

# RỐI LOẠN CÂN BẰNG KIỀM TOAN

Th.S.BS Nguyễn Thị Thanh

## Mục tiêu học tập

1. Mô tả được sự điều hoà cân bằng kiềm toan của cơ thể trong điều kiện sinh lý và bệnh lý
2. Chẩn đoán được các rối loạn cân bằng kiềm toan dựa theo khí máu , ion đồ và bệnh sử
3. Nêu được nguyên nhân, cơ chế bù trừ và bệnh cảnh lâm sàng của các rối loạn cân bằng kiềm toan
4. Điều trị được các rối loạn cân bằng kiềm toan đơn thuần

## I- SINH LÝ

Bình thường pH máu được duy trì ở mức 7,37-7,43 để cho phép hoạt động tối ưu của các men tế bào, yếu tố đông máu và các protein cơ cơ. Sự điều hòa pH nhờ các hệ thống đệm trong và ngoài tế bào, và bù trừ hô hấp. Các trị số kiềm – toan bình thường của máu động mạch và tĩnh mạch :

|           | pH        | H <sup>+</sup> | PCO <sub>2</sub> (mmHg) | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L) |
|-----------|-----------|----------------|-------------------------|---------------------------------------|
| Động mạch | 7,37-7,43 | 37-43          | 36-43                   | 22-26                                 |
| Tĩnh mạch | 7,32-7,38 | 42-48          | 42-50                   | 23-27                                 |

### A- Hệ thống đệm nội bào

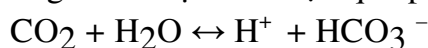
1. Protein, hemoglobine và các phosphate hữu cơ có vai trò đệm nội bào
2. Gần 50% các ion H<sup>+</sup> sinh ra do các acid không bay hơi khuếch tán vào trong tế bào trong vòng vài phút hay vài giờ để được đệm bởi protein, xương, các phosphate hữu cơ.
3. Acid carbonic H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> được đệm bên trong tế bào nhờ sự khử hemoglobine trong hồng cầu .

### B- Hệ thống đệm ngoại bào

Hệ thống bicarbonate-acid carbonic

1. Trong dịch ngoại bào, các acid (acid vô cơ như acid chlohydric, sulfuric, phosphoric, và acid hữu cơ như acid lactic, pyruvic, keto) phối hợp với natri bicarbonate để tạo thành muối và acid carbonic H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

2. Acid carbonic sau đó phân ly thành nước và  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CO}_2$  được phổi thải ra ngoài. Vì luôn cân bằng với  $\text{CO}_2$  nên  $\text{H}_2\text{CO}_3$  được gọi là acid bay hơi. Phản ứng trên được thể hiện qua phương trình :



3. Các anion của acid được thải qua thận cùng với ion hydrogen và ammonium. pH của dịch ngoại bào được xác định bởi tỉ lệ của chất kiềm bicarbonate và acid carbonic trong máu. Ở pH = 7,4, tỉ lệ này là 20:1, theo phương trình Hendersen- Hassenbalch :

$$\text{pH} = 6,1 + \log (\text{HCO}_3^-) / (\text{PCO}_2 \times 0,03).$$

Trong lâm sàng, phương trình Kassirer-Bleich dùng để tính toán một thành phần của hệ thống kiểm toan khi biết hai thành phần kia :

$$[\text{H}^+] = 24 \times \text{PCO}_2 / [\text{HCO}_3^-].$$

4. Mọi thay đổi của  $\text{PCO}_2$  hay  $\text{HCO}_3^-$  sẽ làm thay đổi tỉ lệ này và thay đổi pH.

**5. Sự bù trừ sinh lý** các thay đổi pH để tránh quá toan hay kiềm máu. Như vậy, nếu  $\text{HCO}_3^-$  giảm sẽ làm giảm pH gây kích thích tăng hô hấp, làm giảm  $\text{pCO}_2$  để tăng tỉ lệ và tăng pH.

