

# 右美托咪定预防全身麻醉后导尿患者阴茎勃起和苏醒期膀胱刺激征

孙成成 楼群兵 李 军

**摘要** **目的** 观察右美托咪定对全身麻醉诱导后导尿患者阴茎勃起和苏醒期膀胱刺激征的预防作用。**方法** 拟行择期外科手术男性患者 1000 例,ASA 分级 I ~ II 级,随机分为 C、D 两组( $n = 500$ )。C 组为对照组,D 组为右美托咪定组。C 组和 D 组在麻醉诱导前 15min 分别静脉泵注生理盐水和右美托咪定  $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ,均在完成麻醉诱导并气管插管后 10min 内开始导尿,观察两组患者给药前( $T_0$ )、全麻诱导前( $T_1$ )、气管插管后导尿前( $T_2$ )、导尿过程中( $T_3$ )阴茎勃起的发生率及程度,记录两组患者苏醒期膀胱刺激征的发生率及程度。**结果** C 组在  $T_3$  时间点高发并分级最高(与  $T_2$  点相比, $P < 0.05$ ),D 组两时间点发生例数及分级差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。D 组在  $T_2$  和  $T_3$  时间点阴茎勃起发生率分别为 4.0% 和 5.6%,明显低于 C 组(15.4%、77.8%, $P < 0.05$ );在  $T_3$  时间点阴茎勃起 1 级、2 级和 3 级发生率分别为 4.4%、1.0% 和 0.2%,明显低于 C 组(62.6%、11.4%、3.8%, $P < 0.05$ )。D 组苏醒期膀胱刺激征发生率明显低于 C 组(28.4% vs 63.0%, $P < 0.05$ ),其中 1 分、2 分及 3 分的发生率分别为 15.6%、10.4% 及 2.4%,明显低于 C 组(22.0%、21.0%、20.0%, $P < 0.05$ )。**结论**  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  右美托咪定全身麻醉诱导前泵注可预防导尿过程中阴茎勃起和苏醒期膀胱刺激征的发生,提高患者的舒适度。

**关键词** 右美托咪定 阴茎勃起 膀胱刺激征

中图分类号 R614

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.039

**Dexmedetomidine Prevent Penile Erection after General Anesthesia Induction and Bladder Irritation during Recovery.** Sun Chengcheng, Lou Qunbin, Li Jun. Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China

**Abstract** **Objective** To observe the preventive effect of dexmedetomidine on penile erection (PE) after general anesthesia induction and urinary bladder irritation during recovery (UBIR) with urethral catheterization in male patients. **Methods** A total of 1000 male patients with ASA grade I ~ II were randomly divided into control group (group C) and dexmedetomidine group (group D,  $n = 500$ ). Dexmedetomidine ( $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ) was intravenous pumped in group D and saline was given in group C 15 minutes before anesthesia induction. Both groups started catheterization within 10 minutes after endotracheal intubation. The incidence and grade of PE before infusion ( $T_0$ ), before induction ( $T_1$ ), before catheterization ( $T_2$ ) and during catheterization ( $T_3$ ) were observed. The degree and extent of UBIR were observed and recorded. **Results** The incidence and grade of PE at  $T_3$  time - point in group C were highest (Compared with  $T_2$  and other time - points,  $P < 0.05$ ), but there was no statistically differences in incidence and grade of PE in group D between at  $T_3$  and  $T_2$  time - points ( $P > 0.05$ ). The incidence of PE at  $T_2$  and  $T_3$  time - points were 4.0% and 5.6% in group D, which was significantly lower than those in group C (15.4%, 77.8%,  $P < 0.05$ ). The incidence of PE at grade 1, 2 and 3 was 4.4%, 1.0% and 0.2% respectively in group D, which was significantly lower than those in group C (62.6%, 11.4%, 3.8%,  $P < 0.05$ ). The incidence of UBIR was significantly lower (28.4% vs 63.0%,  $P < 0.05$ ), among which the incidence of UBIR at grade 1, 2 and 3 were 15.6%, 10.4% and 2.4%, which was significantly lower in group D than those in group C (22.0%, 21.0%, 20.0%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion**  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  dexmedetomidine pumped before anesthesia induction could prevent the occurrence of PE during catheterization and UBIR, which can improve patients' comfort.

