UNIVERSITÉ DU BURUNDI
GRENIER DU SAVOIR DU BURUNDI
Dépôt institutionnel officiel
https://repository.ub.edu.bi

# Prévalence et facteurs de risque des troubles électrolytiques chez les personnes âgées hospitalisées au Centre Hospitalo-Universitaire de Kamenge.

**Gaturagi, Charles; Nyandwi, Joseph; Ndirahisha, E**

**2021-06**
UB, Revue medical de Bujumbura
https://repository.ub.edu.bi/handle/123456789/2293

Document téléchargé depuis le **Grenier du Savoir du Burundi** — https://repository.ub.edu.bi

# Prévalence et facteurs de risque des troubles électrolytiques chez les personnes âgées hospitalisées au Centre Hospitalo-Universitaire de Kamenge.

# Prevalence and risk factors of electrolytic disorders in the elderly patients hospitalized in Kamenge University Hospital.

**Nyandwi J1, Gaturage C2, Ndirahisha E3, Harakandi S4, Nzambimana D1**
[1]Centre hospitalo-universitaire de Kamenge, Unité d'hémodialyse
[2]Université du Burundi, Institut d'éducation physique et des sports
[3]Centre hospitalo-universitaire de Kamenge, Service de cardiologie
[4]Centre hospitalo-universitaire de Kamenge, Service d'anesthésie-réanimation
Correspondant : Joseph Nyandwi, Néphrologue, nyandwijo@yahoo.fr

**Résumé**
**Objectif** : Déterminer la prévalence et les facteurs de risque des troubles électrolytiques chez les personnes âgées en milieu hospitalier.
**Patients et méthodes** : Il s'agit d'une étude descriptive et transversale allant de mai 2016 à mars 2017portant sur des patients âgés hospitalisés dans le service de Médecine Interne du CHU Kamenge avec troubles électrolytiques. Les données ont été saisies et analysées en utilisant le logiciel épi info7.2. Les proportions ont été comparées en utilisant le test de Fischer exact avec $p < 0,05$ considéré comme significatif.
**Résultats** : La prévalence globale des troubles électrolytiques était de 81,17 %. La prevalence de l'hyponatrémie était de 50,65%, de l'hypernatrémie de 5,84%, de l'hypokaliémie de 27,92%, de l'hyperkaliémie de 20,77% et celle de l'hypochlorémie et de l'hyperchlorémie respectivement de 31,81% et 25,32%. Pour 138 malades chez qui la calcémie a été faite, 29 malades (21%) avaient une hypocalcémie et 11 malades (8%) une hypercalcémie. L'âge compris entre 60 et 75 ans ($p = 0, 02$), le sexe masculin ($p = 0, 03$), la prise de diurétiques ($p = 0,02$) et d'antidiabétiques ($p = 0,005$) étaient facteurs de risque de troubles électrolytiques. Au total, 127 patients étaient améliorés et 27 décédés soit 17, 53%.
**Conclusion** : La prévalence des troubles électrolytiques est élevée. L'hyponatrémie est le désordre électrolytique le plus fréquent et l'hyperkaliémie était le plus mortel de notre série. Le sexe masculin, la prise de diurétiques et des antidiabétiques constituent les facteurs de risques des troubles électrolytiques.
Mots clés : Prévalence, troubles électrolytiques, personnes âgées, Bujumbura

Abstract
**Objective:** To determine the prevalence and risque of elctrolyte disturbances in the elderly patients in hospital aria.
**Patients and methods**: This is a descriptive and cross sectional study done from May 2016 to march 2017 involving elderly patients hospitalised in the internal medicine department of CHU Kamenge with electrolyte disorders. Data were entered and analyzed sing the info 7.2 epi software. The proportions were compared using the exact Fischer test with $p < 0.05$ considered as significant.
**Results:** The prevalence of electrolyte disturbances was 81.7%. Hyponatremia was found with a prevalence of 50.65%, hypernatremia with a prevalence of 5.84%, hypokaliemia with a prevalence of 27.92%, hyperkalaemia with a prevalence of 20.77%, hypochloremia and hyperchloremia with

prevalences of 31.81% and 25.32% respectively. For 138 patients in whom the calcemia was made, 29 patients (21%) had hypocalcemia and 11 patients (8%) hypercalcemia. Age between 60 and 75(p=0.02), male sex (p=0.03), use of diuretics (p=0.02) and anti-diabetics (p=0.005) were risk factors of eletrolyte disturbances. A total of 127 patients improuved and 27 died or 17.53%.