**6.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  và  $\text{H}_3\text{PO}_4$**  được sinh ra do dị hóa protein và oxid hóa không hoàn toàn mỡ và carbohydrate. Do chúng không cân bằng với  $\text{CO}_2$  nên được gọi là các acid không bay hơi (nonvolatile acids).  $\text{H}_2\text{CO}_3$  được tạo ra do sự chuyển hoá oxid hóa không thể đệm được bằng hệ thống bicarbonate-acid carbonic vì sự kết hợp giữa  $\text{H}^+$  và  $\text{HCO}_3^-$  lại tạo ra  $\text{H}_2\text{CO}_3$ .

Có hai loại rối loạn cân bằng kiểm toan :

- Do nguyên nhân chuyển hóa gây thay đổi lượng ion  $\text{H}^+$  hay  $\text{OH}^-$  làm thay đổi lượng bicarbonate trong plasma.
- Do nguyên nhân hô hấp gây thay đổi  $\text{PaCO}_2$  hay lượng  $\text{H}_2\text{CO}_3$  trong máu.

## II- PHÂN TÍCH CÂN BẰNG KIỂM TOAN

Chẩn đoán rối loạn cân bằng kiểm toan bằng cách phân tích pH,  $\text{PaCO}_2$ , bicarbonate trong khí máu động mạch, ion đồ và bệnh sử.

**A- Toan hay kiềm máu.** pH sẽ cho biết rối loạn là toan hay kiềm

1. pH < 7,35 là toan máu
  - a.  $\text{PaCO}_2 > 44$  mmHg là toan hô hấp
  - b.  $\text{HCO}_3^- < 22$  mmHg là toan chuyển hóa
2. pH > 7,45 là kiềm máu
  - a.  $\text{PaCO}_2 < 36$  mm Hg là kiềm hô hấp

b.  $\text{HCO}_3 > 26$  mm Hg là kiềm chuyển hóa

## **B. Sự bù trừ**

Rối loạn toan kiềm ban đầu sẽ được bù trừ để điều chỉnh pH về gần bình thường. Sự bù trừ quá mức không xảy ra nếu không có cơ chế từ ngoài tham gia. (Bảng 1)

1. Bù trừ cho các rối loạn ban đầu do chuyển hóa là thay đổi hô hấp (thay đổi  $\text{PaCO}_2$ )
2. Bù trừ rối loạn ban đầu do hô hấp là thay đổi chuyển hóa (thay đổi  $\text{HCO}_3$ )

## **C- Các rối loạn chuyển hóa**

### **1. Đặc điểm**

- a. Có sự thay đổi  $\text{HCO}_3$
- b. pH và  $\text{PaCO}_2$  thay đổi cùng chiều .
- c. Trong kiềm chuyển hóa, pH tăng
- d. Trong toan chuyển hóa, pH giảm. Lỗ hổng anion (anion gap) có thể bình thường hay tăng tùy theo nguyên nhân gây rối loạn.

### **2. Các rối loạn hô hấp kèm theo.**

- a. Trong toan chuyển hóa,  $\text{PaCO}_2$  dự đoán =  $1,5 \times \text{HCO}_3 + (8 \pm 2)$
- b. Trong kiềm chuyển hóa,  $\text{PaCO}_2$  dự đoán =  $0,7 \times \text{HCO}_3 + (20 \pm 1,5)$
- c. Nếu  $\text{PaCO}_2$  lớn hơn dự đoán, có thể có kèm toan hô hấp nguyên phát .
- d. Nếu  $\text{PaCO}_2$  thấp hơn dự đoán, có thể có kèm kiềm hô hấp nguyên phát .

## **D- Rối loạn hô hấp**

### **1. Đặc điểm**

- a. Có sự thay đổi  $\text{PaCO}_2$
- b. pH và  $\text{PaCO}_2$  thay đổi ngược chiều
- c. Trong toan hô hấp,  $\text{pH} < 7,40$  và  $\text{PaCO}_2 > 40$  mm Hg
  - Trong toan hô hấp cấp chưa bù , pH thay đổi 0,008 U cho mỗi 1 mmHg  $\text{PaCO}_2$  thay đổi
  - Trong toan hô hấp mãn bù trừ, pH thay đổi 0,003 U cho mỗi 1 mmHg  $\text{PaCO}_2$  thay đổi.
- d. Trong kiềm hô hấp,  $\text{pH} > 7,45$  và  $\text{PaCO}_2 < 40$ 
  - Trong kiềm hô hấp cấp chưa bù, pH thay đổi 0,008 U cho mỗi 1 mmHg  $\text{PaCO}_2$  thay đổi.
  - Trong kiềm hô hấp mãn bù trừ, pH thay đổi 0,017 U cho mỗi 1 mmHg  $\text{PaCO}_2$ .

