

بررسی ارتباط بین سطح سرمی C-Reactive Protein (CRP) با اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن

چکیده

زمینه و هدف: یکی از مشکلات عمده بیماران تحت همودیالیز مزمن، اختلالات خواب می‌باشد. در مطالعات پژوهشگران طی سالهای اخیر، ارتباط بین اختلالات خواب در این بیماران با افزایش سن، جنسیت مؤنث، شیفت صبح همودیالیز و افزایش طول مدت از شروع همودیالیز به اثبات رسیده است. همچنین اختلالات خواب در این بیماران با تشدید بیماری‌های قلبی - عروقی و احتمال عفونت همراه بوده است. از طرفی پروسه‌های التهابی نقش مهمی در عوارض حاصل از بیماری کلیوی در بیماران تحت همودیالیز مزمن ایفا می‌کنند و یکی از شاخصه‌های آنها، افزایش پروتئین‌های فاز حاد و از آن جمله CRP (C-Reactive protein) می‌باشد که با تشدید آترواسکلروز، سوء تغذیه وابسته به پروتئین و مشکلات قلبی - عروقی همراه می‌باشد. هدف از این طرح تحقیقاتی، بررسی ارتباط بین سطح سرمی CRP و اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن می‌باشد که در این رابطه تاکنون مطالعه‌ای در داخل و یا خارج ایران انجام نشده است.

روش بررسی: این مطالعه مقطعی - تحلیلی (Analytical cross-sectional) بر روی ۱۵۸ بیمار تحت همودیالیز مزمن تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی ایران که حداقل ۶ ماه از شروع همودیالیزشان می‌گذشت و هفته‌ای ۳ بار و هر بار بین ۳/۵ تا ۴ ساعت همودیالیز می‌شدند، انجام گرفت. از این بیماران طبق پرسشنامه معتبر (Modified post sleep inventory) PSI سؤالاتی در زمینه اختلالات خواب به ۳ فرم اختلال خواب در شروع به خواب رفتن، حین خوابیدن و موقع بیدار شدن از خواب، پرسیده شد و شدت این اختلالات نمره‌دهی گردید و همزمان از خون محیطی آنان جهت نمونه کمی CRP نمونه‌گیری گردید. اطلاعات بدست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: این مطالعه نشان داد که ارتباط آماری معنی‌داری بین سطح سرمی CRP و اختلالات خواب به طور کلی برقرار است ($P=0/016$ و $F_3=0/191$) که با تفکیک جنسی در زنان، این ارتباط نسبت به مردان چشمگیرتر بود. همچنین سطح سرمی CRP در افرادی که مدت بیش از ۴۸ ماه از همودیالیزشان می‌گذشت با اختلالات خواب ارتباط مستقیم داشت ($P=0/001$) و با فرم اختلال خواب در حین خوابیدن (PSI_2) این بیماران نیز، رابطه معنی‌داری برقرار کرد ($P=0/002$) و $F_3=0/364$ ، در حالی که رده‌های سنی بیماران و فرمهای دیگر اختلالات خواب، ارتباط آماری معنی‌داری با CRP نداشتند. $F_3=0/249$ ، نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد با توجه به نتایج بدست آمده، پیشنهاد جهت معطوف کردن توجه پژوهشگران به امر درمان ضدالتهابی جهت مشکل اختلال خواب بیماران تحت همودیالیز مزمن، امری معقول و منطقی باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱- همودیالیز ۲- اختلالات خواب ۳- C-Reactive Protein

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۲۳، تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۰/۲

- I) استادیار و فوق تخصص بیماری‌های کلیه، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.
- II) دستیار بیماری‌های داخلی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤل).
- III) استادیار و فوق تخصص بیماری‌های کلیه، بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد، میدان ونک، خیابان شهید والی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.
- IV) دانشجوی رشته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

مقدمه

امروزه بیش از یک میلیون بیمار مبتلا به بیماری کلیوی مرحله انتهای (End stage renal disease=ESRD) تحت همودیالیز مزمن وجود دارد.^(۱) در ایالات متحده آمریکا تقریباً معادل ۳۲۰۰۰۰ بیمار مبتلا به ESRD وجود دارد که ۷۲٪ از این بیماران تحت همودیالیز مزمن قرار دارند.^(۲) علی رغم آن که تعداد بیماران کلیوی دریافت کننده همودیالیز در سالهای گذشته مرتباً رو به افزایش بوده است، ولی کیفیت زندگی پایین‌تر از حد نرمال در بیماران تحت همودیالیز مزمن مشکل مهمی در این افراد می‌باشد.^(۳ و ۴) به نظر می‌رسد عوامل متعددی در کاهش کیفیت زندگی این بیماران نقش دارند که از آن جمله می‌توان به استرس^(۵-۷)، افسردگی و اضطراب^(۸)، کم خونی^(۹-۱۱)، بستری شدن^(۱۲ و ۱۳) و عدم فعالیت شغلی^(۹) اشاره کرد. از سوی دیگر به نظر می‌رسد اختلالات خواب (Sleep disorders) نیز در این بیماران بسیار شایع باشد که آن نیز می‌تواند کیفیت زندگی را تحت تأثیر قرار دهد.^(۱۴-۱۵)

