

بررسی فراوانی اوستئودیستروپی کلیوی در بیماران همودیالیزی بیمارستان فاطمه زهرا ساری در سال ۱۳۷۷

مریم برزین (M.D.) *
پزشکی (M.D.) ***
ام البنین تازیکی (M.D.) **
حمود

چکیده

سابقه و هدف : اوستئودیستروپی کلیوی نشاندهنده عوارض اسکلتی در مراحل انتهایی بیماری مزمن کلیوی است. از آنجا که امروزه اکثر بیماران با استفاده از روش‌های نگهدارنده و دیالیز به مدت طولانی زنده می‌مانند در تعداد زیادی از آنها انواعی از گرفتاری استخوانی دیده می‌شود که در صورت عدم درمان برای بیماران عوارضی را به وجود می‌آورد. این بررسی به منظور تعیین میزان شیوع عارضه فوق در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی تحت درمان با همودیالیز مراجعه کننده به بیمارستان حضرت فاطمه زهرا ساری در سال ۱۳۷۷ صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها : تحقیق به روش توصیفی بر روی ۴۱ بیمار مبتلا به نارسایی کلیه که به طور مداوم تحت همودیالیز (هفته‌ای سه بار و هر بار به مدت ۴ ساعت) قرار داشتند و پس از توضیح طرح حاضر به همکاری شدند، صورت پذیرفت. برای هر بیمار ۹ کلیشه رادیوگرافی از دست‌ها، رخ قفسه سینه، رخ لگن، نیم‌رخ جمجمه، رخ و نیم‌رخ فقرات کمری، و رخ زانوها تهیه گردید و توسط رادیولوژیست مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج : از ۴۱ فرد مورد بررسی ۲۲ نفر مرد (۵۴ درصد) و ۱۹ نفر زن (۴۶ درصد) با میانگین سنی ۴۹ سال و محدوده سنی ۱۶ تا ۷۰ سال بودند. تعداد ۲۳ نفر (۵۶ درصد) از مجموع ۴۱ فرد مورد بررسی تغییرات رادیولوژیک به نفع اوستئودیستروپی را نشان دادند که از این تعداد ۶۱ درصد مرد و ۳۹ درصد زن بودند.

استنتاج : میزان شیوع اوستئودیستروپی کلیوی در بیماران همودیالیزی بیمارستان حضرت فاطمه زهرا نسبتاً بالا می‌باشد. توصیه می‌شود برنامه غربالگری در جمعیت‌های در معرض خطر ابتلا به بیماری مزمن کلیوی به منظور تشخیص به موقع انجام گیرد تا ضمن پیشگیری از بروز نارسایی کلیوی از بروز عوارض آن نیز پیشگیری به عمل آید.
واژه‌های کلیدی : نارسایی مزمن کلیوی، اوستئودیستروپی کلیوی، همودیالیز

مقدمه

پیوند کلیه، طول عمر بیماران بیشتر شده و ROD نیز با شیوع بیشتر دیده می‌شود. اختلالات اسکلتی در ROD عبارتند از: (۱) تشدید سرعت Turnover استخوانی در اوستئیت فیبروزا (Osteitis fibrosa) و

اوستئودیستروپی کلیوی (ROD)^(۱) واکنش اسکلت بدن به بیماری مزمن کلیوی است. در گذشته این بیماران آنقدر زنده نمی‌ماندند تا ضایعات استخوانی در آنها ظاهر شود، اما با پیشرفت‌های تکنیکی در زمینه دیالیز و

1. Renal osteodystrophy

این تحقیق طی شماره ۲-۷۷ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

✉ ساری- مرکز آموزشی درمانی امام خمینی- بخش رادیولوژی

*** پزشک عمومی

* متخصص رادیولوژی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** متخصص داخلی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

Mixed disorder که بیشتر در بیماران دیالیزی دیده می شود و همراه با افزایش سطح هورمون PTH است؛ و (۲) شرایط همراه با کاهش Turnover استخوانی که اوستئومالاسی و ضایعات آدینامیک می باشند و بیشتر در بیماران با دیالیز صفاقی مشاهده می شوند و معمولاً همراه با میزان طبیعی یا کاهش یافته PTH یا تجمع آلومینیوم در این بیماران است (۱). مجموعه تغییرات اسکلتی حاصله عبارتند از: (۱) اوستئومالاسی (بالغین) یا ریکتز (بچه ها)؛ (۲) تغییرات استخوانی ناشی از هیپرپاراتیروئیدی؛ و (۳) اوستئواسکلروز.