### **2. Các rối loạn chuyển hóa kèm theo**

- a. Nếu pH thay đổi thấp hơn mức tính toán là có kèm rối loạn toan chuyển hóa nguyên phát.
- b. Nếu pH thay đổi lớn hơn số tính toán là kèm kiềm chuyển hóa nguyên phát

## E- Các rối loạn hỗn hợp

Nếu pH máu bình thường mà  $\text{HCO}_3^-$  và/hoặc  $\text{PaCO}_2$  bất thường là dấu hiệu có rối loạn hỗn hợp.

**Bảng 1 :** Sự bù trừ dự kiến trong rối loạn kiềm toan đơn thuần

| Rối loạn ban đầu | Thay đổi ban đầu            | Đáp ứng bù trừ              | Bù trừ dự kiến                                  |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|
| Toan chuyển hóa  | $\downarrow \text{HCO}_3^-$ | $\downarrow \text{PCO}_2$   | $\text{PCO}_2 = 1,5[\text{HCO}_3^-] + 8 \pm 2$  |
| Kiềm chuyển hóa  | $\uparrow \text{HCO}_3^-$   | $\uparrow \text{PCO}_2$     | $\text{PCO}_2 = 7[\text{HCO}_3^-] + 20 \pm 1,5$ |
| Toan hô hấp      | $\uparrow \text{PCO}_2$     | $\uparrow \text{HCO}_3^-$   | $\Delta\text{pH} = 0,008(\text{PCO}_2 - 40)$    |
| Cấp              |                             |                             | $\Delta\text{pH} = 0,003(\text{PCO}_2 - 40)$    |
| Mãn              |                             |                             |   |
| Kiềm hô hấp      | $\downarrow \text{PCO}_2$   | $\downarrow \text{HCO}_3^-$ | $\Delta\text{pH} = 0,008(40 - \text{PCO}_2)$    |
| Cấp              |                             |                             | $\Delta\text{pH} = 0,017(40 - \text{PCO}_2)$    |
| Mãn              |                             |                             |   |

## III- TOAN HÔ HẤP ( $\text{pH} < 7,35$ và $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ )

Toan hô hấp do tăng  $\text{PaCO}_2$  thứ phát do thông khí kém.

### 1. Cơ chế :

$\text{PCO}_2$  tăng làm tăng  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , gây giảm tỉ lệ và giảm pH.

### 2. Bù trừ cấp

Hệ thống đệm nội tế bào làm tăng  $\text{HCO}_3^-$  (1 mEq/L cho mỗi 10 mm Hg  $\text{CO}_2$  tăng thêm). Nếu  $\text{HCO}_3^-$  tăng trên 30 mEq/l gợi ý có kiềm chuyển hóa.

### 3. Bù trừ mãn

Trong vòng 2-3 ngày kể , các muối acid được thải qua thận bằng cách trao đổi bicarbonate, nên làm tăng tỉ lệ và làm tăng pH. Quá trình này làm tăng 3-4 mEq/l  $\text{HCO}_3^-$  cho mỗi 10 mmHg  $\text{CO}_2$  tăng thêm.

**4. Bệnh cảnh lâm sàng** thường là biểu hiện của thiếu oxy máu và các bệnh chính , nhưng tăng  $\text{CO}_2$  đơn thuần cũng gây hôn mê , tăng áp lực nội sọ và tăng tính kích thích tim mạch do tăng tiết catécholamine (nhịp tim nhanh, dẫn mạch, loạn nhịp thất)

### 5. Nguyên nhân

- Do tăng  $\text{CO}_2$  trong khí hít vào (ô nhiễm khí quyển hay vôi soda bị bão hòa khi gây mê thế kín hay hư van thở ra)
- Do giảm thông khí phế nang

