DOI:10.16016/j.1000-5404.202101103

输尿管软镜下钬激光切开内引流术与后腹腔镜去顶减压术影响肾盂旁囊肿患者应激反应的对比分析

郭 辉,刘川海,孙家各,张晓毅 100088 北京,火箭军特色医学中心泌尿外科

[摘要] **目的** 对比输尿管软镜下钬激光切开内引流术与后腹腔镜去顶减压术对肾盂旁囊肿患者应激反应的影响。**方法** 选择2015年1月至2018年1月在本院接受治疗的肾盂旁囊肿患者42例进行前瞻性研究。采用随机数字表法将患者分为两组,每组各21例。对照组采用后腹腔镜去顶减压术治疗,观察组采用输尿管软镜下钬激光切开内引流术。对比两组患者手术一般情况、氧化应激指标、应激激素指标及并发症发生情况。**结果** 与对照组比较,观察组手术时间、肛门排气时间、住院时间缩短,术中出血量减少($P<0.05$)。两组患者术前丙二醛(malonaldehyde,MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽(glutathione,GSH)及氧化型谷胱甘肽(glutathione disulfide,GSSG)差异均无统计学意义,术后MDA及GSSG均明显下降,SOD及GSH均明显升高,且术后观察组MDA及GSSG高于对照组,SOD及GSH均低于对照组($P<0.05$)。术前两组患者皮质醇(cortisol,Cor)、去甲肾上腺素(noradrenaline,NE)、血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ,AngⅡ)及多巴胺(dopamine,DA)差异均无统计学意义,术后两组Cor、NE、DA、AngⅡ均明显升高,术后观察组Cor、NE、DA、AngⅡ均明显低于对照组($P<0.05$)。对照组出现2例并发症,切口感染1例,体温升高1例;观察组出现1例并发症,为体温升高,两组比较差异无统计学意义。**结论** 输尿管软镜下钬激光切开内引流术对肾盂旁囊肿患者氧化应激、激素应激影响较小,且不增加并发症发生率。

[关键词] 输尿管软镜下钬激光切开内引流术;后腹腔镜去顶减压术;肾盂旁囊肿;治疗效果
[中图法分类号] R181.32;R692.7;R699.2 [文献标志码] A

Comparison of holmium laser incision and internal drainage under flexible ureteroscope and retroperitoneal laparoscopic decompression to stress response in patients with parapelvic cyst

GUO Hui, LIU Chuanhai, SUN Jiage, ZHANG Xiaoyi Department of Urology, Rocket Army Characteristic Medical Center, Beijing, 100088, China

[**Abstract**] **Objective** To compare the effects of ureteroscopic holmium laser incision and internal drainage surgery with posterior laparoscopic decompression on the stress response of patients with parapelvic cyst. **Methods** A total of 42 patients with parapelvic cyst treated in our hospital from January 2015 to January 2018 were selected for a prospective study, and were randomly divided into 2 groups, with 21 cases in each group. The control group was treated with retroperitoneal laparoscopic decompression, while the observation group underwent ureteroscopic holmium laser incision and internal drainage surgery. The general conditions of surgery, oxidative stress indicators, stress hormone indicators and complications were compared between the 2 groups. **Results** As compared with the control group, the operation time, anal exhaust time, postoperative hospital stay were significantly shortened, and intraoperative blood loss was reduced in the observation group ($P<0.05$). There were no significant differences in preoperative oxidative stress indicators of malonaldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH) and glutathione disulfide (GSSG) between the 2 groups ($P>0.05$). However, after operation, MDA and GSSG were significantly

[通信作者] 张晓毅,E-mail:doctorzhxy88@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

decreased while SOD and GSH increased in both groups, and the observation group had higher MDA and GSSG, but lower SOD and GSH when compared with the control group ($P<0.05$). Likewise, preoperative stress hormone indicators of cortisol (Cor), noradrenaline (NE), angiotensin Ⅱ (AngⅡ) and dopamine (DA) did not differ from the 2 groups, but they were all significantly elevated in both groups after operation, and the levels in the observation group were obviously lower than those in the control group ($P<0.05$). In addition, there were 2 cases of postoperative complications (1 incision infection and 1 increased temperature) in the control group, and 1 case (increased temperature) in the observation group, showing no significant difference. **Conclusion** Holmium laser incision and internal drainage under flexible ureteroscope has less effect on oxidative stress and hormone stress and does not increase the incidence of complications in patients with parapelvic cyst.