از آنجایی که در مطالعات متفاوت، اثر سوء اختلالات خواب بر شرایط سلامت عمومی^(۱۶)، احساس رضایت از زندگی^(۱۷)، اخلاق^(۱۸) و کیفیت انجام وظایف و کار فرد^(۱۹) به اثبات رسیده است و نیز با توجه به شیوع بالای اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن، توجهات بسیاری به سمت بررسی اختلالات خواب، علل و فاکتورهای مرتبط با آن در طی ۱۰ سال گذشته معطوف شده است.^(۲۰) پژوهش‌های اولیه در این زمینه نشان می‌دهند که در حدود ۸۰-۳۰٪ از این بیماران، از مشکلات گوناگون مربوط به خواب همچون بی‌خوابی (Insomnia)، سندرم پای بی‌قرار (Restless =RLS)، تکانه‌های پرودیگ اندام در خواب (leg syndrome)، تکانه‌های پرودیگ اندام در خواب (Periodic limb movements in sleep=PLMS) و سندرم آپنه در حین خواب (Sleep apnea syndrome=SAS) رنج می‌برند.^(۲۱)

در مطالعات انجام گرفته توسط پژوهشگران که به بررسی عوامل موثر بر بروز اختلالات خواب می‌پردازد، مشخص شده است که اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز

مزمن با افزایش سن، جنسیت مؤنث، شیفت صبح همودیالیز و طول مدت شروع همودیالیز مرتبط می‌باشد.^(۲۲ و ۲۳) همچنین اختلالات خواب با تشدید بیماری‌های قلبی - عروقی و شانس عفونت در این بیماران همراه است و جهت رفع این مشکل، بیماران معمولاً به داروهای خواب‌آور، روی می‌آورند که بعضاً باعث تشدید اختلالات خواب آنها می‌شود.^(۲۴) حتی برخی از مطالعات اخیر بیان کننده وجود یک ارتباط بالقوه میان فقدان خواب، کیفیت نامناسب و اختلالات خواب با افزایش مورتالیتهی در این بیماران بوده و نشان می‌دهد که PLMS و RLS به عنوان فاکتورهای مستقلی جهت پیشگویی مورتالیتهی در بیماران کلیوی مطرح می‌باشند.^(۲۴ و ۲۵) از این رو به نظر می‌رسد تلاش جهت یافتن فاکتورها و عوامل موثر و مرتبط با اختلالات خواب در بیماران همودیالیزی، می‌تواند فواید و نتایج سودمندی به همراه داشته باشد.

از طرفی پروسه‌های التهابی نقش مهمی در بروز علائم و نشانه‌ها در بیماران همودیالیزی ایفا می‌کنند. در این بیماران، مکانیسم‌های طبیعی هموستاتیک بدن جهت رسیدن به سطح جدیدی از فعل و انفعالات متابولیک که خاص بیماران همودیالیزی می‌باشد، تغییر می‌یابد و این تغییرات با ایجاد یکسری عوامل از جمله تولید پروتئین‌های فاز حاد و مهم‌ترین آنها CRP (C-Reactive Protein) همراه می‌باشند. این عوامل در تشدید آترواسکلروز، سوء تغذیه وابسته به پروتئین و مشکلات قلبی - عروقی در این بیماران نقش کلیدی را ایفا می‌کنند و البته در حال حاضر یکسری درمان‌های ضدالتهابی جهت کنترل این پروسه‌ها در دست تحقیق و پژوهش است.^(۲۶-۲۷)

بنابراین از آنجایی که تاکنون پژوهشی در زمینه بررسی ارتباط بین سطح سرمی CRP با اختلالات خواب در این بیماران انجام نشده است، این طرح تحقیقاتی با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی CRP با اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن به انجام رسید تا در صورت یافتن چنین ارتباطی، زمینه‌ساز تحقیقات گسترده‌تری در جهت

علتیابی دقیق‌تر و در نتیجه درمانی مؤثرتر برای این بیماران باشد.

روش بررسی

این مطالعه به روش مقطعی - تحلیلی (Analytical cross-sectional)، در پاییز سال ۱۳۸۴ بر روی ۱۵۸ بیمار انجام گرفت. محیط پژوهش شامل بخشهای همودیالیز مراکز تابعه دانشگاه علوم پزشکی ایران (بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد و بیمارستان شهدای هفت‌تیر) بوده است.

در این مطالعه به روش سرشماری (Census) کلیه بیمارانی که واجد شرایط تحقیق (نداشتن مشکل طبی التهابی یا عفونی حاد، عدم مصرف داروهای موثر بر سطح CRP و انجام همودیالیز به مدت حداقل ۶ ماه) بودند، در ۳ مرکز فوق‌الذکر مورد مطالعه قرار گرفتند. لازم به ذکر است که عدم وجود بیماری‌های عفونی و التهابی حاد با توجه به علائم آن از قبیل داشتن تب، علائم عفونت ادراری، علائم عفونت محل کاتتر، علائم عفونت گوارشی و ... مورد بررسی قرار می‌گرفتند.

همچنین از تعداد ۱۶۱ بیمار همودیالیزی واجد شرایط، ۳ نفر نیز به دلیل مصرف مداوم داروهای خواب‌آور از مطالعه حذف شدند. نهایتاً در این مطالعه تعداد ۱۵۸ بیمار (۸۳ مرد و ۷۵ زن) که حداقل ۶ ماه از مدت شروع همودیالیزشان گذشته بود، مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران هفته‌ای ۳ بار و هر بار ۴-۳/۵ ساعت به صورت روتین تحت همودیالیز قرار می‌گرفتند. در ضمن هیچ کدام از بیماران فوق در زمان مطالعه، به بیماری حاد التهابی و عفونی مبتلا نبودند.