- Tắc nghẽn đường hô hấp trên (hầu, thanh quản) và dưới (khí quản, phế quản)
  - Rối loạn trao đổi khí qua màng do bệnh phế quản - phổi : hội chứng tắc nghẽn (syndrome obstructif) hay hội chứng hẹp (syndrome restrictif).
  - Rối loạn bơm hô hấp : màng sườn di động, vẹo cột sống, chèn ép cơ hoành, tràn khí màng phổi.
  - Úc chế trung khu hô hấp trung ương (ngộ độc barbituric, hôn mê) hay liệt hô hấp ngoại vi (sốt bại liệt, hội chứng Guillain Barré)
- Tăng tạo CO<sub>2</sub>
- Tăng chuyển hóa, dinh dưỡng quá mức.
  - Nhiễm trùng
  - Sốt
  - Đa chấn thương
  - Tăng thân nhiệt ác tính

## 6. Điều trị :

Điều trị toàn hô hấp bao gồm loại bỏ nguyên nhân gây bệnh (thuốc phiện, thuốc dẫn cơ) và cải thiện thông khí phế nang, cung cấp oxy và cho thở máy nếu cần . Việc quyết định đặt nội khí quản khẩn cấp cho bệnh nhân dựa vào khám lâm sàng, và không được chờ các kết quả thử khí máu. Thời gian chờ đợi các kết quả khí máu trong khi bệnh nhân khó thở, ngạt, có triệu chứng tăng công hô hấp (thí dụ, dùng cơ hô hấp phụ, thở giạt cơ hoành, co kéo cơ liên sườn) chỉ làm nặng thêm tình trạng bệnh .

## IV- KIỂM HÔ HẤP (pH > 7,45 và PaCO<sub>2</sub> < 35 mmHg)

Kiểm hô hấp xảy ra do giảm CO<sub>2</sub> do tăng thông khí phế nang cấp hay mãn tính. Thông thường giảm CO<sub>2</sub> là biểu hiện của mất kiểm soát thông khí (ở bệnh nhân không thở máy).

**1. Bệnh cảnh lâm sàng** của kiểm máu hô hấp là của bệnh chính. Kiểm hô hấp cấp gây co mạch máu não và giảm lưu lượng máu não gây choáng váng, lảo lộn và hôn mê. Tê quanh miệng, tăng phản xạ và tetany thường gặp. Biểu hiện tim mạch có nhịp tim nhanh và loạn nhịp thất.

### 2. Nguyên nhân

- Tăng thông khí phế nang do hysteric
- Đau, lo âu .
- Rối loạn thần kinh trong chấn thương sọ não, viêm não, u não, tai biến mạch máu não.
- Bệnh hô hấp : viêm phổi, thuyên tắc phổi, suy hô hấp cấp, cao độ
- Sốc : sốc tim, sốc nhiễm trùng, giảm thể tích tuần hoàn
- ngộ độc aspirine
- Hôn mê gan

- Thở máy điều chỉnh sai (trong lúc gây mê)
- Thiếu oxy máu gây tăng thông khí phế nang bù trừ

**3. Điều trị** kiểm hô hấp bằng cách điều trị nguyên nhân . Trấn an bệnh nhân, cho tự thở lại khí CO<sub>2</sub> (thở trong túi giấy), cho an thần nếu cần, và thở máy.

## V- TOAN CHUYỂN HÓA (pH <7,35 và bicarbonate < 21 mEq/l)

### A- Nguyên nhân

Để xác định nguyên nhân toan chuyển hóa cần xác định *lỗ hổng anion* , là hiệu số giữa cation và anion trong huyết thanh :

$$\text{Lỗ hổng anion} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) = \text{bình thường } 12 \text{ mmol/l.}$$

Bình thường, lượng anion và cation trong máu bằng nhau và có lỗ hổng anion vì một số phần tử mang điện âm như proteine, phosphate, lactate, các acide hữu cơ. Nếu albumine máu giảm 50% sẽ giảm lỗ hổng anion 5-6 mEq/L.

Trên lâm sàng, toan chuyển hóa chia ra hai loại theo lỗ hổng anion bình thường hay tăng.

