

بررسی اپیدمیولوژیک نفریت لوپوس در ۴۰ بیمار بستری در بیمارستان امام خمینی تهران

دکتر علیرضا عبادی^۱، دکتر بتول زمانی^۱، دکتر علیرضا سلیمانی^۱، دکتر محمدرضا تمدن^۲، محسن اربابی^۳
^۱ استادیار گروه داخلی، ^۲ مربی گروه انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان ^۳ استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

مجله پزشکی هرمزگان سال دهم شماره سوم پاییز ۸۵ صفحات ۲۳۶ - ۲۳۱

چکیده

مقدمه: لوپوس اریتماتوس سیستمیک از بیماریهای التهابی و چند سیستمی است که ارگانهای مختلف بدن از جمله قلب، ریه، دستگاه خون، دستگاه عضلانی اسکلتی، گوارشی و کلیه‌ها را درگیر می‌کند که درگیری کلیه در تعیین پروگنوز بیماری اهمیت ویژه‌ای دارد. در این مطالعه وضعیت اپیدمیولوژیک، اثرات کوتاه مدت درمان در درگیری کلیوی و همچنین نقش سطح کمپلمان (ds) Anti DNA در مبتلایان به لوپوس نفریت بستری در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران طی سالهای ۸۳-۱۳۷۸ صورت پذیرفت.

روش کار: تحقیق به روش توصیفی بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به لوپوس بستری در بخشهای داخلی و نفرولوژی صورت پذیرفت. از این تعداد، ۲۷ بیمار پاتولوژی اثبات شده‌ای داشتند. تمامی بیماران مورد مطالعه، بیوپسی کلیه داشته و درمانهای مناسب با توجه به پاتولوژی گزارش شده دریافت نموده بودند. اطلاعات مربوط به بیماران از جمله سن، جنس، علائم بالینی و یافته‌های پاتولوژی در فرم اطلاعاتی ثبت گردید و داده‌های فرم اطلاعاتی استخراج و نتایج به صورت آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی گزارش گردید.

نتایج: محدوده سنی بیماران بین ۴۵-۱۲ سال و میانگین سنی ۲۱/۵ سال و حداکثر فراوانی در دهه دوم زندگی با ۴۸/۶ درصد بود. ۸۶/۵ درصد از بیماران زن و ۱۳/۵ درصد مرد بودند. راش پروانه‌ای و تب به ترتیب با ۶۲/۵ درصد و ۵۷/۵ درصد شایع‌ترین علائم بالینی بود. شایع‌ترین پاتولوژی و علائم درگیری کلیوی به ترتیب کلاس IV با ۳۷/۸ درصد و هم‌چوری با ۸۸/۹ درصد بود. ۹۷/۱ درصد بیماری با توجه به پاتولوژی، درگیری کلیوی داشتند. پالس تراپی با کورتون و سیکلوفسفاماید در ۵۰ درصد موارد در پاتولوژی IV برای جلوگیری از نارسایی مزمن کلیه مؤثر بود. ۱۰۰ درصد بیماران نفریت لوپوسی با کلاس III پروگنوز بد داشتند.

نتیجه‌گیری: شایع‌ترین یافته بالینی در مبتلایان به لوپوس اریتماتوز سیستمیک تب و راش پروانه‌ای صورت، شایع‌ترین یافته درگیری کلیه، هم‌چوری و شایع‌ترین پاتولوژی درگیری کلیه کلاس IV می‌باشد. سطح آنتی‌بادی ضد DNA دو رشته‌ای با درگیری کلیه و پیش‌آگهی بیماران ارتباط دارد. اثبات پاتولوژی کلاس III و IV در نفریت لوپوس اندیکاسیون پالس کورتون و سیکلوفسفاماید دارد که در ۵۰ درصد موارد می‌تواند از نارسایی مزمن کلیه جلوگیری کند.