**Conclusion:** The prevalence of electrolyte disturbances is high. Hyponatremia is the most common electrolyte disorder and hyperkalemia was the most deadly in our series. Male sex, taking diuretics and anti-diabetics was the risk factors for electrolytes disturbances.

**Key words**: Prevalence, electrolyte, disturbances, elderly people, Bujumbura.

## Introduction

Les troubles électrolytiques appelés aussi ioniques concernent la perturbation des principaux électrolytes figurés du sang comme les bases, les sels, les acides, mais aussi les protéines. Les pathologies couramment en cause sont rénales, cardiaques, digestives, tumorales, les infections, les troubles métaboliques, les interventions, les troubles psychologiques, les médicaments, etc. [1,2].

Les facteurs de risque sont aussi diversifiés et sont répartis en 2 grandes catégories[1,3] :

- facteurs exogènes : Les médicaments, l'éthylisme, le tabagisme et la dénutrition dans l'hyponatrémie, les vomissements dans l'hypokaliémie, l'alcoolisme, perfusion, intoxications, interventions chirurgicales ;
- facteurs endogènes : L'insuffisance rénale et le diabète dans l'hyperkaliémie, la décompensation cardiaque dans l'hyponatrémie, les pathologiques de la sphère digestive, l'âge lui-même, pathologies viscérales, certaines infections, les pathologies tumorales.

## Patients et méthodes

C'est une étude descriptive et transversale sur une période de 10 mois allant de mai 2016 au mars 2017. Cette étude a été menée dans le département de Médecine interne du centre hospitalo-universitaire de Kamenge (CHUK). Tout patient ayant l'âge ≥ 60 ans hospitalisé dans le service de Médecine Interne du CHUK et ayant fait l'ionogramme sanguin durant la période d'étude a été inclus. Les patients ayant un âge ≥ 60 ans qui n'avaient pas les résultats de l'ionogramme sanguin et ceux qui avaient un âge < 60 ans étaient exclus de l'étude.

Les normes du laboratoire du CHU de Kamenge ont été considérées pour l'interprétation de l'ionogramme sanguin. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'enquête préétablie et ont été saisies et analysées en utilisant le logiciel épi info7.2. Les tableaux et graphiques ont été faits à l'aide des logiciels Word et Excel 2007. Les proportions ont été comparées en utilisant le test de Fischer exact avec p<0,05 considéré comme significatif.

## Résultats

Sur 442 malades avec un âge ≥ 60 ans qui ont été hospitalisés en Médecine interne du CHU Kamenge, 154 malades avaient rempli les critères d'inclusion dans notre étude. L'âge moyen de nos patients était de 67,61±8,8 ans avec des extrêmes de 60 et 95ans. La tranche d'âge de 60-75 ans était la plus représentée avec une fréquence de 83.77%. Le sexe féminin prédominait (60%) avec un sex ratio de 0,65%.

Parmi les malades inclus, 125 malades avaient des troubles électrolytiques soit une prévalence de 81,17%. Un malade pouvait avoir un ou plusieurs troubles électrolytiques.

Les composantes de l'ionogramme dosées dans notre échantillon étaient le sodium, le potassium, le chlore et la calcémie. Le tableau I montre la fréquence de chaque trouble électrolytique de nos patients.

**Tableau I: Fréquence des troubles électrolytiques**

| Trouble électrolytique | Nombre de malades | Pourcentage |
|---|---|---|
| Hypernatrémie | 9 | 5,84% |
| Hypercalcémie | 11 | 8% |
| Hypocalcémie | 29 | 21% |
| Hyperkaliémie | 32 | 20,77% |
| Hyperchlorémie | 39 | 25,32% |
| Hypokaliémie | 43 | 27,92% |
| hypochlorémie | 49 | 31,81% |
| Hyponatrémie | 78 | 50,65% |

L'hyponatrémie était le désordre électrolytique le plus fréquent de notre série avec une prévalence de 50,65%. L'yhypernatrémie était le trouble le moins représenté (5,84%).