#### 1. Toan chuyển hóa với lỗ hổng anion tăng :

- Tăng tạo acide :
  - Nhiễm toan ketone do tiểu đường
  - Toan do acide lactique loại A ( thiếu oxy mô, sốc), hay loại B (dùng thuốc tiểu đường biguanide)
  - Nhịn đói
- Acide ngoại sinh : salicylate, methanol, ethylene glycol
- Giảm thải acide : suy thận

#### 2. Lỗ hổng anion bình thường

- Mất bicarbonate :
  - Ngoài thận : tiêu chảy, dẫn lưu mật, dò ruột, dò tụy, nối niệu quản vào ruột già
  - tại thận : toan ống thận , dùng acetazolamide (Diamox)
- Thêm acide (kèm chloride) : HCl, NH<sub>4</sub>Cl, arginine hay lysine

### B- Ảnh hưởng sinh lý của toan chuyển hóa

Toan chuyển hóa gây rối loạn sinh lý như giảm cung lượng tim, tăng áp lực động mạch phổi, loạn nhịp tim, thở nhanh kiểu Kussmaul, tăng kali , mức độ nặng tùy theo mức độ nhiễm toan).

### C- Điều trị

Điều trị ban đầu là tìm và điều trị nguyên nhân gây toan chuyển hóa.

Nếu toan máu đe dọa sinh mạng (pH < 7,2 và HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> < 15 mmol/l), điều chỉnh một nửa lượng kiềm thiếu bằng bicarbonate. Nếu dùng quá nhiều bicarbonate sẽ gây tình trạng điều chỉnh nhanh pH máu với nguy cơ bị tetany và co giật, về lâu dài bị quá tải thể tích và tăng natri máu. Lượng bicarbonate cần bù tính theo công thức :

$$\text{HCO}_3 \text{ cần bù (mmol)} = 0,4 \times \text{cân nặng (kg)} \times (25 - \text{HCO}_3 \text{ đo})$$

Sau khi cho bicarbonate 5 phút phải đo lại bicarbonate máu và pH. Dùng bicarbonate đẳng trương (1,4%, 163 mmol/l) hay ưu trương (8,4%, 1000 mmol/l). Nên truyền chậm bicarbonate ưu trương để hạn chế tối đa phản ứng bất lợi.

Khi dùng bicarbonate trong bệnh cảnh toan chuyển hóa, cần biết rằng phản ứng đệm tạo ra nhiều CO<sub>2</sub>. Điều này có thể gây toan hô hấp nặng, đặc biệt là ở bệnh nhân suy hô hấp nặng hay mất bù. Điều quan trọng là cần phân biệt toan máu kết hợp với thiếu oxy (td, ngừng tim, sốc nhiễm trùng) và toan máu không do thiếu oxy mô. Điều trị bằng bicarbonate có thể làm nặng thêm toan máu nếu có thiếu oxy mô. Thí dụ, bệnh nhân bị toan do acide lactique, bicarbonate làm tăng PCO<sub>2</sub> trong máu tĩnh mạch, CO<sub>2</sub> đi nhanh qua màng tế bào gây toan nội tế bào, đặc biệt là tế bào tim và gan. Theo lý thuyết, tình trạng này gây giảm co bóp cơ tim và giảm cung lượng tim, giảm thải lactate tại gan và càng làm nặng thêm toan máu do acide lactique. Tuy nhiên, nếu toan máu không kèm theo thiếu oxy mô (như toan do tăng urê máu) dùng bicarbonate rất tốt để tăng pH máu.

Điều trị triệu chứng bằng lọc thận khi suy thận cấp hay mãn, suy tim nặng và điều trị bằng bicarbonate thất bại.

## **VI- KIỂM CHUYỂN HÓA (pH >7,45 và bicarbonate > 27 mmol/l)**

Kiểm chuyển hóa khi tăng [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] máu, tăng pH và tăng PaCO<sub>2</sub>. Giảm thông khí phế nang bù trừ bị giới hạn và không hiệu quả.

### **A- Nguyên nhân**

Để chẩn đoán và điều trị, cần phân biệt hai loại kiềm chuyển hóa đáp ứng với chlore hay không đáp ứng với chlore theo [Cl<sup>-</sup>] nước tiểu.