کلیدواژه‌ها: نفریت - نفریت لوپوسی - لوپوس اریتماتوز سیستمیک - مطالعات اپیدمیولوژیک

نویسنده مسئول:

دکتر علیرضا عبادی

بیمارستان شهیدبهشتی -

دانشگاه علوم پزشکی کاشان

کاشان - ایران

تلفن: ۰۲۱۹-۵۵۵۰۳۶۱-۹۸

پست الکترونیکی:

Ebadi_AR@kaums.ac.ir

دریافت مقاله: ۸۴/۵/۱۰ اصلاح نهایی: ۸۵/۱/۲۸ پذیرش مقاله: ۸۵/۴/۱۴

مقدمه:

می‌شود (۱). بیماری عمدتاً افراد جوان و به ویژه زنان را مبتلا می‌نماید که در بسیاری از موارد در سیر بیماری کلیه‌ها نیز درگیر می‌شوند (۲). علت اصلی درگیری کلیوی در این بیماری رسوب کمپلکس ایمنی بوده که در اکثر موارد رسوبات بصورت متنوع و شایع شامل IgG

لوپوس اریتماتوس سیستمیک یک بیماری التهابی و چند سیستمی با علت ناشناخته بوده که بسیاری از ارگانهای بدن را درگیر می‌کند که در آن آنتی‌بادی‌های خودی و کمپلکس ایمنی باعث آسیب بافتی و سلولی

نفریت مامبرانوس لوپوس و بالاخره کلاس VI:(ESRD) (۸،۹،۱۱،۱۲).

در این بررسی وضعیت اپیدمیولوژیک، اثرات کوتاه‌مدت درمان در درگیری کلیوی و همچنین نقش سطح کمپلمان، Anti DNA (ds) در مبتلایان به لوپوس نفریت بستری در بیمارستان امام‌خمینی تهران طی سالهای ۸۳ - ۱۳۷۸ صورت پذیرفت.

روش کار:

تحقیق به روش توصیفی بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به لوپوس بستری در بخش‌های داخلی و نفرولوژی صورت پذیرفت. از این تعداد ۳۷ بیمار پاتولوژی اثبات شده‌ای داشتند. تشخیص بیماری بر اساس معیارهای تشخیصی SLE که توسط انجمن روماتولوژی آمریکا تعیین شده است، صورت گرفت (۱). برای کلیه بیماران آزمایش کامل ادرار انجام شد و در صورت مشاهده هماچوری، پروتئینوری و یا کست گلبول قرمز و یا کیست گرانولر از بیماران بیوپسی کلیه توسط نفرولوژیست انجام شد و نمونه بیوپسی شده توسط پاتولوژیست مورد آزمایش قرار گرفت و نوع کلاس درگیری کلیه بر اساس طبقه‌بندی WHO گزارش گردید (۱۱). اطلاعات مربوط به بیماران از قبیل: جنس، سن، سابقه خانوادگی لوپوس، علائم بالینی، نتیجه آزمایش کامل ادرار، سطح سرمی کمپلمان C3، C4، CH50 و سطح سرمی Anti DNA (ds)، سطح سرمی BUN و Cr، نتیجه بیوپسی کلیه، نوع درمان طبی انجام شده بر اساس گزارش پاتولوژی و نتایج کوتاه مدت پالس تراپی در پرسشنامه ثبت گردید.

با توجه به ضرورت درمان، فقط پاسخ درمانی کلاس III و IV درگیری کلیه تعیین گردید. در بدو مطالعه، میزان پروتئینوری و کراتینین بیماران این دو کلاس اندازه‌گیری شد و در صورتی که میزان کراتینین به طور فزاینده‌ای بیش از ۱/۵mg/dl بود، با استفاده از پالس، کورتون و سیکلوفسفوماید تحت درمان قرار گرفتند و سطح کراتینین سرم آنان سه هفته پس از درمان مجدداً اندازه‌گیری شد. پاسخ درمانی درگیری کلیوی بر اساس

C3، C1q، C4 و حتی IgA، IgM در پاتولوژی میکروسکوپی IF یافت می‌شود (۳).