Les motifs de consultation étaient essentiellement les troubles neurologiques chez 108 patients (70,13%), vomissements chez 86 patients (55,84%), la fièvre chez 47 patients (30,52%), le syndrome oedémato-ascitique chez 45 patients (29,22%), l'amaigrissement chez 41patients (26,62%), l'asthénie chez 38 patients (24,68%), la douleur abdominale chez 31 patients (20,13%) et la dyspnée chez 25 patients (16,23%). Les troubles neurologiques étaient représentés par la confusion chez 36 malades (23,38%), les céphalées chez 29 malades (18,83%), des paralysies chez 11 malades (7,14%), les convulsions chez 9 malades (5,84%), des vertiges et paresthésies dans la même proportion soit 8 malades (5,19%) et le coma chez 7 malades (4,54%). Les œdèmes des membres inférieurs étaient retrouvés chez 32 malades, l'ascite chez 10 malades et l'anasarque chez 3 malades, soit respectivement 20,78%, 6,49% et 1,95% des cas.

Dans notre étude les facteurs de risques associés aux troubles électrolytiques que nous avons étudiés étaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'alcool, le tabac, le traitement antihypertenseur, le traitement antidiabétique et l'usage des diurétiques.

**Tableau II : Facteurs de risqué associés aux troubles électrolytiques.**

| Facteur de risque | Trouble électrolytique | Pourcentage | p |
|---|---|---|---|
| Age entre 60 et 75 ans | Hyperkaliémie | 24 | P =0,02 |
| Sexe masculine | Hyponatrémie | 59 | p=0,03 |
| | Hypochlorémie | 42,6 | P=0,02 |
| Prise de diurétiques | Hyperkaliémie | 39,4 | p=0,05 |
| | Hyperchlorémie | 38 | P=0,01 |
| | Hyponatrémie | 7,8 | P=0,07 |
| Prise d'antidiabétiques | Hyperchlorémie | 45,5 | p=0,005 |

Dans cette étude 129 malades avaient un âge compris entre 60-75 ans et 25 autres avec un âge supérieur à 75 ans. Quatre-vingt treize étaient de sexe féminin tandis que les hommes étaient au nombre de 61. L'indice de masse corporelle était inférieur à 25 chez 132 malades et supérieure à 25 chez 22 malades. Soixante-quatre malades consommaient de l'alcool, 11malades fumaient. Les principales comorbidités étaient les pathologies cardiovasculaires (42,21%) et le diabète (32,47%). Les médicaments habituellement pris étaient les antihypertenseurs (40,26%), les antidiabétiques (32,47%) et les diurétiques (21,43%). Les patients qui prenaient de diurétiques couraient le risque de développer l'hyponatrémie (p=0,07).

µ

**Discussion**

Les résultats de cette étude montrent que les troubles électrolytiques sont fréquents chez les personnes âgées en hospitalisation avec une fréquence de 81,17%. Selon une étude belge chez les malades hospitalisés, la prévalence était de 1,5% contre une personne sur 6 selon étude faite dans la communauté aux Pays Bas [1, 4].

Concernant les types de troubles électrolytiques chez les 154 malades de notre échantillon l'hyponatrémie a été retrouvée chez 78 malades et l'hypernatrémie chez 9 soit une prévalence respective de 50,65% et de 5,84%. La dysnatrémie est un trouble qui a été noté par d'autres études chez les personnes âgées. En effet, Sweed H [5] en France avait trouvé une prévalence de 39,5% pour l'hyponatrémie et Agarwal SM et al [6] de 34,1%. En Belgique, Radermacher L et al [1] avaient trouvé une prévalence de 43%. Une prévalence de l'hyponatrémie plus importante a été rapportée par Moulin B et al [7] en France avec 75,3%. L'hypernatrémie était supérieure aux résultats de Hawkins RC [8] en France et inferieure à ceux de Polderman K et al [9] au Cameroun qui avaient trouvé des prévalences respectives de 1,43% et 9%. Elle était proche des résultats de Hoorn E et al [10] et Molaschi M et al [11] au Mali qui avaient trouvé une hypernatrémie avec des prévalences respectives de 5,72% et 6,4%. Ces résultats montrent que pour la dysnatrémie, le trouble dominant est l'hyponatrémie chez les personnes âgées.