قبل از شروع همودیالیز، از این بیماران ۵ سی‌سی خون از ورید محیطی اندام فوقانی گرفته می‌شد و ظرف کمتر از ۱ ساعت به آزمایشگاه انتقال می‌یافت و بعد از سانتریفوژ و جدا کردن، جزء سرمی جهت تست کمی CRP به روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)، مورد آزمایش قرار می‌گرفت. (۳۶)

در حین دیالیز، برای بیماران پرسشنامه‌ای در ارتباط با اختلالات خواب مطابق با مدل معتبر (۳۲)

PSI (Modified post sleep inventory) تکمیل می‌شد. در این پرسشنامه، پرسش‌هایی در مورد اختلالات خواب به ۳ فرم اختلال در شروع به خواب رفتن (PSI₁)، در حین خواب (PSI₂) و هنگام بیدار شدن از خواب (PSI₃) به تفکیک بیان شده است که جهت هر فرم اختلال خواب، ۴ پرسش و برای هر پرسش، جهت کمی کردن اطلاعات، نمره‌ای بین صفر تا ۱۰، بسته به شدت مشکل بیمار در طول هفته، در نظر گرفته می‌شد که توسط پرسشگر واحد از بیمار پرسیده می‌شد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱ - پرسشنامه بین‌المللی Modified post sleep inventory

مشکل خواب بیمار به تفکیک

الف: موقع شروع خواب (PSI₁)

- ۱- سرعت به خواب رفتن
- ۲- احساس آرامش هنگام ورود به بستر
- ۳- احساس خواب آلودگی هنگام ورود به بستر
- ۴- احساس خستگی مفرط هنگام ورود به بستر

ب: در حین خواب (PSI₂)

- ۱- بیدار شدن مکرر در حین خواب
- ۲- حرکت در بستر در حین خواب
- ۳- سرعت به خواب رفتن بعد از بیدار شدن از خواب
- ۴- احساس کافی بودن مدت خواب

ج: موقع بیدار شدن از خواب (PSI₃)

- ۱- بیدار شدن سر وقت مقرر
- ۲- احساس خستگی موقع بیدار شدن
- ۳- احساس خواب‌آلودگی شدید هنگام بیدار شدن
- ۴- احساس کوفتگی بدن هنگام بیدار شدن از خواب

معدل کلی این ۴ پرسش در هر فرم اختلال خواب، عدد PSI₁، PSI₂ و PSI₃ را مشخص نموده و معدل این ۳ عدد، PSI میانگین (PSI_{mean}) را مشخص می‌کرد.

در پایان، اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار آماری SPSS (version 13) مورد آنالیز قرار گرفتند. برای این منظور در آنالیز توصیفی، از شاخص‌های مرکزی (درصد فراوانی، میانگین و ...) و شاخص‌های پراکنندگی (SEM و ...) استفاده شد. ضمن آن که در آنالیز تحلیلی نیز از آزمون‌های

در بررسی نتایج آزمایشگاهی در مورد سطح سرمی CRP، میانگین کمی سطح سرمی آن در بیماران تحت همودیالیز مزمن مورد مطالعه در این پژوهش، ۱۲/۱۴ میلی‌گرم در لیتر ($SEM=1/53$) بدست آمد که نتایج آزمون آماری One Sample T Test حاکی از وجود اختلاف آماری معنی‌دار بین سطح سرمی CRP در بیماران تحت همودیالیز مزمن با سطح سرمی آن در جمعیت نرمال^(۳۶) ($4/08$ میلی‌گرم در لیتر) می‌باشد.

بررسی نتایج توصیفی سوالات و پرسشنامه‌های استاندارد مربوط به اختلالات خواب^(۳۲) (PSI Modified post sleep inventory)، نشان می‌دهد که میانگین نمره کمی اختلال شروع به خواب رفتن (PSI_1)، $3/81$ ($SEM=0/27$)، اختلال در حین خواب (PSI_2)، $2/93$ ($SEM=0/23$) و اختلال هنگام بیدار شدن از خواب (PSI_3) در بیماران تحت همودیالیز مزمن، $2/02$ ($SEM=0/16$) بود که به این ترتیب میانگین کلی اختلالات خواب (PSI_{mean})، $2/95$ ($SEM=0/17$) محاسبه شد. ضمن آن که ۴۷ نفر ($29/7\%$)، از داروهای خواب‌آور (به طور نامنظم) استفاده می‌کردند، در حالی که ۱۱۱ نفر ($70/3\%$) داروی خواب‌آور مصرف نمی‌کردند.

میانگین کمی انواع اختلالات خواب به تفکیک جنسیت بیماران نیز در جدول شماره ۳ ذکر شده است و همان گونه که مشاهده می‌شود، این اختلاف تنها در مورد اختلال هنگام بیدار شدن از خواب (PSI_3) در دو جنس از نظر آماری معنی‌دار است ($P=0/044$)؛ به این مفهوم که اختلال هنگام بیدار شدن از خواب (PSI_3) در زنان، از مردان به طور معنی‌داری شدیدتر است.

One Sample T Test، Mann-Whitney U، Kruskal Wallis و Correlation استفاده شد و ضریب همبستگی اسپیرمن ($r_{spearman}$) در موارد لزوم محاسبه شد. سطح معنی‌داری برابر ۹۵٪ در نظر گرفته شد. ضمناً افراد از اینکه مورد مطالعه قرار می‌گرفتند، آگاه بودند و اطلاعات مربوط به هر بیمار با رعایت امانت و صداقت کامل، ثبت و مورد ارزشیابی قرار می‌گرفت.

یافته‌ها

از ۱۵۸ بیمار مورد مطالعه، ۱۱۳ نفر ($71/5\%$) در بیمارستان شهید هاشمی نژاد، ۴۰ نفر ($25/3\%$) در بیمارستان شهدای هفتم‌تیر و ۵ نفر ($3/2\%$) در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) تحت همودیالیز قرار می‌گرفتند. از کل افراد مورد مطالعه، ۸۳ نفر ($52/5\%$)، مرد و ۷۵ نفر ($47/5\%$)، زن بودند.