[**Key words**] ureteroscopic holmium laser incision and internal drainage; retroperitoneal laparoscopic decompression; parapelvic cyst; therapeutic effect

Corresponding author: ZHANG Xiaoyi, E-mail: doctorzhxy88@163.com

肾盂旁囊肿也称为肾盂周围囊肿或肾盂周围淋巴囊肿,主要指来源于肾窦内的淋巴性囊肿,临床上一般将肾盂旁向肾窦内扩展的肾囊肿也包括在肾盂旁囊肿内[1-2]。肾盂旁囊肿是肾囊肿中较为特殊的一种,发生率为1%~3%,有研究统计>50岁人群中肾盂旁囊肿的检出率高达50%,其自然发生率为0.5%~5.7%[3]。过去对于肾盂旁囊肿的治疗主要以开放手术或腹腔镜下去顶减压术为主,近年来,随着腔内泌尿外科的发展,经过自然腔道手术越来越受到国内外学者的关注[4]。目前,输尿管软镜下钬激光切开内引流术已应用于肾盂旁囊肿的治疗,该术式疗效确切,但与腹腔镜去顶减压术对比的研究主要集中在临床疗效观察方面[5-6]。对于两种术式对患者机体应激状态影响的研究鲜见报道。因手术治疗为有创治疗,均可对机体造成一定程度的应激反应,氧化应激及应激激素可反映机体的应激程度。本研究旨在通过探讨两种术式对氧化应激及应激激素的影响,以期为临床上肾盂旁囊肿治疗术式的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月至2018年1月在本院接受治疗的肾盂旁囊肿患者42例进行前瞻性研究。纳入标准:①术前均经泌尿系影像学检查确诊为单发肾盂旁囊肿;②患者无手术、放疗史;③神志清醒,智力正常,可与医护人员进行正常交流;④囊肿直径>4 cm,出现有明显的腰痛、压迫肾实质等表现;⑤患者及家属已获知情同意。排除标准:①多发囊肿或多囊肾;②年龄在80岁以上;③其他原因不适宜进行手术。采用随机数字表法将患者分为两组:对照组(后腹腔镜去顶减压术)和观察组(输尿管软镜下钬激光切开内引流术),每组各21例。两组患者性别、年龄、病变部位、囊肿直径及并发症等一般资料差异均无统计学意义(表1)。本研究已获得本院医学伦理委员会审核通过(20141202)。

1.2 方法

对照组采用后腹腔镜去顶减压术治疗。患者全麻后取60°~80°健侧斜卧位,在腋后线12肋缘下1 cm切口建立腹膜后空间,在腋中线髂前上棘上两横指及腋前线11肋下置入10.5 mm Trocar,腋后线处置入12 mm Trocar。建立气腹,打开肾周筋膜及脂肪囊,将输尿管游离以暴露肾盂,将肾血管游离并置入引流条环绕肾血管进行标记。根据术前影像学资料游离肾脏以暴露肾盂旁囊肿部位,将囊肿游离至肾实质边缘,以分离钳将囊壁提起,区分肾盂壁确认无误后,暴露囊壁部分。以超声刀打开肾囊肿,用吸引器抽吸囊液后,在距肾实质0.5 cm处将囊肿去顶切除囊壁,并以脂肪填塞或在创面两侧各夹2枚Hem-O-Lock,置入引流管。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$,例)