در گروهی از این بیماران سطوح بالای آنتی‌بادی علیه C1q یافت شده که می‌تواند با فعالیت نفریت همراه باشد هر چند که این ارتباط با درگیری سایر ارگان‌ها غیر از کلیه دیده نمی‌شود (۴،۵). شیوع بیماری در جمعیت‌ها و نژادهای مختلف متفاوت بوده بطوری که در ایالات متحده آمریکا بین زنان آسیایی و سیاه‌پوستان شیوع بسیار بالاتری دارد و بالعکس این بیماری در آفریقا و بخصوص آفریقای‌های سیاه‌پوست غیرشایع است (۱،۶).

در یک بررسی به عمل آمده در مورد شیوع و الگوی درگیری کلیوی در بیماران مبتلا به لوپوس، شیوع درگیری کلیوی در ۸۹٪ بیماران گزارش گردید و شایع‌ترین الگوی پاتولوژی یافت شده در این بیماران کلاس IV لوپوس بود (۷). همچنین در مطالعه دیگری انواعی از درگیری کلیوی لوپوس دیده شد که همگی در کلاس V قرار داشته ولی الگوهای پاتولوژیک آن تا حدودی متفاوت بود که باعث شد برای این درگیری زیرگروه‌های مختلف را قائل شوند (۸).

بیماری لوپوس می‌تواند با تظاهرات عمومی شامل تب، میالژی، آرترالژی، تهوع، استفراغ، سردرد شروع شده و بتدریج و در زمانهای مختلف درگیری ارگان‌ها مثل ریه، قلب و عروق، کلیه، GI و... بروز نماید (۲،۶).

بنظر می‌رسد یکی از تظاهرات اصلی این بیماری درگیری کلیوی (نفریت لوپوس) باشد که در ۵۰٪ موارد همراه با تظاهرات بالینی است، هر چند که درگیری پاتولوژیک در ۹۵-۱۰۰٪ وجود دارد (۹) و این درگیری یکی از عوامل مهم در پیش‌آگهی بیماران و عامل مهم موربیدی و مورتالیتی می‌باشد (۱۰،۱۱).

امروزه در اکثر مقالات و حتی طبق تقسیم‌بندی WHO درگیری لوپوس به ۶ گروه تقسیم می‌گردد: کلاس I: نرمال، کلاس II: نفریت مزانشیال لوپوس، کلاس III: نفریت فوکال سگمنتال پرولیفراتیو لوپوس، کلاس IV: نفریت منتشر پرولیفراتیو لوپوس، کلاس V:

بیماری بوده است. در نمودار شماره ۱ فراوانی یافته‌های بالینی در بیماران مورد مطالعه نشان داده شده است. یافته‌های مربوط به پاتولوژی کلیه در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. همانطور که یافته‌های جدول نشان می‌دهد، شایع‌ترین پاتولوژی در درگیری کلیوی کلاس IV بود که در ۳۷/۸ درصد بیماران مشاهده شد.

جدول شماره ۲- توزیع یافته‌های پاتولوژیک در مبتلایان

به لوپوس اریتماتوز بستری در بیمارستان امام خمینی تهران،

سال ۸۳ - ۱۳۷۸

کلاس پاتولوژی	فراوانی	درصد
یک	۱	۲/۷
دو	۸	۲۱/۶
سه	۵	۱۳/۶
چهار	۱۴	۳۷/۸
پنج	۸	۲۱/۶
شش	۱	۲/۷
جمع	۳۷	۱۰۰

۷۳/۹ درصد موارد بیماران هم‌چوری داشتند که هر چه شدت آسیب پاتولوژی بیشتر بود هم‌چوری هم شدت می‌یافت و پیش‌آگهی هم در اینگونه بیماران با افزایش شدت هم‌چوری بدتر می‌شد.

یافته‌های تحقیق نشان داد، ۱۰۰ درصد بیماران که هم‌چوری نداشتند، پیش‌آگهی خوب، در حالی که ۸۸/۹ درصد بیماران که هم‌چوری داشتند، پیش‌آگهی بد داشتند. در بیماران بررسی شده، ۷۴/۴ درصد پروتئینوری بیش از یک گرم در ۲۴ ساعت داشتند و بیشترین میزان پروتئین در کلاس III و V بود.

یافته‌های تحقیق نشان داد از ۱۰۰ درصد بیماران که بر اساس یافته‌های پاتولوژیک، لوپوس کلیوی داشتند، ۸۱/۱ درصد نتیجه تست ANA در آنها مثبت بود.

