüretik, steroid, prostaglandin sentez inhibitörü gibi ilaçları kullanmaları en az 5 gün süre ile yasaklanmıştır. Bu kriterlere göre 83 karaciğer sirozlu olgunun 15’i çalışma dışı bırakılmıştır.

Olguların karaciğer siroz etiyolojisi öykü, klinik ve viral hepatit göstergeleri sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. Alkolik karaciğer sirozu tanısı; öykü, SGOT/SGPT oranı ve GGT değerleri göz önüne alınarak konulmuştur (11). Alkolik karaciğer hastalığı yanı sıra viral göstergeleri pozitif bulunan 3 olgu da çalışma dışı bırakılmıştır. Etiyolojiye göre olgular gruplara ayrılarak biyokimya ve EKG verileri, Q-T mesafesi karşılaştırılmıştır. Olguların sabah açlık kan örnekleri alınarak tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, AST ALT, albumin, globulin, Protrombin zamanı (PTZ) değerleri belirlenmiştir. Ayrıca her olgunun üre, kreatinin, serum elektrolit değerleri, tiroid fonksiyon testlerinden tiroid

uyarıcı hormon, serbest T3, serbest T4 ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler Pamukkale ÜTF Biyokimya laboratuvarında Hitachi marka otoanalizatörle gerçekleştirilmiştir. Hastalarda asit varlığı ultrason ile değerlendirilmiş, olguların Child-Pugh’s kriterlerine göre evrelemesi yapılmıştır (12).

Olguların 10 dk istirahat etmeleri sağlandıktan sonra kan basıncı değerleri ve kalp hızı belirlenmiştir. Kan basıncı monometrik tansiyon cihazı kullanılarak iki kez tekrarlanmış ve ortalama kan basıncı değerleri kaydedilmiştir. Standart 12 lead Olympos marka EKG cihazı ile EKG kayıtları yapılmıştır. Q-T intervalini saptamak için, olguların 15 dakikalık sırt üstü istirahat sonrası 25 mm/sn kayıt hızında standart EKG’leri alınmış, standart DII derivasyonunda ardışık 5 kalp döngüsünde en uzun ve en kısa (Q-T) ve (R-R) aralıkları dışlanarak (Q-T) ve (RR) aralıklarının ortalamaları hesaplanmıştır (13). Düzeltilmiş Q-T (Q-Tc) Bazett’in geliştirdiği $Q-Tc = \frac{Q-T}{\sqrt{RR}}$ formülü ile hesaplanmıştır (14). Q-Tc >440 ms olanlar uzamış Q-T mesafesi olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar SPSS istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiş, bulgular ortalama ± SD olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklar Student’s t test, ANOVA tek yönlü varyans analizi kullanılarak karşılaştırılmış ve p<0,05 değeri istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir. Paremetreler arasında korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 65 karaciğer sirozlu olgu ve kontrol grubu olarak 45 sağlıklı olgunun klinik ve laboratuvar verileri Tablo-1’de gösterilmiştir. Karaciğer siroz olgularının % 46 (n:30) Child A, % 34 (n:22) Child B ve % 20 (n:13) Child C evresindeydi.

Karaciğer siroz olgularında beklendiği gibi kontrol grubuna göre karaciğer fonksiyon testleri anlamlı oranda yüksek, hemoglobin, hemotokrit, değerleri düşüktü. Ancak kontrol grubu ile karaciğer siroz olgular arasında kreatinin, elektrolit değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sirozlu olgularda Q-T mesafesi kontrol grubuna göre anlamlı oranda uzun saptandı (437+ 2,9 ms karşın 365±2,8 ms p<001). Sirozlu olguların % 37’de (n:23) Q-T intervali uzamıştı. Bu oran alko-

Tablo 2. Etiyolojiye göre karaciğer siroz olgularında QT mesafesi

Karaciğer siroz etiyojisi	Q-Tc Aralığı (ms)	p
Primer bilier siroz (n:10)	414±3.06	AD
Alkolik siroz (n:24)	428± 3.5	AD
Viral hepatite bağlı siroz (n:31)	433±1.8	AD
Kontrol grubu (n:45)	365±2,8	<0.001*