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه نیز ۵۲/۰۱ سال ($SD=16/64$) بود، به طوری که ۴۶ نفر ($29/1\%$)، در رده سنی ۳۹-۶۴ سال، ۷۱ نفر ($44/9\%$)، در رده سنی ۶۵-۷۹ سال و ۴۱ نفر ($25/9\%$) هم در رده سنی بالای ۶۵ سال قرار داشتند. همچنین میانگین وزن افراد ۵۸/۲۰ کیلوگرم ($SD=13/46$) بود. ضمن آن که میانگین مدت زمانی که از شروع همودیالیز بیماران می‌گذشت، ۷۲/۷۵ ماه ($SEM=5/53$) گزارش شد، به گونه‌ای که ۷۹ نفر (50%) کمتر از ۴۸ ماه و ۷۹ نفر (50%) هم بیش‌تر از ۴۸ ماه از شروع همودیالیزشان می‌گذشت. ضمناً ۸۸ نفر ($55/7\%$) در شیفت صبح و ۷۰ نفر ($44/3\%$) هم در شیفت عصر تحت همودیالیز قرار می‌گرفتند. فراوانی و میانگین متغیرهای دموگرافیک به تفکیک جنسیت بیماران در جدول شماره ۲ آورده شده است.

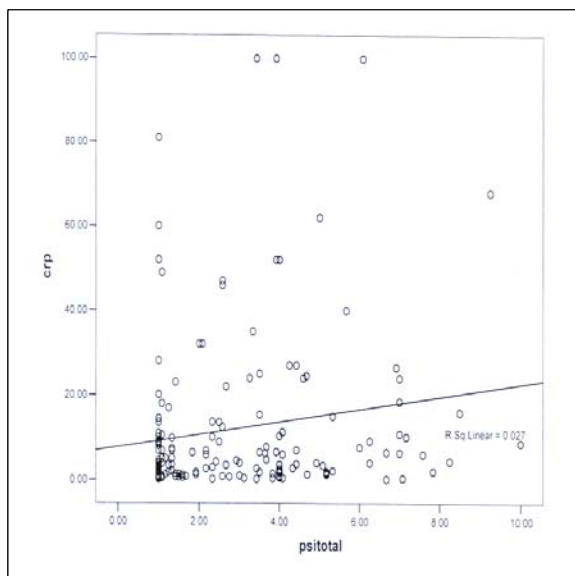
جدول شماره ۲- فراوانی و میانگین متغیرهای دموگرافیک به تفکیک جنسیت

جنسیت	سن (سال)	وزن (kg)	مدت زمان همودیالیز (ماه)	مصرف داروی خواب‌آور	CRP (mg/l)
مرد	۵۱/۳۲	۶۱/۹۴	۷۰/۵۹	مثبت: ۲۰ ($24/1\%$) منفی: ۶۳ ($75/9\%$)	۱۲/۶۶ ($SEM=2/10$)
زن	۵۲/۷۶	۵۴/۱۱	۷۵/۱۳	مثبت: ۳۷ (36%) منفی: ۴۸ (64%)	۱۱/۵۶ ($SEM=2/24$)

جدول شماره ۳- میانگین نمرات انواع اختلالات خواب به تفکیک جنسیت

جنسیت	PSI ₁	PSI ₂	PSI ₃	PSI _{mean}
مرد	۳/۷۱ (SEM=۰/۳۹)	۲/۵۱ (SEM=۰/۲۸)	۱/۷۸ (SEM=۰/۲۱)	۲/۷۰ (SEM=۰/۲۲)
زن	۳/۹۳ (SEM=۰/۳۶)	۳/۴۰ (SEM=۰/۳۶)	۲/۲۹ (SEM=۰/۲۵)	۳/۲۳ (SEM=۰/۲۵)
P value	۰/۱۸۶	۰/۱۳۳	۰/۰۴۴*	۰/۰۹۹

*اختلاف آماری معنی دار



نمودار شماره ۱- پراکندگی CRP و PSI_{mean} در بیماران تحت همودیالیز مزمن (P=۰/۰۱۶)

همچنین بررسی میانگین کمی انواع اختلالات خواب به تفکیک رده‌های سنی نیز نشان می‌دهد که رده سنی بیماران با اختلال شروع به خواب رفتن یا PSI₁ (P=۰/۰۰۱)، اختلال هنگام بیدار شدن از خواب یا PSI₃ (P=۰/۰۴۵) و میانگین کلی اختلالات خواب یا PSI_{mean} (P=۰/۰۱۰) ارتباط آماری معنی‌داری دارد.

نتایج آنالیز تحلیلی داده‌ها بیانگر وجود همبستگی مستقیم آماری معنی‌دار بین سطح سرمی CRP با میانگین نمره اختلال خواب (PSI_{mean}) در بیماران تحت همودیالیز مزمن می‌باشد (P=۰/۰۱۶ و I_{spearman}=۰/۱۹۱). نمودار شماره ۱ پراکندگی این دو متغیر کمی را نشان می‌دهد که بیانگر وجود همبستگی مستقیم بین این دو می‌باشد. هر چند همبستگی به طور کلی وجود دارد، ولی در بررسی این همبستگی به تفکیک انواع فرمهای اختلال خواب، همان گونه که در جدول شماره ۴ مشاهده می‌شود، تنها در فرم اختلال در حین خواب (PSI₂) این همبستگی مستقیم از نظر آماری معنی‌دار است (P=۰/۰۰۲ و I_{spearman}=۰/۲۴۹). همچنین بررسی دقیق‌تر

جدول شماره ۴- بررسی همبستگی CRP با انواع اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن

Pvalue	ضریب همبستگی اسپیرمن (I _s)	نوع اختلال خواب
۰/۴۷۴	۰/۰۵۷	اختلال در شروع به خواب رفتن (PSI ₁)
۰/۰۰۳*	۰/۲۴۹	اختلال در حین خوابیدن (PSI ₂)
۰/۱۲۰	۰/۱۲۴	اختلال به هنگام بیدار شدن از خواب (PSI ₃)

*همبستگی معنی‌دار آماری

همبستگی بین سطح سرمی CRP با میانگین نمره اختلال خواب (PSI_{mean}) در بیماران تحت همودیالیز مزمن به تفکیک متغیرهای مورد مطالعه در این پژوهش که در جدول شماره ۵ ذکر شده است، نشان می‌دهد که این همبستگی در زنان تحت همودیالیز (P=۰/۰۰۲ و I_{spearman}=۰/۳۴۵)، در بیمارانی که برابر و یا بیش از ۴۸ ماه از شروع همودیالیزشان می‌گذرد (P=۰/۰۰۱ و I_{spearman}=۰/۳۶۴) و نیز در بیمارانی که در شیفت عصر تحت همودیالیز قرار می‌گیرند (P=۰/۲۵۵) برابر است (P=۰/۰۳۳ و I_{spearman}=۰/۳۶۴)، از نظر آماری معنی‌دار است. بنابراین دیده شد که این همبستگی، در زنانی که برابر و یا بیش از ۴۸ ماه از شروع همودیالیزشان می‌گذرد (P=۰/۰۰۲ و I_{spearman}=۰/۴۶۷) و نیز در زنانی که برابر و یا بیش از ۴۸ ماه از

بحث

آخرین مطالعات در سال ۲۰۰۶ توسط De Santo و همکارانش نشان می‌دهد که در حدود ۸۵٪ از بیماران تحت همودیالیز مزمن، از اختلالات خواب رنج می‌برند. در این مطالعه از عواملی همچون سن، شیفت صبح همودیالیز و فشارخون، به عنوان موارد مرتبط با اختلالات خواب در این بیماران نام برده شده است.^(۳۳) در مطالعه دیگری نیز در سال ۲۰۰۶ توسط Merlino و همکارانش، سن بالا، مصرف الکل و سیگار، پلی‌نوروپاتی و شیفت صبح دیالیز، به عنوان فاکتورهای خطر مستقلی جهت بروز اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن معرفی شدند.^(۳۴) در برخی مطالعات دیگر نیز جنسیت مونث، سطح هورمون PTH (Parathyroid hormone)^(۳۵)، مصرف داروهای ضد فشار خون بالا، سن شروع دیالیز^(۳۶)، سطح پایین هموگلوبین^(۳۷) و وجود اورمی^(۳۷)، به عنوان عوامل مرتبط با اختلالات خواب در این بیماران شمرده شده‌اند.

اهمیت بحث در مقوله اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن، اثر آن بر تضعیف سیستم ایمنی، تشدید عوارض قلبی - عروقی، بروز و شدت اختلالات روانی و رفتاری و ایجاد سیکل معیوب در این ارتباط می‌باشد، که با توجه به ارتباط با عوامل فوق‌الذکر، لزوم انجام مطالعات وسیع‌تر و با ابعاد گسترده، جهت شناسایی فاکتورهای خطر موثر در این زمینه را می‌رساند.^(۳۴-۳۸)

از سوی دیگر وجود پروسه‌های التهابی در بیماران تحت همودیالیز مزمن، امر شایعی می‌باشد و علل این وضعیت، افزایش وقوع عفونت‌ها، پروسه اورمیک، بالا بودن و عدم کلیرانس سیتوکین‌های پیش التهابی، افزایش مایع میان بافتی، استرس اکسیداتیو، کاهش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها، بیماری‌های همزمان ارگان‌های دیگر، فاکتورهای ژنتیک، بیماری‌های اتوایمون سیستمیک، تماس با لوله‌های رابط و غشاء صافی همودیالیز، گرافت‌های عروقی و کاتترهای موقتی همودیالیز می‌باشند. این پروسه‌های التهابی نقش مهمی در ایجاد عوارض اورمیک در این بیماران از جمله عوارض قلبی - عروقی، سوء تغذیه وابسته به پروتئین و حوادث عروقی

شروع همودیالیزشان می‌گذرد و علاوه بر آن در شیفت عصر نیز همودیالیز می‌شوند ($r_{\text{spearman}}=0/575$ و $P=0/013$)، از شدت بیشتر تری برخوردار است. ضمن آن که در زنانی که برابر و یا بیش از ۴۸ ماه از شروع همودیالیزشان می‌گذرد، چنین همبستگی مستقیمی بین سطح سرمی CRP با فرمهای اختلال شروع به خواب رفتن یا PSI_1 ($r_{\text{spearman}}=0/359$ و $P=0/020$) و اختلال در حین خواب یا PSI_2 ($r_{\text{spearman}}=0/500$ و $P=0/001$) دیده می‌شود، همچنین این همبستگی در زنانی که در شیفت عصر تحت همودیالیز قرار می‌گیرند، با فرمهای اختلال در حین خواب یا PSI_2 ($r_{\text{spearman}}=0/360$ و $P=0/036$) و اختلال هنگام بیدار شدن از خواب یا PSI_3 ($r_{\text{spearman}}=0/346$ و $P=0/045$) و در مردانی که در شیفت عصر همودیالیز می‌شوند، با فرم اختلال در حین خواب یا PSI_2 ($r_{\text{spearman}}=0/361$ و $P=0/030$) نیز دیده می‌شود. همچنین بررسی همبستگی سطح سرمی CRP با فرمهای اختلال خواب در بیمارانی که سابقه مصرف داروی خواب‌آور داشتند، نشان می‌دهد که همبستگی مستقیمی بین سطح سرمی CRP با فرم اختلال در حین خواب یا PSI_2 ($r_{\text{spearman}}=0/393$ و $P=0/006$) وجود دارد.