کاهش یا متوقف شدن سطح افزایش‌یابنده کراتینین و BUN. هم‌چوری، کاهش پروتئینوری، به کمتر از ۱ گرم در ادرار ۲۴ ساعته، کاهش سطح سرمی Anti DNA (ds)، نرمال شدن سطح سرمی کمپلمان C3، C4، CH50 تعیین گردید. داده‌های فرم اطلاعاتی طبقه‌بندی و استخراج شده و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نتایج به صورت آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی گزارش گردید.

نتایج:

در این بررسی ۴۰ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک مورد مطالعه قرار گرفت. ولی ۳۷ بیمار پاتولوژی اثبات شده داشت. نسبت زنان به مردان مبتلا ۶/۴ به ۱ بود، به گونه‌ای که از این تعداد، ۵ نفر (۱۳/۵ درصد) مرد و ۳۲ نفر (۸۶/۵ درصد) زن بودند. محدوده سنی بیماران بین ۵۴-۱۲ سال با میانگین ۲۱/۵ سال بود. بیماران گروه سنی ۱۹-۱۰ سال با ۵۱/۴ سال از دیگر گروه‌های سنی از فراوانی بالاتری برخوردار بودند. جدول شماره ۱ توزیع فراوانی بیماران را به تفکیک سن و جنس نشان می‌دهد.

جدول شماره ۱- توزیع مبتلایان به لوپوس اریتماتوز به

تفکیک سن و جنس بستری در بیمارستان امام خمینی تهران،

سال ۸۳ - ۱۳۷۸

گروه‌های سنی	مرد	زن	جمع (درصد)
۱۰-۱۹	۲	۱۷	۱۹ (۵۱/۴٪)
۲۰-۲۹	۲	۱۲	۱۴ (۳۷/۸٪)
۳۰-۳۹	۱	۲	۳ (۸/۱٪)
۴۰-۴۹	-	۱	۱ (۲/۷٪)
جمع (درصد)	۵ (۱۳/۵٪)	۳۲ (۸۶/۵٪)	۳۷ (۱۰۰٪)

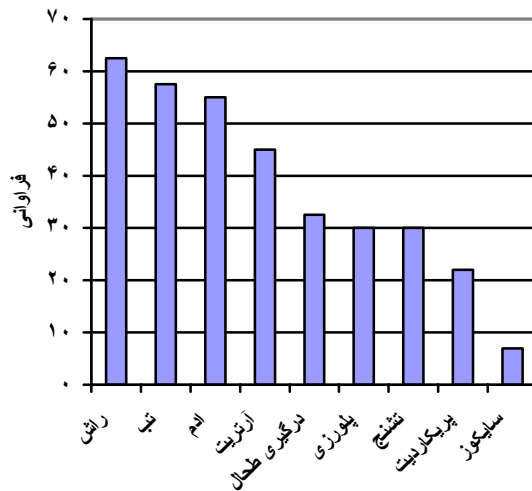
راش پروانه‌ای با ۶۲/۵ درصد، شایع‌ترین و سایکوز با ۷/۵ درصد کمترین یافته بالینی بود. همچنین ۵۷/۵ درصد بیماران تب داشته‌اند که ۴۲/۹ درصد از این موارد کشت خون مثبت و بقیه موارد تب مربوط به خود

بیماران در کوتاه‌مدت پیش‌آگهی بد در رابطه با گرفتاری کلیه داشته‌اند و درجاتی از ESRD در تمام آنان یافت شد. البته غیر از بیماران کلاس IV، بقیه پالس‌تراپی نگرفته بودند.