Dans notre étude, la prévalence de l'hypokaliémie était de 27,92% et celle de l'hyperkaliémie de 20,78%. Une étude faite en Belgique [1] avait trouvé une prévalence de 32% pour l'hypokaliémie et de 32% pour l'hyperkaliémie. Hawkins RC [12], Menanga et al [13] et Diallo A et al [14] avaient trouvé respectivement des prévalences de 20,5% ; 38,7% et 52,7% pour l'hyperkaliémie. La dyskaliémie est aussi un trouble életrolytique commun chez les personnes âgées à des fréquences variables.

La calcémie a été dosée chez 138 malades, 29 malades avaient une hypocalcémie et 11 malades une hypercalcémie soit une prévalence respective de 21% et de 8%. Abboud B et al [15] a trouvé une fréquence de 1,83 % pour l'hypocalcémie. D'autres auteurs avaient trouvé des fréquences élevées de l'hypercalcémie comme Guarrigues A et al [16] qui avaient trouvé 81,5% en France et Abdelhafidh B et al [17] avaient trouvé 68,8% en Tunisie. Ces données montrent que les troubles calciques sont variables d'une étude à l'autre.

Dans notre étude, la fréquence de l'hypochlorémie était de 31,81% et celle de l'hyperchlorémie de 25,32%. Rarement isolées, les troubles du chlore dépendent des autres troubles électrolytiques associés, en particulier le sodium et le potassium et leurs métabolismes sont le plus souvent liés [18]. Ainsi, dans l'étude de Klouche K et al [19], l'hyperchlorémie était retrouvée avec une prévalence de 43,6% et l'hypochlorémie de 12,7%. Cette discordance avec nos résultats s'expliquerait par la population d'étude de Klouche K et al qui était composée de patients sous perfusion par du sérum physiologique souvent inducteur de l'hyperchlorémie.

Dans notre série, l'âge compris entre 60 et 75 ans était le facteur de risque de l'hyperkaliémie (p=0,02). En effet, le patient âgé constitue la cible de l'hyperkaliémie surtout iatrogène par le cumul des risques qu'il encourt tel que l'altération de la fonction rénale fréquente chez cette catégorie de personnes [20, 21]. Aussi l'étude de Indertermittet al [22] avait montré que la prévalence de l'hyperkaliémie augmente de manière exponentielle avec l'âge. Par contre, pour Kleinfeld M et al [23] et Zuccala G et al [24], avoir un âge avancé augmente d'avantage le risque de l'hypokaliémie. L'étude de Radermacher L et al [25] avait montré une augmentation hautement significative du risque

chez la personne âgée (p=0,0001), quel que soit le trouble électrolytique. Cette divergence serait liée au fait qu'un même facteur peut impliquer plus d'un trouble [22].

Le sexe masculin était le facteur de risque de l'hyponatrémie (p= 0,03) et de l'hypochlorémie (p= 0,02). Certaines études notent que le sexe féminin est un facteur de risque de l'hyponatrémie induite par les diurétiques même si le mécanisme reste discuté [24, 26]. Mais la surreprésentation des femmes dans ces cohortes étudiées pourrait expliquer ces différences. D'autres études notent que l'âge est un facteur associé à l'hyponatrémie induite par les diurétiques indépendamment du sexe [8, 27].

Le traitement par antidiabétiques concernait 50 malades (32,47%). Ce traitement constitue un facteur exogène inhérent au comportement des individus fréquemment mis en cause dans les troubles ioniques tel que le suggère les résultats de Jarman P et al [28] pour les hyponatrémies et les hyperkaliémies (p= 0,0016). Cependant dans notre étude, l'influence des antidiabétiques était statistiquement significative pour l'hyperchlorémie (p=0,01). Cette divergence dans les résultats s'expliquerait par le fait qu'un seul facteur peut impliquer plus d'un trouble.