جدول شماره ۵- بررسی همبستگی CRP و PSI_{mean} در بیماران

تحت همودیالیز به تفکیک متغیرهای مورد مطالعه

متغیر	انواع حالات	ضریب همبستگی اسپیرمن (r_s)	P value
جنسیت	مرد	۰/۰۷۰	۰/۵۲۷
	زن	۰/۳۴۵	۰/۰۰۲*
گروه سنی (سال)	۱۵-۲۹ سال	۰/۱۹۲	۰/۲۰۲
	۳۰-۶۴ سال	۰/۱۲۴	۰/۳۰۱
مدت زمان همودیالیز (ماه)	بالای ۶۵ سال	۰/۲۴۱	۰/۱۲۹
	> ۴۸ ماه	۰/۰۰۰	۰/۹۹۹
	≤ ۴۸ ماه	۰/۳۶۴	۰/۰۰۱*
شیفت	صبح	۰/۱۴۵	۰/۱۷۷
همودیالیز	عصر	۰/۲۵۵	۰/۰۳۳*

* همبستگی معنی‌دار آماری

ارتباط بین اختلالات خواب و CRP تأثیرگذار نبود، در صورتی که در مطالعات قبلی، این ارتباط، بدون در نظر گرفتن CRP، با افزایش سن بالای ۶۵ سال در این بیماران وجود داشت^(۲۲، ۲۳، ۳۳، ۳۴) که البته با توجه به این که میانگین سنی بیماران تحت مطالعه در مطالعه حاضر زیر ۶۵ سال بود، شاید افزایش تعداد بیماران در این مطالعه و حضور بیماران بالای ۶۵ سال با تعداد بیشتر در این تحقیق، منجر به کسب نتایج مشابه تحقیقات قبلی می‌شد.

همچنین زمانی که ارتباط بین سطح سرمی CRP با اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن به تفکیک فرمهای اختلال خواب مورد مطالعه قرار گرفت، مشخص گردید، بیمارانی که مشکل بیش‌تری در فرم دوم اختلال خواب (PSI₂) یعنی بیدار شدن‌های مکرر و حرکات اندامی بیش‌تر در حین خواب داشتند و بعد از بیدار شدن‌های شبانه مدت زمان طولانی‌تری را جهت برگشت به خواب تجربه می‌کردند، به نحو معنی‌دارتری با افزایش میزان CRP مواجهه بودند. جالب توجه است که با لحاظ کردن جنسیت در این رابطه، مشخص شد که این بار نیز در زنان، هم در فرم دوم اختلالات خواب (PSI₂) و هم در فرم سوم اختلالات خواب (PSI₃) یعنی احساس خستگی و خواب‌آلودگی و کوفتگی بیش‌تر موقع بیدار شدن از خواب، این ارتباط مستقیم با افزایش CRP خود را بیش‌تر نمود می‌دهد.

در مطالعات قبلی این ارتباط بدون احتساب CRP، با فرم اول اختلالات خواب (PSI₁) یعنی مدت زمان طولانی‌تر جهت شروع به خواب رفتن و احساس خواب‌آلودگی و خستگی فیزیکی روانی کمتر در شروع به خواب، رابطه معنی‌داری داشت^(۲۲ و ۲۳) که به نظر می‌رسد با احتساب پروسه‌های التهابی، فاکتورهایی که در حفظ خواب و کیفیت بعد از خواب این بیماران مؤثرند، بیش‌تر با افزایش پروسه‌های التهابی در ارتباط هستند که نیاز به بررسی و مطالعه بیش‌تر در ارتباط با این فاکتورهای دخیل می‌باشد.

در ارتباط با شیفت‌های همودیالیز، رابطه معنی‌داری بین CRP و اختلالات خواب در زنان و مردان در شیفت عصر

مغزی ایفا می‌کنند و پیش‌آگهی بدتری را جهت این بیماران به دنبال دارند، تا جایی که مطالعاتی در زمینه یافتن عوامل ضد التهاب در جهت کاستن از حدت و شدت این عوارض، در حال انجام می‌باشند^(۲۶-۳۱)؛ از این رو بررسی ارتباط بین پروسه‌های التهابی و اختلالات خواب، به طور اعم و در بیماران تحت همودیالیز، به طور اخص دارای اهمیت می‌باشد.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۴ توسط Meirer-Ewert و همکارانش بر روی تعدادی داوطلب سالم و بدون مشکل کلیوی و در حالت القای بی‌خوابی انجام گرفت، مشخص شد که افزایش سطح IL₆ و نیز افزایش تعداد لکوسیت‌های خون محیطی، با بی‌خوابی در این افراد ارتباط دارد.^(۴۱)

بعلاوه، از دیگر شاخص‌های پروسه‌های التهابی در مطالعات دانشمندان، پروتئین‌های فاز حاد می‌باشد که از بین آنها، CRP بیش‌تر از همه مورد توجه قرار گرفته است. این پروتئین در کبد سنتز شده و به میزان کم در جریان خون وجود دارد و به دنبال تحریک حاصل از پروسه‌های التهابی و عفونی به میزان زیاد در کبد ساخته شده و به داخل خون وارد می‌گردد.^(۲۶-۳۱) از این رو مطالعه حاضر در راستای مطالعات قبلی پژوهشگران و با تأکید بیش‌تر بر ارتباط اختلالات خواب با شاخص التهابی CRP، که بیش از بقیه شاخص‌ها مورد توجه است، در بیماران تحت همودیالیز مزمن انجام شد و مشخص گردید که در کل، بین اختلالات خواب و CRP (شاخص انتخابی التهاب) رابطه معنی‌دار مستقیمی وجود دارد، یعنی در این بیماران بدون تفکیک سن و جنس و مدت زمان شروع دیالیز، هر چه شکایات مربوط به خواب آنها افزایش می‌یافت، عدد کمی CRP نیز به همان میزان، افزایش نشان می‌داد که با توجه به اینکه این مطالعه در این سطح و با این شاخص تا به حال در جهان انجام نشده است، حائز اهمیت ویژه‌ای می‌باشد. همچنین در مطالعه حاضر عواملی چون جنسیت مونث در رابطه بین اختلالات خواب و CRP مؤثر شناخته شد که در مطالعات دیگر و بدون در نظر گرفتن نقش CRP، این نتایج گزارش شده بود^(۳۳)، ولی افزایش سن بیماران تحت همودیالیز مزمن در این تحقیق بر