اختلال در میزان هورمون پاراتیروئید و متابولیسم ویتامین D عوامل عمده فیزیوپاتولوژیک منجر شونده به ROD هستند (۲). در ابتدای CRF^(۱) سطح سرمی PTH ثانویه به احتباس فسفر، هیپوکلسمی، تغییرات متابولیسم ویتامین D، و عدم پاسخ کلسم به PTH، افزایش می یابد (۱). اوستئیت فیروزا به علت افزایش فعالیت هورمون پاراتیروئید ایجاد می شود. ضایعات استخوانی به علت جذب موضعی استخوان که توسط بافت فیروز جایگزین می شود، ایجاد می گردند. Mixed disorders عبارت از وجود مجموعه علائم مربوط به اوستئومالاسی و اوستئیت فیروزا در یک بیمار کلیوی می باشد و در اغلب بیوپسی های این بیماران دیده می شود، اگرچه شایعترین نمای بیماری استخوانی در این بیماران به صورت اوستئومالاسی یا ریکتز می باشد (۲).

شدت و ماهیت گرفتاری استخوانی که در بیماران اورمیک دیده می شود ممکن است از یک بیمار تا بیمار دیگر متفاوت باشد. بعضی از علل احتمالی این تفاوت ها عبارتند از سن بیمار، نوع بیماری زمینه ای کلیوی، طول مدت نارسایی کلیوی، رژیم غذایی، نوع درمان، و مدت زمان دیالیز (۳). بیوپسی استخوان روش استاندارد طلایی

برای تشخیص ROD می باشد، اما از آنجا که یک کار تهاجمی است، فقط زمانی که با استفاده از روش های غیر تهاجمی نتوانیم نوع بیماری استخوانی را مشخص نماییم، مورد استفاده قرار می گیرد (۱). روش دیگری که برای تشخیص ROD مورد استفاده قرار می گیرد، استفاده از کلیشه های رادیوگرافی است. البته از آنجا که حداقل ۵۰ درصد مینرال استخوان باید از بین برود تا با استفاده از رادیوگرافی قابل تشخیص باشد، لذا اصولاً حساسیت روش های رادیوگرافی به ویژه در تشخیص زودرس دمنرالیزاسیون استخوان نسبتاً پایین است (۲، ۱). اما انواع دیگر بیماری استخوانی شامل هیپرپاراتیروئیدی، ریکتز، و اوستئواسکلروز به خوبی با رادیوگرافی قابل تشخیص هستند. همچنین مشاهده شده است که قبل از شروع همودیالیز علی رغم این که علائم بالینی بیماری استخوانی در کمتر از ۱۰ درصد بیماران کلیوی وجود دارد، شواهد رادیولوژیک در ۳۵ درصد بیماران و اختلالات هیستولوژیک در ۹۰ درصد بیماران دیده می شود (۴).

تجمع آمیلوئید نیز موجب بروز آمیلوئیدوز ناشی از دیالیز (DRA) می شود. در این بیماران کیست های استخوانی در اطراف مفاصل به ویژه در استخوان های کارپال و تارسال، سرفمور، هومروس، و دیستال رادیوس دیده می شوند. وجود این کیست ها مشخصه این عارضه می باشد.