**1. Kiềm chuyển hóa đáp ứng với chlore (Cl<sup>-</sup> nước tiểu < 10-20 mmol/l)** xảy ra trong các bệnh lý gây mất chlore như

- Ói, hút dịch dạ dày (cũng gây mất acid)
- Tiêu chảy, thuốc lợi tiểu

Các bệnh lý này làm giảm chlore máu và giảm thể tích ngoại bào gây tăng tiết aldosterone, gây tái hấp thu Na và thải H<sup>+</sup> và K qua ống thận xa, tăng tạo HCO<sub>3</sub>. Hậu quả gây kiềm nước tiểu, chủ yếu chứa HCO<sub>3</sub>, không có chlore (nên Cl nước tiểu < 10 mEq/L). Khi dùng thuốc lợi tiểu, chlore nước tiểu có thể bình thường hay tăng. Kết quả là giảm thể tích ngoại bào, giảm kali máu, giảm chlore máu.

**2. Kiềm chuyển hóa không đáp ứng với chlore (Cl<sup>-</sup> nước tiểu > 10-20 mmol/l)** thường kết hợp với thể tích tuần hoàn bình thường hay tăng và tăng huyết áp do thiếu kali nặng hay bệnh gây tăng aldosterone như :

- Bệnh tăng aldosterone máu nguyên phát hay thứ phát

- Hội chứng Cushing

Do tình trạng dư aldosterone không kèm với hạ thể tích tuần hoàn nên chlore nước tiểu bình thường hay tăng ( $> 10$  mEq/L).

### **3. Ảnh hưởng sinh lý của kiềm chuyển hóa :**

- Gây di chuyển kali từ máu vào tế bào gây hạ kali máu , nguy cơ loạn nhịp tim.

- Giảm calci máu.

- Giảm thông khí phế nang bù trừ ( làm nặng thêm bệnh phổi tắc nghẽn, hay dùng morphine) gây thiếu oxy máu

- Đường biểu diễn phân ly Hb-O<sub>2</sub> lệch trái (gây giảm cung cấp oxy cho mô)

- Co thắt tiểu động mạch gây giảm lưu lượng máu não và động mạch vành.

Khi gây mê bệnh nhân kiềm chuyển hóa phải lưu ý nguy cơ giảm thể tích máu và hạ kali máu.

### **4. Điều trị :**

- Điều trị nguyên nhân gây kiềm chuyển hóa.

- Điều chỉnh hạ thể tích máu và giảm kali máu : trong kiềm chuyển hóa đáp ứng với chlore, truyền NaCl 0,9% để tăng thể tích tuần hoàn, tăng thải bicarbonate. Nếu cần cho kali, dùng KCl.

- Ở bệnh nhân có chống chỉ định bù thể tích, dùng lợi tiểu acetazolamide (Diamox) 250-500 mg TM mỗi 6 giờ gây thải bicarbonate qua thận và cải thiện pH.

- Khi hút dạ dày kéo dài, dùng thuốc kháng thụ thể H<sub>2</sub> để giảm tạo acid dạ dày.

- Kiềm máu nặng kèm giảm thông khí phế nang có thể gây co giật hay ức chế hệ thần kinh. Nếu kiềm chuyển hóa đe dọa mạng sống, và cần được điều chỉnh nhanh, truyền ion hydrogen ở dạng acide HCl loãng qua tĩnh mạch trung ương (0,1 HCl trong glucose 5% , vận tốc truyền không quá 0,2 mmol/kg/giờ) . Hay ammonium chloride 2,14% 10-20 ml/giờ , arginine monohydrochloride 10% 10-20 ml/giờ.

- BN bị kiềm chuyển hóa không đáp ứng với chlore, điều trị bằng cách bù kali hay thuốc kháng aldosterone (thí dụ, aldactone).

### **Tài liệu tham khảo**

1. Acid-base disorder. Trong : Emergency medicine. Tintinalli, Kelen, Stapczynski. McGraw-Hill, 2000 : 128-139.

3. Acide-Base, Fluides and Electrolytes . Trong: Handbook of clinical Anesthesia. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. 4th edition, Philadelphia William, 2001: 65-72.



4. Fluid, Electrolytes and acid-base balance . Trong : Textbook of Anesthesia.  
Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. 4th edition, Churchill Livingstone,  
2001: 497-500.