组别	n	性别		年龄/岁	囊肿位置		囊肿直径/cm	合并症		
		男	女		左侧	右侧		高血压	糖尿病	肾结石
对照组	21	12	9	57.28±6.17	10	11	7.5±2.9	3	4	3
观察组	21	13	8	56.85±6.30	12	9	7.4±2.8	4	5	5
t/χ^2 值		0.099		0.223	0.382		0.114	0.171	0.141	0.618
P 值		0.753		0.824	0.537		0.910	0.679	0.707	0.432

观察组采用输尿管软镜下钬激光切开内引流术。术前常规放置双J管7 d,其中5例囊肿较小者以健侧卧位,注入亚甲蓝以便探查定位。患者在全麻后取截石位,置入Wolf 8.0~9.8 F输尿管硬镜,以异物钳将双J管取出,在斑马导丝引导下将12.5 F输尿管软镜扩张鞘置入,拔出内芯,将8.5~9.9 F电子输尿管软镜置入,在集合系统中观察肾盂肾盏及囊肿解剖部位。采用钬激光光纤以3.0 J、10 Hz的功率将囊壁切开1~2 cm引流,使囊壁与集合系统相连。伴肾结石的患者同期进行激光碎石术。术后留置双J管,近端置囊腔内引流,术后1~3个月拔除。

1.3 评价指标

对比两组手术一般情况、氧化应激指标、应激激素指标及术后并发症发生情况。①手术一般情况:包括手术时间、术中出血量、肛门排气时间、术后出院时间;术中出血量的计算采用纱布估算法,干大纱布完全渗透出血量为20 mL,湿大纱布完全渗透出血量为10 mL。②氧化应激指标:术前、术后3 d对患者采用化学比色法对超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、丙二醛(malonaldehyde,MDA)、谷胱甘肽(glutathione,GSH)及氧化型谷胱甘肽(glutathione disulfide,GSSG)水平进行检测,试剂盒均购于南京建成生物工程研究所。③应激激素:术前及术后3 d采用酶联免疫法对患者皮质醇(cortisol,Cor)、去甲肾上腺素(noradrenaline,NE)、血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ,AngⅡ)及多巴胺(dopamine,DA),试剂盒购于上海江莱生物科技有限公司。④术后对患者随访3个月,记录随访期间患者并发症发生情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件,计数资料以例(%)表示,采用χ^2检验,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用t检验,以$P<0.05$认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术一般情况

与对照组比较,观察组手术时间、肛门排气时间、住院时间均明显缩短,术中出血量减少,差异均有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.2 两组患者氧化应激指标

术前两组患者MDA、SOD、GSH及GSSG差异均无统计学意义;术后两组MDA及GSSG均明显下降,SOD及GSH均明显升高,且术后观察组MDA及GSSG高于对照组,SOD及GSH均低于对照组($P<0.05$,表3)。

2.3 两组患者应激激素

术前两组患者Cor、NE、DA、AngⅡ差异均无统计学意义,术后两组Cor、NE、DA、AngⅡ均明显升高,术后观察组Cor、NE、DA、AngⅡ均低于对照组($P<0.05$,表4)。

表2 两组患者手术一般情况比较($n=21,\bar{x}\pm s$)

组别	手术时间/min	术中出血量/mL	肛门排气时间/h	住院时间/d
对照组	50.91±15.28	37.92±10.26	19.29±5.77	6.52±1.37
观察组	40.88±14.37	30.19±11.68	15.38±4.15	5.79±1.18
t值	2.191	2.279	2.521	2.104
P值	0.034	0.028	0.016	0.042

表3 两组患者氧化应激指标比较($n=21,\bar{x}\pm s$)