در صورت بروز ROD این بیماران در معرض خطر شکستگی پاتولوژیک هستند و بیشترین استخوان هایی که در معرض خطر شکستگی می باشند، دنده، ران، و مهره ها هستند (۱). در یک بررسی میزان شیوع شکستگی مهره ها در ۱۸۷ مرد دیالیزی برابر ۲۰/۹ درصد بوده است (۵). به علاوه دردهای استخوانی حتی در صورت

در مردان بیش از زنان بوده است. سن بیماران مبتلا به ROD از ۱۶ تا ۷۰ سال با میانگین ۴۹ سال بود، و ۷۶ درصد در گروه سنی ۴۰ تا ۷۰ سال قرار داشتند. بیماری زمینه‌ای عامل ایجاد CRF در کل بیماران مورد بررسی در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی علل اوستئودیسτροφی در ۴۱ بیمار همودیالیزی مراجعه کننده به بخش دیالیز بیمارستان فاطمه زهرا ساری در سال ۱۳۷۷

بیماری زمینه‌ای	تعداد از کل بیماران دیالیزی	مبتلا به ROD	درصد بروز ROD
دیابت	۶ (۱۵٪)	۵	۸۳
ناشناخته	۲۲ (۵۳٪)	۱۳	۵۶
گلو مرونفریت	۴ (۱۰٪)	۲	۵۰
کلیه پلی کیستیک	۲ (۵٪)	۱	۵۰
هیپرتانسیون	۷ (۱۷٪)	۲	۲۸

درصد بروز ROD در بیماران دیابتی از همه بیشتر (۸۳ درصد) و در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون از همه کمتر (۲۸ درصد) بود. طول مدت دیالیز در مبتلایان به ROD از ۶ ماه تا ۱۰ سال بوده است. بروز ROD ارتباط مستقیمی با طول مدت دیالیز داشته و هر چه طول مدت دیالیز بیشتر بود امکان پیدایش ROD نیز افزایش نشان داد.

جدول شماره ۲: درصد بروز ROD در بیماران همودیالیزی مراجعه کننده به بخش دیالیز بیمارستان فاطمه زهرا ساری در سال ۱۳۷۷

طول مدت دیالیز	تعداد کل بیماران	مبتلایان به ROD	درصد بروز ROD
کمتر از ۱۲ ماه	۱۱ (۲۷٪)	۵	۴۵
۱۲-۴۸ ماه	۲۳ (۵۶٪)	۱۲	۵۲
بیش از ۴۸ ماه	۷ (۱۷٪)	۶	۸۶

یافته‌های حاصله از بررسی کلیشه‌های رادیوگرافی بیماران در جداول شماره ۳ و ۴ آمده است.

عدم وجود شکستگی نیز شایع است (۱). جهت پیشگیری از ROD علاوه بر استفاده از اقدامات درمانی مناسب، آموزش بیماران و پرسنل و پزشکان و به ویژه آشنا کردن بیماران با عوارض استخوانی و لزوم پیگیری درمان‌های مربوطه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در تحقیق حاضر تلاش شده است تا با بررسی بیماران دیالیزی بیمارستان فاطمه زهرا ساری علاوه بر ارزیابی وضعیت کنونی بیماران در صورت لزوم تغییر رویه درمانی مد نظر قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

تحقیق به روش توصیفی بر روی ۴۱ بیمار از کل ۵۰ بیمار دیالیزی که پس از توضیح طرح موفق به تهیه کلیشه از آنها شدیم صورت گرفت (۲ مورد فوت و ۷ مورد عدم همکاری). علایم رادیولوژیک هر بیمار در فرم مخصوص ثبت گردید.

اطلاعات کلی بیماران شامل سن، جنس، شغل، سواد، نوع بیماری زمینه‌ای، سن شروع، و طول مدت دیالیز در فرم اطلاعاتی شماره ۱ ثبت شدند. ضمناً نتایج آزمایشات بیوشیمیایی هر بیمار از جمله میزان کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، اوره، و کراتینین که همزمان با آخرین مراجعه بیمار ثبت شده بود، در همان فرم درج گردید.

نتایج

از ۴۱ بیمار دیالیزی مورد بررسی ۲۲ نفر (۵۴ درصد) مرد و ۱۹ نفر (۴۶ درصد) زن بودند. در مجموع، ۲۳ نفر (۵۶ درصد) تغییرات رادیولوژیک به نفع اوستئودیسτροφی کلیوی را نشان دادند که از این تعداد ۶۱ درصد مرد و ۳۹ درصد زن بودند. شصت و سه درصد از مردان دیالیزی و ۴۷ درصد از زنان دیالیزی علایم رادیولوژیک ROD را نشان دادند، یعنی فراوانی نسبی ابتلا به ROD

مواردی که آلکالن فسفاتاز آنها طبیعی بود علایم رادیولوژیک هیپرپاراتیرویدیسم را نداشتند بلکه علایم آنها شامل کلسیفیکاسیون عروقی، اوستئوپنی، و یا تغییرات کیستیک بوده است.