Trente trois malades (21,43%) prenaient habituellement des diurétiques. Ces médicaments étaient significativement liés à l'hyperkaliémie (p=0,05) et à l'hyperchlorémie (p=0,005). En effet, dans notre cohorte, les diurétiques épargneurs de potassium étaient les plus retrouvés. Radermacher L et al [25] avaient trouvé que les diurétiques surtout les épargneurs de potassium constituaient un important facteur iatrogène pour les hyperkaliémies principalement pour les personnes plus âgées (>60 ans). Que ça soit en milieu hospitalier [24] ou en milieu extra hospitalier [29,30], l'origine des perturbations des troubles électrolytiques, en particulier de la natrémie et de la kaliémie comprend un important facteur médicamenteux avec en tête les diurétiques. Svensson M et al [31] avaient montré que les épargneurs potassiques (spironolactone) impliquaient la survenue des hyperkaliémies dans 68% des cas. Quant à l'hyperchlorémie, nos résultats rejoignent les données de la littérature. L'étude de Hoorn E et al [32] a montré que les diurétiques de l'anse constituaient un facteur de risque de l'hyperchlorémie (p= 0,0003). En effet, les diurétiques de l'anse augmentent souvent l'excrétion des ions potassium et sodium avec rétention du chlore induisant une acidose hyperchlorémique [33].

## Conclusion

Chez les personnes âgées hospitalisées, les troubles électrolytiques étaient fréquents et multifactoriels dans notre étude. L'hyponatrémie était le désordre électrolytique le plus fréquent. L'âge compris entre 60 et 75 ans, le sexe masculin, la prise de diurétiques et d'antidiabétiques étaient les facteurs de risque de troubles électrolytiques. La prise en charge est à la fois symptomatique, étiologique et parfois préventive. Le remplissage vasculaire avec supplémentassions en ions était le moyen de prise en charge symptomatique le plus utilisé.

## Références

1. Radermacher L, Bodson L, Theissen F, Codon JP. Prévalence élevée de la natrémie et de la kaliémie dans la population hospitalière : conséquences cliniques et économiques. Nephrol α Thérap. 2006 ; 37:257-64.
2. Dumont D, Libion Fr, Deccache A. Les personnes âgées et leur santé : besoins, représentation, comportement. Education pour la santé. 2000 ; 17: 202-19.
3. Klouche K, Evenas S, Amigues Ceballos P, Beraud J. Epidémiologie et facteurs pronostiques des états hyperosmolaires chez les sujets âgés. Anales Françaises d'Anesth et de Reani. 2004 ; 23 : 339-43.
4. Liamis G, Rodenburg ME, Hofman A, Zietse R, Bruno H, Hoorn EJ**.** Electrolyte

Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors. The American Journal of Medicine (2013); 126: 256-63.
5. Sweed H. Hyponatremia among institutionalized elderly: Prevalence and associated clinical factors. European Geriatric Medicine. 2012; 3 (2):73-7.
6. Agarwal SM, Agrawal A. A comparative study of the clinico-aetiological profile of hyponatremia at presentation with that developing in the hospital, Indian J. Med. Res. 2011; 134: 118-22.
7. Moulin B, Peraldi M. Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques. Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Edition Marketing/Ellipses, Paris. 2005; 17: 202-20.
8. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. Clin. Chim. Acta. 2003; 337: 169-72.
9. Polderman KH, Schreuder WO, Srrack von Schijndel R. Hypernatremia in the intensive care unit: an indicator of quality of carrel. Crit Care Med .1999; 27: 1105-8.
10. Hoorn E, Betjes M, Zeigel J. Hypernatre, ie in critically ill patients: too little water and too much salt. Nephret Dial Transplant. 2008; 1562-8.
11. Molaschi M, Ponzetto M, Massaia M, Villa L, Scarafiotti C, Ferrario E et al. Hypernatremic dehydration in the elderly on admission to hospital. J Nutr. Health Aging. 1997; 1 (3): 156-60.
12. Hawkins RC. Gender and age as risk factors for hypokalemia and hyperkalemia in a multiethnic Asian population. Clin. Chim. Acta. 2003 (May); 331 (1-2): 171-2.
13. Menanga, Ashuntantang G, Kollo D. Hyperkalemia in Chronic Hemodialysis Patients at Yaoundé: Prevalence, Clinical and Electrocardiographic Manifestations. Health Sci. Dis. 2013 ; 14 (4) :271.
14. Diallo AD, Adom AH, Toutou T, Niamkey EK, Beda BY. Les néphropathies chroniques hypertensives en Côte d'Ivoire : étude de 311 cas observés en milieu hospitalier à Abidjan. Med Afr Noire. 1998; 45: 570-3.
15. Abboud B, Surgi Z, Akkam M, Sleilaty F. Risk factors for post thyroidectomy hypocalcemia. J Am coll. Surg. 2002;195(4) :456-61.
16. Garrigues A, Tuglera MH, Gielya C. Profil des hypercalcémies rencontrées dans un service de médecine interne : étude rétrospective menée de 2006 à 2010.
17. Abdelhafidh B, Ksibi I, Laabidi J. Hypercalcémie du sujet âgé : profil clinique et étiologique à propos de 121 cas. 2004 ; 23 : 339-43.
18. Ichai C, Quintard H, Orban JC. Désordres métaboliques et réanimation: De la physiopathologie au traitement. Springer-Verlag, France. 2011;13 : 978-2-287.
19. Klouche K, Evenas S, Amigues Ceballos P, Beraud J. Epidémiologie et facteurs pronostiques des états hyperosmolaires chez les sujets âgés. Anales Françaises d'Anesth et de Reani. 2004 ; 23 : 339-43.
20. Hawkins RC. Gender and age as risk factors for hypokalemia and hyperkalemia in a multiethnic Asian population. Clin. Chim. Acta. 2003; 331 (1-2): 171-2.
21. Paice B, Gray JM, McBride D, Donnelly T, Lawson DH, Hyperkalaemia in patients in hospital. Br Med J (Clin Res Ed). 1983; 286 (6372): 1189-92.
22. Indetermitte J, Burkolter SQ, Drewe J. Risk factors associated with a high velocity of the development in hyperkalemia hospitalised patients. Drug Saf. 2007; 30: 71-80.
23. Kleinfeld M, Borra S, Gavani S and Corcoran A. Hypokalemia: are elderly females more vulnerable? J Natl Med Assoc. 1993; 85 (11): 861-4.
24. Zuccala G, Pedone C, Cocchi A. Older age and in-hospital development of hypokalemia from loop diuretics: results from a multicenter survey. GIFA Investigators. Multicenter Italian Pharmacoepidemiologic Study Group. J Gerontol A Biol Med Sci. 2000; 55 (4): 232-8.
25. Radermacher L, Bodson L, Theissen F, Codon JP. Etiologies extra hospitalières des troubles de la natrémie et de la kaliémie. Urgences – Néphrologie. 2001; 29 (4) : 369-74.
26. Molaschi M, Ponzetto M, Massaia M, Villa L, Scarafiotti C, Ferrario E et al. Hypernatremic dehydration in the elderly on admission to hospital. J Nutr. Health Aging. 1997; 1 (3): 156-60.

27. Bennami SL, Abouqal R, Zeggwagh A. Incidence, étiologies et facteurs pronostiques de l'hyponatrémie en réanimation. Rev. Méd. Int. 2003; 24 : 224-9.
28. Jarman PR, Kehely AM, Mather HM. Hyperkalaemia in diabetes: prevalence and associations. Postgrad Med J 1995 (Sep); 71 (839): 551-2.
29. Rosholm JU, Nybo H, Andersen K et al. Hyponatremia in very old non hospitalised people: association with drug use. Drugs Aging. 2002; 19 (9): 685-93.
30. Hsu YJ, Chiu JS, Lu KC, Chau T, Lin SH. Biochemical and etiological characteristics of acute hyponatremia in the emergency department. J Emerg Med. 2005 (Nov); 29 (4): 369-74.
31. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? J card Fail. 2004 (Aug); 10 (4): 297-303.
32. Hoorn EJ, Lindermans J, Zietse R. Developpment of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21:70-6.
33. Buckly MS, Leblan JM, Cawley MJ. Electrolyte disturbances associated by commonly prescribed medications in the intensive care unit. Crit Care Med .2010; 38 (Suppl 6): S253-64.