组别	观察时间	MDA/nmol·mL^{-1}	SOD/NU·mL^{-1}	GSH/mg·L^{-1}	GSSG/mg·L^{-1}
对照组	术前	7.18±1.95	71.52±5.30	216.51±15.90	39.30±9.37
	术后	5.51±0.77[a]	82.27±7.63[a]	240.27±18.39[a]	29.98±7.20[ab]
观察组	术前	7.19±2.18	72.22±4.61	217.82±14.73	38.79±9.51
	术后	6.09±0.83[ab]	77.96±5.42[ab]	228.98±17.54[ab]	34.52±5.16[a]

a:$P<0.05$,与术前比较;b:$P<0.05$,与对照组比较

表4 两组患者应激激素比较($n=21,\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Cor/μg·L^{-1}	NE/μg·L^{-1}	AngⅡ/pg·mL^{-1}	DA/μg·L^{-1}
对照组	术前	201.93±18.29	288.15±22.08	47.82±2.59	60.18±12.07
	术后	227.72±22.18[a]	316.09±29.18[a]	52.54±2.37[a]	75.76±10.95[a]
观察组	术前	202.09±18.95	283.76±21.91	47.95±2.35	60.54±12.75
	术后	214.18±19.25[ab]	298.85±24.92[ab]	50.28±2.40[ab]	68.20±11.59[ab]

a:$P<0.05$,与术前比较;b:$P<0.05$,与对照组比较

2.4 两组患者并发症发生情况

对照组出现2例并发症,切口感染1例,体温升高1例;观察组出现1例并发症,为体温升高,两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

肾盂旁囊肿是肾脏囊性病变中的常见类型,因其解剖结构与肾蒂接近,在囊肿较小时便可有腰部不适、血尿、血压升高等表现,进一步发展可引起肾功能不全,严重者可致肾衰竭[7]。一般认为肾盂旁囊肿直径≤4 cm且无症状者一般无需做特殊的处理,定期随访即可,对于囊肿直径在4 cm以上,并有明显的腰痛、压迫肾实质等表现者则需采取积极的手术治疗措施。

后腹腔镜下去顶减压术是过去常用的治疗方法,可有效减小手术对患者腹部脏器的损伤,但后腹腔镜空间较小,术中囊肿不易暴露,给手术增加了困难,若术中操作不当极易引起并发症的发生[8-9]。因大部分肾盂旁囊肿对集合系统均有一定的压迫,囊肿与集合系统间仅由一层薄壁隔开,经输尿管软镜下钬激光切开内引流术通过人体的天然通道即可找到囊肿,且在集合系统侧的囊壁血管一般较少,因此在钬激光切开时出血量较小,对患者的损伤较轻,患者术后胃肠道功能恢复及住院时间均相应缩短[10-11]。同时需要注意的是,行腹腔镜治疗者术前及术中均应判断囊肿是否与肾盂、肾盏相通,术前可利用腹腔镜的放大效应,将物镜在囊肿底部进行观察,术中则可在囊肿去顶后经输尿管导管注入美蓝,再观察囊中底部有无蓝色液体流出,对于术中发现囊肿与集合系统相通者则采用4-0可吸收线进行修补,并在囊腔中给予脂肪回填,术后留置双J管。

因手术为有创治疗,对患者的创伤可促发术后氧化应激反应导致氧化损伤。SOD具有较强的抗氧化防御作用,体内氧化自由基较高时,其可与超氧化离子生成过氧化氢,在谷胱甘肽及氧化酶作用下生成水与过氧化氢而清除自由基。MDA是氧自由基与细胞膜内较多加不饱和脂肪酸作用后的产物,MDA的变化可间接反映氧自由基含量及组织损伤程度。本研究结果显示:术后观察组MDA及GSSG高于对照组,SOD及GSH均低于对照组,提示腹腔镜对患者引起的氧化应激反应更明显,分析原因腹腔镜手术创伤较大,刺激了患者中性粒细胞导致机体耗氧量显著增加,产生大量氧自由基而引发“呼吸爆发”,中性粒细胞来源的活性氧在降解受损伤的宿主细胞碎片时可产生大量的毒性分子而引起氧化应激;加上手术时间长、术中出血量大,应激导致儿茶酚胺自身氧化在体内也产生大量氧化自由基,使脂质过氧化而产生MDA,SOD则增加消耗而产生氧化应激反应[12]。经输尿管软镜下钬激光切开内引流术对患者创伤较小,治疗过程产生的氧自由基大部分被抗氧化系统于术后早期消耗,因此其氧化应激反应较小。