بحث و نتیجه‌گیری:

این تحقیق نشان داد که محدوده سنی بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوس بین ۴۵-۱۲ سال و میانگین سنی آنان ۲۱/۵ سال بوده است که این یافته‌ها با نتایج به دست آمده از مطالعات انجام شده و منابع که شروع بیماری را بین ۵۵-۱۶ سالگی نشان داده است، مطابقت دارد (۶). نسبت ابتلا جنسی زنان به مردان ۸ به ۱ نشان داده شده است. این میزان در مطالعات مختلف نشان داده شده است به نحوی که این نسبت در بچه‌ها که هنوز اثرات هورمون‌های جنسی حداقل است، نسبت گرفتاری در دخترها به پسرها ۲-۳ به ۱ و در بالغین نسبت زن به مرد ۸ به ۱ تا ۱۳ به ۱ متغیر است و در افراد پیر این نسبت دوباره به میزان زن به مرد، ۲ به ۱ می‌رسد (۴). این تفاوت‌ها می‌تواند ناشی از تعداد حجم نمونه و انتخاب نمونه‌ها باشد. چنانچه در مطالعه ما افراد زیر ۱۴ سال که در بخش اطفال بیمارستان امام بستری می‌شدند جزء نمونه‌های ما نبودند.

شایع‌ترین علامت بیماری تب و راش پروانه‌ای بوده است. در ۵۷/۵ درصد موارد بیماران در سیر بیماری تب داشته‌اند که ۴۲/۹ درصد از موارد مربوط به عفونت و بقیه مربوط به علائم خود بیماری است. در مطالعات قبلی هم همراه با علائم عمومی مانند بدخوابی، خستگی، درد استخوانی و پوستی تا ۸۰ درصد بیماران تب نیز داشته‌اند (۲). شایع‌ترین پاتولوژی‌های درگیری در بیماران کلاس IV (Diffuse proliferative) به میزان ۳۸/۲ درصد، کلاس II و V هر یک با ۲۰/۶ درصد و کلاس III با ۱۴/۷ درصد و کلاس I و VI هر یک با ۲/۹ درصد موارد درگیری را داشته‌اند که این اعداد با بررسی‌های Mittal مطابقت دارد (۹).



نمودار شماره ۱- توزیع فرآوانی نسبی علائم بالینی در ۳۷ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوز بستری در بیمارستان امام خمینی تهران، سال ۸۳ - ۱۳۷۸

در ۵۵ درصد بیماران کاهش کمپلمان‌ها وجود داشت. کلیه بیماران با نفریت کلاس IV تحت درمان پالس‌تراپی قرار گرفتند و بقیه آنان با روش‌های مختلف دیگر از جمله کورتون خوراکی درمان شدند. پیش‌آگهی کوتاه مدت در نیمی از بیماران مبتلا به کلاس IV درگیری نفریت لوپوس که تحت درمان با پالس کورتون و سیکلوفسفامید قرار گرفته‌اند، مطلوب بود.

نتیجه حاصل از مداخله درمان روی سطح کراتینین سرم نشان داد، متوسط کراتینین قبل از درمان ۲/۰۸ mg/dl ولی سه هفته بعد از درمان به ۱/۵۶ mg/dl کاهش یافت که نشان‌دهنده اثر مثبت پالس‌تراپی در کوتاه مدت می‌باشد.

فاکتور دیگر تعیین‌کننده پروگنوز Anti - DNA بود که در ۸۲ درصد از بیماران مثبت بود که در ۱۰۰ درصد کسانی که سطح سرمی بالاتر از ۵۰ IU/ml داشتند، پیش‌آگهی بد بود.

در کلاس I پیش‌آگهی ۸۸ درصد از بیماران خوب و در کلاس II پیش‌آگهی ۵۰ درصد خوب، و در کلاس III در ۱۰۰ درصد موارد پیش‌آگهی بد و در کلاس V، ۷۵ درصد موارد پیش‌آگهی خوب بود. بطور کلی ۵۶ درصد

Anti - DNA (ds) در ۸۲٪ بیماران مثبت بوده که در ۱۰۰ درصد موارد با پیش‌آگهی بد همراهی دارد که در مطالعات قبلی هم اثبات شده است (۷) که لزوم اندازه‌گیری این تست را برای بررسی درگیری کلیه و پروگنوز بیماران را یادآوری می‌نماید.