**Key words** Dexmedetomidine; Penile erection; Bladder irritation

外科长时间手术需要导尿,为减少患者不适而常

在麻醉后进行,但导尿过程中因阴茎勃起而致受阻的情况时有发生,文献报道全身麻醉下阴茎勃起的发生率约为 3.5%,年轻患者发生率更高<sup>[1]</sup>。临床常采用冷敷、血管活性药物及阴茎背神经阻滞等方法进行处理,可缓解部分患者症状,但效果并非理想<sup>[2]</sup>。全身

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院育英儿童医院麻醉科(孙成成、楼群兵、李军);温州医科大学附属义乌医院麻醉科(孙成成)

通讯作者:李军,电子信箱:lijun0068@163.com

麻醉苏醒期导尿管相关的膀胱刺激症状术后较为常见,常引发患者术后躁动等不适。实验证实阴茎海绵体和阴茎动脉附近 $\alpha$ 肾上腺素能受体的数量远多于 $\beta$ 肾上腺素受体的数量<sup>[3]</sup>。右美托咪定是一种新型高选择性 $\alpha_2$ 受体激动剂,其受体选择性 $\alpha_1:\alpha_2$ 为1:1600,具有镇静、镇痛、抗交感的作用。本研究旨在探讨麻醉诱导前静脉微泵右美托咪定能否预防阴茎勃起及降低导尿管相关膀胱刺激征的发生,为临床舒适化医疗提供研究基础。

### 资料与方法

1. 一般资料:随机选择2014年6月~2016年2月在笔者医院全身麻醉下择期手术(手术时间<2h)并行留置导尿的男性患者1000例,患者均符合以下要求:①美国麻醉医师协会(ASA)分级I~II级;②年龄20~50岁;③无血液系统疾病、高血压、糖尿病史;④无阴茎外伤史、包茎、阴茎异常勃起病史及阴茎勃起功能障碍病史,无术前阴茎局部用药史;⑤无II~III度房室传导阻滞、窦性心动过速或心动过缓者;⑥非泌尿外科手术。本研究经笔者医院伦理委员会审查批准,患者签署知情同意书。于麻醉诱导前采用随机数字表法分为两组:生理盐水对照组(C组)、右美托咪定组(D组),每组500例。

2. 麻醉方法:所有患者术前均禁食8h、禁饮4h,入手术室开放静脉,连续监测无创血压、心电图、心率及指氧饱和度。静脉开放后C组和D组分别给予生理盐水、 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号12092934,用生理盐水稀释)20ml,15min静脉微泵完毕。随后开始常规麻醉诱导,丙泊酚 $1.5\sim 2\text{mg}/\text{kg}$ 、舒芬太尼 $0.3\sim 0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 、苯磺顺阿曲库铵 $0.2\text{mg}/\text{kg}$ ,面罩加压给氧3min行气管插管机械通气。气管插管成功后10min内开始导尿。诱导过程中严密观察血压和心率的变化,若出现血压下降和心率减慢可以通过加快补液和使用抗胆碱药来纠正,不使用血管活性药以避免其影响对阴茎勃起的判断。

3. 观察指标:C、D两组患者给药前( $T_0$ )、全身麻醉诱导前( $T_1$ )、气管插管后导尿前( $T_2$ )、导尿过程中( $T_3$ )观察阴茎勃起的例数及每例患者出现勃起的最大分级。判断勃起状态用Porst分级法:0级,完全没有反应;1级,轻微勃起;2级,不完全勃起;3级,完全勃起<sup>[4]</sup>。手术结束后患者苏醒拔管送PACU,记录患者在PACU出现苏醒期膀胱刺激征的发生率及程度。膀胱刺激征严重程度分为:0分,无尿管刺激反应;1分,仅在问及才表述轻度尿道不适;2分,自诉尿急、