应激激素同样为反映手术对机体创伤应激程度的重要指标,术后损伤所引起的疼痛可对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴及交感-肾上腺髓质系统造成刺激,使Cor、NE、DA激素水平应激性升高,同时还可增加体内儿茶酚胺的分泌,使球小动脉收缩及球旁系分泌肾素,而使AngⅡ水平明显升高[13]。对照组术后Cor、NE、AngⅡ升高更明显,DA上升幅度更大。分析原因可能是输尿管软镜下钬激光切开内引流术通过人体自然腔道进行手术,对患者创伤更小,操作过程也更为简便,手术时间明显缩短,有效地降低了手术对患者造成的应激,因而术后观察组Cor、NE、DA等应激激素水平低于对照组。手术创伤后可导致血管内皮功能因子释放明显增加,而诱发血管内皮功能损伤引起应激激素水平的改变[14-15]。

虽然输尿管软镜下钬激光切开内引流术与后腹腔镜去顶减压术相比在手术一般情况及应激反应方面均具有明显的优势,但输尿管软镜下钬激光切开内引流术需要在术前先置入双J管后再进行软镜手术,治疗过程需分2期进行,在患者体验角度可能不如腹腔镜组,同时分期手术可能增加治疗费用。但置入双J管可有效引流囊液,促进囊腔快速缩小,为治疗的关键步骤。加上双J管还可刺激囊壁产生炎症反应而引起粘连闭锁而降低复发率。但囊壁黏膜上皮长期与尿液接触会否增加炎性、增生甚至是恶变的风险,目前尚无定论,尚有待大样本长期随访加以论证。

综上所述,本研究结果显示:与后腹腔镜去顶减压术相比,输尿管软镜下钬激光切开内引流术可明显缩短肾盂旁囊肿手术时间、肛门排气时间、术后住院时间,减少术中出血量,对患者氧化应激、激素应激指标影响较小,且不增加并发症发生率。

参考文献:

[1] TU M L, FANG Y W, LEU J G, *et al*. An atypical presentation of high potassium renal secretion rate in a patient with thyrotoxic periodic paralysis: a case report[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1):160-164. DOI:10.1186/s12882-018-0971-9.

[2] XIE S, WU X, ZHANG Y, *et al*. The timing of surgical treatment of traumatic facial paralysis: a systematic review

[J]. Acta Otolaryngol, 2016, 136(12):1197-1200. DOI: 10.1080/00016489.2016.1201862.

[3] 何崇源, 汤元杰. 肾盂旁囊肿研究现状及进展[J]. 中国医学创新, 2017, 14(11): 145-148. DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2017.11.039.
HE C Y, TANG Y J. Research status and progression of parapelvic cyst[J]. Med Innov China, 2017, 14(11): 145-148. DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2017.11.039.

[4] 李卫平, 郭秀全, 王养民, 等. 腹腔镜手术治疗肾盂旁囊肿的体会(附67例报告)[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(11): 2069-2071. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.017.
LI W P, GUO X Q, WANG Y M, *et al*. Clinical experience of laparoscopic surgery in the treatment of parapelvic cyst (report of 67 cases)[J]. Prog Mod Biomed, 2014, 14(11): 2069-2071. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.017.

[5] 魏磊, 赵兴华, 许长宝, 等. 软镜下内切开引流与后腹腔镜去顶术治疗肾囊性疾病的疗效[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(22): 3748-3751. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2016.22.033.
WEI L, ZHAO X H, XU C B, *et al*. Curative effect of internal incision and drainage under soft microscope and retroperitoneal laparoscopic topping in the treatment of renal cystic disease[J]. J Pract Med, 2016, 32(22): 3748-3751. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.22.033

[6] 赵中伟, 张晓波, 陈雄, 等. 输尿管软镜内切开引流术及后腹腔镜下囊肿去顶术的疗效对比研究[J]. 中国内镜杂志, 2014, 20(10): 1034-1037.
ZHAO Z W, ZHANG X B, CHEN X, *et al*. Comparison of flexible ureteroscope incision and drainage and retroperitoneoscopic unroofing in treatment of renal cyst[J]. China J Endosc, 2014, 20(10): 1034-1037.