بحث

آمار مراکز مختلف دنیا که بر روی شیوع اوستئودیستروپی کلیوی (با استفاده از کلیشه‌های رادیوگرافی) مطالعه کرده‌اند، تفاوت قابل توجهی با یکدیگر دارند. یکی از علل این اختلاف آماری ممکن است مربوط به استفاده از تکنیک‌های مختلف رادیوگرافی در مراکز متفاوت باشد (۱).

در تحقیق حاضر، از ۴۱ بیمار دیالیزی ۲۳ نفر (۵۳ درصد) حداقل یکی از علایم اوستئودیستروپی را در کلیشه‌های تهیه شده نشان دادند. در یکی از کتب مرجع شیوع علایم رادیولوژیک ۳۵ درصد ذکر شده است (۴). در مطالعه مشابهی که در تهران (بیمارستان‌های طالقانی و لبافی‌نژاد) بر روی ۴۰ بیمار دیالیزی توسط رهبر و همکاران در سال ۱۳۷۷ صورت گرفته است، میزان شیوع ROD ۹۷/۵ درصد گزارش شده است (۶). در آن مطالعه، ۳۵ درصد بیماران مبتلا به اوستئودیستروپی خفیف (اوستئوپوروز خفیف) بوده‌اند. از آنجا که تشخیص اوستئوپوروز خفیف با استفاده از رادیوگرافی ساده دقیق نبوده و همچنین سایر علل اوستئوپوروز (از جمله پس از یائسگی و سالمندی) از مطالعه مجزا نشده‌اند، به نظر می‌رسد به آمار تهران باید با دیده تردید نگریسته شود به خصوص آن که اصولاً بروز اوستئوپوروز (کاهش توده استخوانی بدون اختلال در مینرالیزاسیون استخوان) در بیماران مبتلا به ROD شایع نیست، زیرا معمولاً اوستئوپنی در این بیماران همراه با افزایش اوستئوید می‌باشد (۳، ۱). در مجموع به

جدول شماره ۳: شیوع علایم مثبت رادیوگرافیک بر حسب کلیشه تهیه شده در ۲۳ بیمار همودیالیزی مبتلا به اوستئودیستروپی مراجعه کننده به بیمارستان فاطمه زهرا ساری در سال ۱۳۷۷

نوع رادیوگراف	دیده شدن علایم دال بر اوستئودیستروپی (درصد)
ی	(
دست	۷۴
جمعیه	۴۰
زانو	۳۷
قفسه سینه	۲۴
لگن	۲۰
فقرات کمری	۱۶

جدول شماره ۴: شیوع نسبی تغییرات رادیوگرافی در ۲۳ بیمار همودیالیزی مبتلا به اوستئودیستروپی مراجعه کننده به بیمارستان فاطمه زهرا ساری در سال ۱۳۷۷

نوع تغییر	تعداد (درصد)
جذب زیر پریوستی	۱۵ (۶۵)
تغییرات کیستیک استخوان	۱۰ (۴۴)
کلسیفیکاسیون عروقی	۹ (۴۰)
اوستئوپنی	۷ (۲۸)
اوستئواسکلروز	۶ (۲۲)
نمای Salt and pepper جمعیه	۴ (۱۶)
علامت Rugger jersey در مهره‌ها	۴ (۱۶)
کندروکلسینوز	۱ (۴)
رآکسیون پریوست	۱ (۴)

اوستئوپنی در ۱۴ نفر (۳۴ درصد) از کل بیماران دیالیزی مشاهده شد که ۷ مورد آن ناشی از سن بالا و ۷ مورد ثانویه به ROD بوده است.

میزان کلسیم و فسفر خون تحت تأثیر فاکتورهای متعددی نظیر مصرف داروها، فرکانس دیالیز، و نوع تغذیه قرار دارد. در بررسی حاضر ۷۲ درصد مبتلایان به ROD و ۷۵ درصد غیر مبتلایان دارای کلسیم نرمال سرم بوده‌اند. همچنین ۲۰ درصد مبتلایان به ROD و ۱۹ درصد غیر مبتلایان دارای فسفر نرمال سرم بودند.