*Diğer tüm gruplardan anlamlı oranda düşük.
AD : anlamlı değil

lik karaciğer sirozlu olgularda %37 (n:9) ve viral etkene bağlı karaciğer sirozlu olgularda % 35 (n:11) olarak saptandı. PBS olgularının üçünde (%33) ise Q-T mesafesi 440 ms üzerinde saptandı (Tablo 2). Sirozlu olgular etiyolojiye göre gruplara ayrıldığında, PBS, alkolik ve viral etkene bağlı siroz olguları arasında Q-T mesafesi, karaciğer fonksiyon testleri, kan sayımları ve biokimya ölçümleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Karaciğer sirozlu olgularda kadın ve erkeklerde Q-T mesafesi benzerlik gösteriyordu (401±2,9 ms karşın 397 ±3,1 ms).

Q-Tc mesafesi hastalığın evresi (r:0.53, p<0.05), PTZ ölçümü (r:0.60,p<0.001) ile pozitif ilişki gösterirken serum albumin düzeyi ile negatif ilişki saptandı (r:-0.40, p<0.001). Child Pugh evresi yüksek olan olgularda QT aralığı anlamlı oranda uzamış bulundu (Tablo 3). Buna karşın asit miktarı veya ensefalopati öyküsünün olması ile Q-Tc mesafesi arasında bağlantı bulunamadı. Sirozlu olguların serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri, üre kreatinin değerleri, ortalama kan basıncı ile Q-T mesafesi arasında ilişki gözlenmedi (Tablo 4).

Sirozlu hastalarda serbest T4 4.5 ±2.1 mg/dL, serbest T3 1.7 +/- 0.4 ng/dL ve tiroid uyarıcı hor-

Tablo 4. Karaciğer siroz olgularının ve kontrol grubun karşılaştırılması.

Paremetreler	Siroz (n:65)	Kontrol (n:45)	P
Q-T aralığı (ms)	437±2.9	365±2.8	<0.001
Bilirubin mg/dl	2.4±0.05	1.12±0.15	<0.05
Albumin g/dl	3.9±0.5	4.7±0.23	<0.05
PTZ (sn)	14.14±2.4	12±1.2	<0.001
Üre (mg/dl)	40±3	41±5	AD
Kreatinin (mg/dl)	1.12±0.5	0.9±0.2	AD
Na (MEQ/L)	135±11	138±14	AD
K (MEQ/L)	2.5±0.2	3.7±0.3	AD
Ca (md/dl)	9.2±0.34	10.1±0.1	AD
Mg (g/dl)	11.1±0.9	12.7±1.3	AD
Htc %	33±2.5	36±3	<0.05
Kan basıncı (mmHg)	110±15	125±15	<0.05

Ad : Anlamlı değil

Tablo 3. Child skoruna göre sirotik olgularda Q-T aralığının karşılaştırılması.

Child Pugh's Skoru	Q-Tc Aralığı (ms)	P değeri
A (30 kişi)	430± 3.04	
B (22 kişi)	454 ±3.8	<0.05*
C (13 kişi)	450 ± 6.3	<0.05*

*A grubundan anlamlı oranda yüksek.

mon (TSH) 5.2 ± 1.5 IU/mL bulundu. TSH değeri kontrol grubuna göre (3,2±1,5 IU/ ml,p<0.05) anlamlı oranda yüksek bulunmasına rağmen tiroid fonksiyon testleri ile Q-T arasında bir ilişki bulunamadı. Sirozlu olgularla kontrol grubu arasında serum kolesterol (160,4±31 mg/dL karşın 165,9±24 mg/dl) açısından fark bulunmazken, HDL-kolesterol (sırasıyla 45,6±23,8 karşın 55±12,1mg/dl p<0.05) ve LDL-kolesterol sırasıyla 95,2±24 karşın 110±26mg/dL, p<0.05) sirozlu olgularda anlamlı şekilde düşüktü. Kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL kolesterol ile Q-T arasında ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Q-T intervali uzamasının ani ölüm ve ventriküler aritmilere sebep olabileceğinin (4,6,7) ortaya konulmasından sonra bu konuyla ilgili değişik çalışmalar yapılmıştır. Park ve El Gamal (15,16). Q-T intervali ile obezite arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Trevisani alkolik karaciğer hastalığı olan ve karaciğer transplantasyonu planlanan olgularda uzamış Q-T mesafesinin varlığına dikkat çekmiştir (17).