این مطالعه نشان داد شایع‌ترین یافته بالینی در مبتلایان به لوپوس اریتماتوز سیستمیک تب و راش پروانه‌ای صورت و شایع‌ترین یافته درگیری کلیه هم‌چوری است. سطح آنتی‌بادی ضد DNA دورشته‌ای با درگیری کلیوی و پیش‌آگهی بیماری ارتباط دارد. شایع‌ترین پاتولوژی درگیری کلیوی در بیماران کلاس IV می‌باشد و در زنان با پالس سیکلوفسفاماید و کورتیکواستروئیدها در ۵۰ درصد افراد با کلاس IV درگیری کلیوی منجر به بهبودی کامل و یا ناقص می‌شود. از این رو پالس کورتون و سیکلوفسفاماید به ویژه در بیماران کلاس IV درگیری کلیوی بهترین روش برای جلوگیری از ESRD در بیماران مبتلا به لوپوس می‌باشد و توصیه می‌شود بعد از انجام بیوپسی در صورتی که با پاتولوژی کلاس IV منطبق باشد، این درمان مورد استفاده قرار گیرد.

هم‌چوری و پروتئین اوری در تمام موارد گرفتاری کلیه وجود داشت. ۷۵ درصد بیماران هم‌چوری واضح و ۲۴٪ هم‌توری میکروسکوپی داشته‌اند. معیار پروگنوز بد در این مطالعه شامل افرادی بود که بدو بستری کراتینین آنها بالاتر از ۱/۵mg/dl بود و یا در سیر بستری کراتینین سرم آنها افزایش یافته و یا سدیمان ادراری آنها همچنان فعال بوده است که با توجه به کرایتریای فوق در ۵۰ درصد موارد افراد مبتلا به پاتولوژی IV که تحت درمان پالس قرار گرفته‌اند پروگنوز خوب داشتند (۸،۱۳). البته در مطالعات در کتاب رفرانس میزان بهبودی با این روش درمان تا ۷۵٪ موارد گزارش شده است. در افراد با پاتولوژی کلاس III که هیچکدام پالس نگرفته‌اند در ۱۰۰ درصد موارد پروگنوز بد بوده است که علت آن نگرفتن درمان مناسب در این بیماران بوده است که به نظر ناشی از تخمین کم شدت گرفتاری گومرولها در پاتولوژی می‌باشد. با توجه به این که در بررسی‌های قبلی پروگنوز در کلاس III در ۷۵٪ موارد خوب بوده است لذا لزوم بازنگری در درمان افراد مبتلا به این پاتولوژی مورد تأکید قرار می‌گیرد.

References

منابع

1. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: A retrospective analysis. *Am J Med.* 2002;112-:726-729.
2. Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH. Multiple autoantibodies from the glomerular immune deposit in patients with systemic lupus erythromatosus. *J Rheumatol.* 2003;30:1495-1504.
3. Seelen MA, Trouw LA, Daha MR. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythromatosus. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12:619-624.
4. Horvath L, Czirjak L, Fekete B, Jackab L, Pozsonyi T, Kalabay L, et al. High levels of antibodies against C1q are associated with disease activity and nephritis but not with other organ manifestations in systemic lupus erythromatosus patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:667-672.
5. Trouw LA, Greeneveld TW, Seelen MA, Duijs JM, Bajema IM, Prins FA, et al. Anti C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest.* 2004;114:679-688.
6. Clinical features of systemic lupus erythromatosus. In: Sledge CB, Kelly WN, Ruddy S, Harris ED, Sergent JS, budd RC. *Kelly's Textbook of Rheumatology.* 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.

7. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Apple GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythromatosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65:521-530.
8. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Apple GB, Alpers CE, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythromatosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:835-836.
9. Mittal B, Hurwitz S, Rennke H, Singh AK. New subcategories of class IV lupus nephritis: are there clinical , histologic and outcome differences? *Am J Kidney Dis.* 2004;44:1050-1059.
10. Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayash M, et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int.* 2004;66:2382-2388.
11. Glassock Rj, Reclassification of lupus glomerulonephritis: Back to the future. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:501-503.
12. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:413-424.
13. Balomenos D, Rumold R, Theofilopoulos AN. Interferon-gamma is required for lupus like disease and lymphoaccum Ulation in MRI-lymphoaccumulation ipr mice. *J Clin Invest.* 1998;101:364-371.