در مطالعه ما ۷۲ درصد مبتلایان به ROD، آلکالن فسفاتاز بیش از حد طبیعی داشتند. بیست و هشت درصد

نظرمی‌رسد آمار تحقیق حاضر به آمار کتب مرجع نزدیکتر باشد.

در مطالعه حاضر مشخص شد که فراوانی نسبی ROD در موارد زیر افزایش نشان می‌دهد: (۱) سنین بالای ۴۰ سال (۷۶ درصد مبتلایان بالای ۴۰ سال داشتند)؛ (۲) بیمارانی که به مدت طولانی‌تری دیالیز می‌شدند (۸۶ درصد بیمارانی که بیش از ۴۸ ماه دیالیز می‌شدند دچار ROD شدند)؛ و (۳) بیماران دیابتی (۸۳ درصد دیابتی‌های مبتلا به CRF علایم اوستئودیستروفی را نشان دادند). یافته‌های فوق با سایر مطالعات همخوانی دارد (۶،۳). در مطالعه رهبر و همکاران مشخص شد که پس از ایجاد نارسایی کلیه، هر چه زمان شروع همودیالیز به تأخیر بیفتد درجه‌های شدیدتری از اوستئودیستروفی مشاهده می‌شود (۶).

در مطالعه ما فراوانی نسبی بروز اوستئودیستروفی در مردان بیش از زنان بوده است (۶۱ درصد در مقابل ۳۹ درصد). هنوز ارتباط استروئیدهای جنسی با اوستئودیستروفی کلیوی دقیقاً مشخص نشده است، اما ثابت شده است که خانم‌ها دارای ریسک بالاتری از نظر احتمال ابتلا به هیپرپاراتیروئیدی ثانویه هستند. در عوض آقاییانی که تحت دیالیز صفاقی قرار دارند بیشتر در معرض ابتلا به اوستئومالاسی و بیماری استخوانی آدینامیک می‌باشند (۱). در مطالعه رهبر و همکاران میزان بروز ROD در زنان اندکی بیش از مردان بوده است (۵۲/۵ درصد در مقابل ۴۷/۵ درصد). مع‌هذا بیشترین تعداد زنان در مطالعه مذکور در گروه مبتلا به اوستئودیستروفی خفیف (ابتلا به اوستئوپوروز) قرار داشته‌اند (۶).

در بررسی ما شایعترین علت منجر شونده به CRF، پس از کنار گذاشتن علل ناشناخته، ابتدا هیپرتانسیون (۱۷ درصد)، و سپس دیابت (۱۵ درصد) بوده است. در مطالعه حیدری (۱۳۸۰) بر روی ۳۵۳ بیمار همودیالیزی

استان مازندران، فشار خون بالا در ۲۴/۶ درصد، گلو مریولو نفریت در ۱۰/۸ درصد، و دیابت در ۹ درصد موارد، علل شایع بروز نارسایی کلیوی بوده‌اند (۷). در آمار خارجی دیابت با شیوع ۲۵ الی ۳۸ درصد و در آمار تهران دیابت با شیوع ۳۰ درصد به عنوان شایعترین عامل ایجاد CRF ذکر شده است (۹،۸،۶).

در بررسی رادیوگرافی‌های بیماران، بیشترین تغییرات استخوانی در رادیوگرافی دست‌ها دیده شد (۷۴ درصد) که این یافته با کتب مرجع مطابقت دارد (۲). شایعترین علامت نیز جذب زیر پرپیوستی بوده است (۲۵ درصد) که در دست راست بیشتر دیده شد. میزان شیوع جذب زیر پرپیوستی در مطالعه تهران ۱۵ درصد (۵) و در آمار خارجی (با استفاده از روش‌های Magnification) ۲۹ درصد و در سویس در کمتر از نیمی از بیماران بوده است (۶،۴). در مجموع از نظر محل درگیری و ترتیب شیوع علایم، یافته‌های بیماران ما تقریباً با آنچه در سایر مراجع ذکر شده مطابقت دارد (۶،۳،۲،۱). طرح‌های پرتوشناسی اوستئومالاسی کمتر تشخیصی هستند و تنها یافته پاتوگنومونیک اوستئومالاسی وجود Looser zone می‌باشد. بر اساس مطالعات به عمل آمده کمتر از ۲ درصد بیمارانی که دیالیز می‌شوند، Looser zone نشان می‌دهند (۱۰). در تحقیق حاضر در ۲ بیمار (۴/۸ درصد) این علامت مشاهده شد.