Bilindiği gibi Q-T mesafesinde uzama konjenital veya edinsel pekçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bunlar arasında elektrolit bozuklukları, otonom sinir sisteminde aktivasyon, kardiyak problemler sayılabilir (4,18,19). Çalışmamızda sirotik olgularda Q-T mesafesi anlamlı oranda uzun bulunmuştur. Bu değişiklik kronik karaciğer hastalarındaki ani kardiyak mortalitelerin nedeni olabilir. Bu nedenle çalışmaya alınan olguların servileri takip edilmektedir.

Kronik karaciğer hastalarında elektrolit değişiklikleri, infeksiyonlar, alkol kullanımı ve ilaç kullanımı kardiyak elektrofizyolojiyi değiştiriyor olabilir (5-7). Bizim çalışmamızda alkolik ve non-alkolik karaciğer sirozlu olgularda Q-T mesafesi arasında fark bulunmamıştır. Day

ve ark alkolik karaciğer hastalarında benzer şekilde QT mesafesinin uzadığını ve ani kardiyak ölüm riskinin arttığını bildirmişlerdir (4). Buna karşın Bernardi ve ark sirotik olgularda etiyojiden bağımsız olarak Q-T değişiklikleri olduğunu rapor etmişlerdir (7). Q-Tc mesafesi sirozlu olgularda etiyojiden bağımsız daha çok karaciğer hasarının derecesi ile korelasyon gösteren bir parameter olabilir. Ancak, alkole bağlı karaciğer hastalarının büyük oranda alkol yasağına uyduğu göz ardı edilmemelidir. Alkolik karaciğer hastalarının erken dönemlerinde yapılacak çalışmalar alkol toksisitesinin Q-T aralığına etkilerini daha güzel ortaya koyacaktır.

Sirozlu olgularda Q-T mesafesinde uzamaya neden olabilecek pekçok etken olmakla birlikte bizim çalışmamızda elektrolit dengesizliği gibi nedenler tespit edilememiştir. Kadın ve erkek olgularda Q-T değerlerinin benzerlik göstermesi cinsiyete bağlı hormonal farklılıkların olaya katkısı olmadığını düşündürmektedir. Benzer çalışmalar karaciğer siroz olgularında Q-T uzamasından daha çok sempatik aktivasyonun sorumlu tutulabileceği ileri olgularda ise diğer faktörlerin Q-T mesafesinde uzama, EKG değişiklikleri hatta ölüme neden olabileceğini göstermektedir (18,19).

Literatürde Q-T intervali ile koroner arter risk faktörlerinden olan total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid yüksekliği ile HDL-kolesterol düşüklüğü arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur (20,21) Biz sirozlu olgularda total kolesterol, LDL-kolesterol, ve HDL-koles-

terol ile Q-T intervali arasında herhangi bir ilişki bulamadık. Ancak sirozlu olgularla kontrol grubu arasında serum kolesterol seviyeleri arasında fark olmaması, buna karşın HDL ve LDL kolesterolün sirotik olgularda düşük olması nedeni ile atherojenik indeksin (HDL/ LDL kolesterol oranı) değişmemiş olması bu sonuca neden olmuş olabilir. Buna karşın Q-T mesafesi ile serum elektrolitleri, üre kreatinin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması karaciğer hastalarında farklı faktörlerin etkili olduğunu da akla getirmektedir. Bu faktörler karaciğer tarafından dolaşıma salınan farklı vazoaktif mediatörler olabileceği dibi tamamen karaciğer fonksiyonlarındaki bozulma ile ilişkili olabilir (20-22).