[7] SCHÖNFELDT-LECUONA C, LEFAUCHEUR J P, LEPPING P, *et al*. Non-invasive brain stimulation in conversion (functional) weakness and paralysis: a systematic review and future perspectives[J]. Front Neurosci, 2016, 10: 140. DOI:10.3389/fnins.2016.00140.

[8] 张国彬, 刘川, 胡自力, 等. 输尿管镜内切开引流术和腹腔镜下去顶减压术治疗单纯性肾囊肿的Meta分析[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(7): 979-982. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.07.006.
ZHANG G B, LIU C, HU Z L, *et al*. Renal cyst unroofing under retroperitoneal laparoscopy and ureteroscopic insixion and drainage: a meta analysi[J]. J Mod Med Health, 2018, 34(7): 979-982. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.07.006.

[9] SENGUL E, BUNUL F, YAZICI A, *et al*. An unusual initial presentation of sjögren's syndrome: severe hypokalemic paralysis secondary to distal renal tubular acidosis[J]. Eurasian J Med, 2013, 45(3): 218-221. DOI:10.5152/eajm.2013.43.

[10] PIGGOTT L, WAGNER S, ZIAT M. Haptic neurorehabilitation and virtual reality for upper limb paralysis: a review[J]. Crit Rev Biomed Eng, 2016, 44(1/2): 1-32. DOI:10.1615/critrevbiomedeng.2016016046.

[11] GOROSHI M, KHARE S, JAMALE T, *et al*. Primary Sjogren's syndrome presenting as hypokalemic paralysis: a case series[J]. J Postgrad Med, 2017, 63(2): 128-131. DOI:10.4103/0022-3859.194224.

[12] 邓志刚, 赵平武, 王东. 腹腔镜手术与氧化应激[J]. 腹腔镜外科杂志, 2012, 17(9): 712-714. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6612.2012.09.026.
DENG Z G, ZHAO P W, WANG D. Laparoscopic surgery and oxidative stress[J]. J Laparosc Surg, 2012, 17(9): 712-714. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6612.2012.09.026.

[13] 崔海军, 阎成全, 张慧民, 等. 后腹腔镜肾脏手术对机体应激的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(18): 3547-3550, 3455. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2016.18.038.
CUI H J, YAN C Q, ZHANG H M, *et al*. Influence of retroperitoneal laparoscopic operation on traumatic stress response[J]. Prog Mod Biomed, 2016, 16(18): 3547-3550, 3455. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2016.18.038.

[14] 杨海龙, 杨祎. 全身麻醉对妇科手术患者血液流变学、血流动力学以及血E、NE、COS水平的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(18): 2521-2523, 2527. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170906.001.
YANG H L, YANG Y. Effect of general anesthesia on hemorrheology, hemodynamics and levels of blood E, NE and COS in patients undergoing gynecological surgery[J]. J Hainan Med Univ, 2017, 23(18): 2521-2523, 2527. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170906.001

[15] 季汉初, 黄向华, 覃斌, 等. 后腹腔镜肾切除术在肾癌治疗中的综合疗效研究[J]. 吉林医学, 2013, 34(9): 1636-1637. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2013.09.026.
JI H C, HUANG X H, QIN B, *et al*. Comprehensive efficacy of retroperitoneal laparoscopic nephrectomy in the treatment of renal cancer[J]. Jilin Med J, 2013, 34(9): 1636-1637. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2013.09.026.

(**收稿**:2021-01-12;**修回**:2021-04-28)

(编辑 汪勤俭)