پیشنهاد می‌شود برنامه‌های غربالگری در مورد جمعیت‌های در معرض خطر از جمله مبتلایان به دیابت و هیپرتانسیون انجام گیرد، زیرا هنگامی که CRF به وجود می‌آید خود به خود به سمت بیماری انتهایی کلیوی (ESRD) پیشرفت می‌کند. شیوع سالیانه CRF تقریباً ۲۰۰ مورد در هر یک میلیون نفر، و میزان شیوع ESRD ۱۰ مورد در هر یک میلیون نفر می‌باشد (۱۱).

1. End Stage renal disease

و شدت بیماری استخوانی مرتبط با آلومینیوم کاست (۱).

سپاسگزارى

با تقدیر از سرکارخانم دکتر زهرا کاشی که در توجیه طرح برای بیماران همکاری مؤثر نمودند. همچنین از پرسنل رادیولوژی بیمارستان فاطمه زهرا ساری جهت تهیه رادیوگرافی‌ها تشکر می‌نمایم.

اقدامات درمانی و پیشگیری مناسب از جمله رژیم غذایی، کنترل اسیدوز، آنمی و هیپرتانسیون، جهت حفظ عملکرد کلیوی می‌تواند در جلوگیری از مرگ و میر بیشتر بعد از شروع دیالیز مفید باشد (۱۲). در اغلب موارد اوستئومالاسی در بیماران دیالیزی به علت تماس با آلومینیوم است. لذا امروزه با کاهش بار آلومینیوم بیماران دیالیزی و کنترل منظم محتوای آلومینیوم دیالیز شده می‌توان از میزان بروز

فهرست منابع

1. Brenner B. *The kidney*. 6th ed. Philadelphia: Saunders company, 2000: 2139- 45.
2. Edeiken S. *Roentgen diagnosis of diseases of bone*. 4th ed. vol 2, Baltimore: Williams & Wilkins, 1990: 1191- 1218.
3. Massry Sh. *Textbook of nephrology*. 2nd ed. Vol 2, Baltimore: Williams & Wilkins, 1989: 1283- 85.
4. Fauci. *Harrisons: principle of internal medicine*. 14th ed. Vol 2, Newyork: McGraw Hill, 1998: 1516.
5. Apsuni K. Risk factor for vertebral fracture in ROD. *American journal kidney*. 1999; Feb, 287- 22.
6. رهبر، خسرو؛ سرکندی، مجتبی؛ حقیقی، شیرین. بررسی شیوع اوستئودیستروپی و ارتباط شدت آن با زمان شروع درمان در بیماران تحت درمان با همودیالیز طی سال ۱۳۷۸. *مجله پژوهنده*، سال پنجم، شماره ۱۷، بهار ۷۹: ۱۷-۲۲.
7. حیدری، بهزاد. اتیولوژی نارسایی کلیه در بیماران همودیالیزی استان مازندران در سال ۱۳۷۷. *مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی*
8. Wildin J. *Textbook of medicine*. 3rd ed. Churchill Livingstone, 1997: 823- 829.
9. Bennett JC. *Cecil Textbook of medicine*. 20th ed. Philadelpha:Saunders, Company, 1996: 1375- 1379.
10. Parfitt AM. A structural approach to renal bone disease. *J Bone Miner Res*. Phil Delphia, 1998; 1213- 1220.
11. Jehle PM, Jehle DR. Renal osteodystrophy: new insights in pathophysiology. *Nephron*. 1998; 79: 249- 246.
12. Schober H. Han ZH. Foldes AJ. Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients. *N Am Soc Nephron*. 1998; 1225- 1233.