Sonuç olarak karaciğer sirozlu olgularda Q-T mesafesinde uzama kardiyak olaylar için bir risk faktörü olabilir. Hastalığın erken dönemlerinde bile yüksek oranda Q-T değişiklikleri izlenmekle birlikte hastalık ilerledikçe bu oran artmaktadır. Kronik karaciğer hastalarında Q-T mesafesi hastalığın etiyojisinden bağımsız olarak farklı faktörler tarafından düzenlenmektedir. Bu nedenle kronik karaciğer hastalarında Q-T mesafesi hastaların takibinde kullanılabilir önemli bir parametere olabilir.

Bu çalışma Q-T intervali uzamasının sebep olabileceği ani ölüm ve malign ventriküler aritmilerin varlığı göz önüne alındığında kronik karaciğer hastalarında Q-T intervalinin araştırılmasının gerekli olabileceğini ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

1. Finucci G, Lunardi F, Sacerdoti D, et al. Q-T interval prolongation in liver cirrhosis, reversibility after orthotopic liver transplantation. *Jnp Heart J* 1998; 39: 321-9.
2. Moss AJ, Robinson J. Clinical features of the idiopathic long Q-T syndrome. *Circulation* 1992; 85:140-6.
3. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. Long Q-T syndromes: Critical review, new clinical observation and unified hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31:115-72.
4. Day Pc, James FWO, Butler JT, Campbell RWE. Q-T prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993; 341:1423-8.
5. Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, Neuroberger JM. Effect of liver transplantation on Q-T interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology* 1996; 23: 1128-34.
6. Satta A, Faedda R, Chiandussi L, Bartoli E. Fluid and electrolytes in liver disease. *Gut* 1983; 59: 64-72.
7. Bernardi M, Calandra S, Coloantoni A, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: Prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenic factors. *Hepatology*, 1998; 27: 28-34.
8. Moss AJ. Measurement of the Q-T interval and the risk associated with Q-Tc interval prolongation: A review. *Am J Cardiol* 1993; 72: 23-5.
9. Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death: Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern Med* 1987;147:1725-8.
10. Itoh T, Horie S, Takahashi K, Okubo T. An evaluation of various indices of body weight change and their relationship with coronary risk factors. *Int J Obes* 1996; 20:1089-96.
11. Vlay SC, Mallis GI, Brown EJ, Cohn PF. Documented sudden cardiac death in prolonged Q-T Syndrome. *Arch Intern Med* 1984; 144:833-5.
12. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-9.
13. Fisch C. Electrocardiography. In: Braunwald E, ed. *Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5TH Edition, Philadelphia: W.B. Saunders company, 1997: 108-152.*
14. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353-67.
15. Park JJ, Swan PD. Effect of obesity and regional adiposity on the

Sirozlu hastalarda Q-T aralığındaki değişiklikler

- QTc interval in women. Int j obesity 1997; 21:1104-10.*
16. El-Gammal A, Gallagher D, Nawras A, et al. Effects of obesity on QT,RR and Otc intervals. *Am J Cardiol 1995;75:956-9.*
 17. Trevisani F, Sica G, Mainqua P, et al. Normalization of prolonged QT interval after liver transplantation in cirrhosis. *Hepatology 1996; 24: 179.*
 18. Lazzeri C, Villa LG, Laffi G, et al. Autonomic regulation of heart rate and QT interval in non-alcoholic cirrhosis with ascites. *Digestion 1997; 58: 580-6.*
 19. Dillon JF, Plevris JN, Nolan J, et al. Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex testes and 24 hour heart rate variability. *Am J Gastroenterol 1994;89:1544-7.*
 20. Phinney SD, Newton JM, Brown RL, et al. Chronic magnesium supplementation reverses the prolonged Q-T EKG interval associated with very low calorie diet. *Obes Res 1996; 4: 54.*
 21. Resnick LM, Cellular ions in hypertension, insulin resistance, obesity, and diabetes: a unifying theme. *J Am Soc Nephrol 1992; 3: 78-85.*
 22. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, ed. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry. W.B. Saunders company, USA. 1999; 809-61.*