همچنین باید با یاری دست‌اندرکاران امور بهداشتی و درمانی، کلینیک‌های اختلالات خواب با تکیه بر اتیولوژی این اختلالات و توجه ویژه به امر مشاوره روانپزشکی و روانشناسی، در جهت تعدیل این مشکلات، تأسیس گردد.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی و معنوی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران انجام گردیده است که بدین وسیله نویسندگان مقاله، مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسؤولین آن مرکز ابراز می‌دارند.

فهرست منابع

1- Wolfe RA, Held PJ, Hulbert-Shearon TE, Agodoa LYC, Port FK. A critical examination in outcomes over the last decade. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(suppl 4): 9-15.

2- United States Renal Data System. The USRDS and its products. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(2 suppl 1): S20-37.

3- Fitzgerald JT, Schanzer A, Chin AI, McVicar JP, Perez RV, Troppmann C. Outcomes of upper arm arteriovenous fistulas for maintenance hemodialysis access. *Arch Surg* 2004; 139: 201-208.

4- Parker KP, Kutner NG, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Nocturnal sleep, daytime sleepiness, and quality of life in stable patients on hemodialysis. *BMC(Health and Quality of Life Outcomes)* 2003; 1: 68.

5- Wolcott DL, Nissenson AR. Quality of life in chronic dialysis patients: A critical comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD) and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 402-12.

6- Friedrich RM. Patient perception of distress associated with hemodialysis: A state survey. *JANNT* 1980; 7: 252-8.

7- Eichel CJ. Stress and coping in patients on CAPD compared to hemodialysis patients. *ANNA Journal* 1986; 13: 9-13.

8- Zimmermann PR, de Figueiredo CE, Fonseca NA. Depression, anxiety and adjustment in renal replacement therapy: A quality of life assessment. *Clin Nephrol* 2001; 56: 387-90.

یافت شد؛ بدین سان که در این بیماران، مشکل بیش‌تری در فرم دوم اختلال خواب(PSI₂) که در بالا ذکر شد، وجود داشت و شدت این مشکلات با افزایش سطح سرمی CRP در ارتباط بود.

در مطالعات قبلی بدون احتساب CRP و جنسیت، در شیفت صبح و در افراد مسن، اختلالات خواب با شدت بیش‌تری نمایان بود.^(۲۳)

شاید علت معنی‌دارتر بودن ارتباط سطح سرمی CRP با اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن مطالعه حاضر در شیفت عصر، نداشتن فرصت استریلیزاسیون و شستشوی کامل دستگاه همودیالیزی که جهت بیماران عصر در نظر گرفته می‌شود(به واسطه ضیق وقت) و فعال‌تر بودن پروسه‌های التهابی در بیماران این شیفت باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر لزوم توجه بیش‌تر به پروسه‌های التهابی در اتیولوژی اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن را نشان می‌دهد.

به نظر می‌رسد فاکتورهایی در ایجاد اختلالات خواب دخیل هستند که به نوعی تحریک پروسه‌های التهابی را به همراه دارند و همچنین عواملی که باعث تشدید پروسه‌های التهابی در بیماران همودیالیزی می‌گردند، به نوعی در اختلالات خواب این بیماران نیز نقش ایفا می‌کنند و اثر این دو، یک اثر متقابل و در نهایت ایجاد کننده یک حلقه معیوب پاتولوژیک می‌باشد که باید با مطالعه بیش‌تر و تجزیه و تحلیل این عوامل به طور دقیق، نقش آنها را در این حلقه مشخص کرد و نیز نقش عوامل کاهنده التهاب در زمینه اختلالات خواب بیماران تحت همودیالیز مزمن مورد مطالعه قرار گرفته، در جهت درمان و شکستن حلقه معیوب پاتولوژیک، مورد آزمایش قرار گیرد. به عبارت دیگر می‌توان این مطالعه را زمینه‌ساز مطالعات وسیع‌تر با پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی بیش‌تر جهت یافتن فاکتورهای دخیل در ارتباط با پروسه‌های التهابی و اختلالات خواب دانست.

- 9- Wolcott DL, Nissenson AR, Landsverk J. Quality of life in chronic dialysis patients. Factors unrelated to dialysis modality. *Gen Hosp Psychiatry* 1988; 10: 267-77.
- 10- Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin, Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group[see comments]. *Jama* 1990; 263: 825-30.
- 11- Evans RW. Recombinant human erythropoietin and the quality of life of end-stage renal disease patients: A comparative analysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 62-70.
- 12- Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: A meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 629-37.
- 13- Holley JL, Nespor S, Rault R. Characterizing sleep disorders in chronic hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 1991; 37: M456-7.
- 14- Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 751-6.
- 15- Eryilmaz MM, Ozdemir C, Yurtman F, Cilli A, Karaman T. Quality of sleep and quality of life in renal transplantation patients. *Transplant Proc* 2005 Jun; 37(5): 2072-6.
- 16- Briones B, Adams N, Strauss M, Rosenberg C, Whalen C, Carskadon M, et al. Relationship between sleepiness and general health status. *Sleep* 1996; 19: 583-8.
- 17- Pilcher JJ, Ginter DR, Sadowsky B. Sleep quality versus sleep quantity: relationships between sleep and measures of health, well-being and sleepiness in college students. *J Psychosom Res* 1997; 42: 583-96.
- 18- Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 1997; 20: 267.
- 19- Ulfberg J, Carter N, Talback M, Edling C. Excessive daytime sleepiness at work and subjective work performance in the general population and among heavy snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 110: 659-63.
- 20- Mucsi I, Molnar MZ, Rethelyi J, Vamos E, Csepanyi G, Tompa G, et al. Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1815-22.
- 21- Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 131-43.
- 22- Sabbatini M, Minale B. Insomnia in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 852-6.
- 23- Veiga J, Boncalves N. Sleep disturbances in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Dialysis & Transplantation* 1997(June); 26(6): 380-4.
- 24- Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1052-60.
- 25- Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 372-8.
- 26- Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469-76.
- 27- Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627-36.
- 28- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
- 29- Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. J Hypertens* 2000; 18: 1207-13.
- 30- Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein(CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1956-60.
- 31- Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY, et al. Serum C-reactive protein: A predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18: 387-94.
- 32- Webb WB, Bonnet M, Nlume G. A Post Sleep Inventory. *Percept Mot Skills* 1976; 43: 987-93.
- 33- de Santo RM, Bartiromo M, Cesare MC, De Santo NG, Cirillo M. Sleeping disorders in patients with end-stage renal disease and chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2006(Jul); 16(3): 224-8.

34- Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006(Jan); 21(1): 184-90.

35- De Santo RM, Lucidi F, Violani C, Di Iorio BR. Sleep disorders in hemodialyzed patients: the role of comorbidities. *Int J Artif Organs* 2005(Jun); 28(6): 557-65.

36- Kusleikaite N, Bumblyte IA, Razukeviciene L, Sedlickaite D, Rinkunas K. Sleep disorders and quality of life in patients on hemodialysis. *Medicina(Kaunas)* 2005; 41(suppl 1): 69-74.

37- Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003(Feb); 41(2): 403-10.

38- Yoshioka M, Ishil T, Fukunishi I. Sleep disturbance of end-stage renal disease. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993(Dec); 41(4): 847-51.

39- Strub B, Schneider-Helmert D. Sleep disorders in patients with chronic renal insufficiency in long term hemodialysis treatment. *Schweiz Med Wochensh* 1982(Jun 5); 112(23): 824-8.

40- Burmann-Urbaneck M, Sanner B. Sleep disorder in patient with dialysis-dependent renal failure. *Pneumologie* 1995(Mar); 49(Suppl 1): 158-60.

41- Meirer-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on CRP an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4): 678-83.

Correlation between Serum C-Reactive Protein(CRP) Level and Sleep Disorders in Chronic Hemodialysis Patients

A. Jenabi, MD^I *O. Modir Amani, MD^{II} A. Mouraki, MD^I M. Jabbari, MD^I
 Sh. Osareh, MD^{III} S.M. Fereshteh Nejad^{IV}

Abstract

Background & Aim: One the most common problems of patients on maintenance hemodialysis is sleep disorders that depends on comorbidities, age, morning dialysis shift, blood pressure and female gender. In addition, nocturnal and daytime sleep abnormalities are accompanied with cardiovascular and infectious diseases. On the other hand, inflammatory processes play an important role in individuals with end-stage renal disease(ESRD) undergoing hemodialysis, and may affect the levels of additional inflammatory molecules, such as serum C-reactive protein(CRP) which is accompanied with the aggravation of atherosclerosis, protein-dependent malnutrition and cardiovascular diseases. Therefore, the aim of this study was to evaluate the relationship between serum CRP level and the severity of sleep disorders in patients undergoing maintenance hemodialysis; no such study has been conducted in Iran or elsewhere.

Patients and Methods: This analytical cross-sectional study was performed on 158 chronic hemodialysis patients(with hemodialysis duration of ≥ 6 months) in Autumn 2005. The patients underwent hemodialysis three a week(each time 3.5-4 hours). They completed Modified Post Sleep Inventory(PSI) questionnaire to assess sleep related disturbances in 3 forms of sleep: bedtime(PSI₁), nocturnal sleep(PSI₂) and awakening(PSI₃). Simultaneously, a peripheral blood sample was taken for quantitative CRP level before initiating hemodialysis course. The data were collected, described and analyzed using SPSS V.13 software.

Results: Statistically significant correlation was found between serum CRP level and PSI_{mean}($r_s=0.191$ and $P=0.016$). This correlation was more notable in females($r_s=0.345$ and $P=0.002$), patients with hemodialysis duration of ≥ 48 months($r_s=0.364$ and $P=0.001$) and during nocturnal sleep(PSI₂)($r_s=0.249$ and $P=0.002$). Whereas, no significant relationship was found between serum CRP level either with age categories or other forms of sleep disorder.

Conclusion: The results of our study show that recommending anti-inflammatory treatment in patients on chronic hemodialysis for sleep disturbances is reasonable and rationale.

Key Words: 1) Hemodialysis 2) Sleep Disorders 3) C-Reactive Protein

I) Assistant Professor of Nephrology, Niayesh St., Sattarkhan Ave., Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

II) Resident of Internal Medicine, Niayesh St., Sattarkhan Ave., Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

III) Assistant Professor of Nephrology, Valinejad St, Vanak Sq., Shaheed Hashemi Nejad Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

IV) Medical student, Member of Student Research Committee, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.