尿道不适,但能忍受,无需进一步处理;3分,难以忍受的尿急、下腹会阴部胀痛感等的不适,欲拔出导管,伴有烦躁不安、心率增快、血压增高需要进一步药物对症镇静镇痛处理<sup>[5]</sup>。

4. 统计学方法:采用SPSS 13.0统计软件进行统计分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组内比较采用重复测量方差分析,组间比较采用 $t$ 检验,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,等级资料比较采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般情况比较:两组患者在年龄、体重指数、已婚率等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1)。

表1 两组患者一般资料的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	体重指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	已婚率(%)
C组	500	39.59 $\pm$ 13.52	23.75 $\pm$ 4.23	74.35
D组	500	40.16 $\pm$ 12.98	22.86 $\pm$ 2.36	71.58

2. 阴茎勃起的例数及勃起分级的比较:C组在 $T_3$ 时间点高发并分级最高(与 $T_2$ 点相比, $P<0.05$ ),D组两时间点发生例数及分级差异无统计学意义( $P>0.05$ )。D组在 $T_2$ 和 $T_3$ 时间点阴茎勃起发生率各为4.0%和5.6%,明显低于C组(15.4%,77.8%, $P<0.05$ )。其中在 $T_3$ 时间点,D组阴茎勃起1级、2级和3级发生率分别为4.4%、1.0%和0.2%,明显低于C组(62.6%、11.4%、3.8%, $P<0.05$ ),表明右美托咪定可显著减少导尿时候阴茎勃起的发生率及分级(表2)。

表2 两组患者阴茎勃起的例数及勃起分级的比较[n(%)]

组别	分级	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
C组	0级	500	500	423(84.6)	111(22.2)*
	1级	0	0	58(11.6)	313(62.6)*
	2级	0	0	12(2.4)	57(11.4)*
	3级	0	0	7(1.4)	19(3.8)*
D组	0级	500	500	480(96.0) <sup>#</sup>	472(94.4) <sup>#</sup>
	1级	0	0	17(3.4) <sup>#</sup>	22(4.4) <sup>#</sup>
	2级	0	0	3(0.6) <sup>#</sup>	5(1.0) <sup>#</sup>
	3级	0	0	0(0)	1(0.2) <sup>#</sup>

与 $T_2$ 点比较,\* $P<0.05$ ;与C组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

3. 两组患者导尿管相关膀胱刺激征的发生情况比较:D组膀胱刺激征发生率明显低于C组(28.4%

vs 63.0% , $P < 0.05$ ),其中1分、2分及3分的发生率分别为15.6%、10.4%及2.4%,明显低于C组(22.0%、21.0%、20.0% , $P < 0.05$ ),表明右美托咪定可显著减少苏醒期膀胱刺激征的发生及严重程度(表3)。

表3 两组患者膀胱刺激征程度比较[n(%)]

组别	n	0分	1分	2分	3分
C组	500	185(37.0)	110(22.0)	105(21.0)	100(20.0)
D组	500	358(71.6) <sup>#</sup>	78(15.6) <sup>#</sup>	52(10.4) <sup>#</sup>	12(2.4) <sup>#</sup>

与C组比较, \* $P < 0.05$

### 讨 论

麻醉后阴茎勃起的发生率不高,但是一旦发生,可致阴茎变长、硬度增加、解剖标志移位、膀胱颈挛缩使导尿管或内窥镜置入困难,强行操作会造成出血、尿道括约肌损伤甚至阴茎折断等不可逆损伤。

阴茎勃起的机制至今不清,整个过程涉及神经、血管、内分泌、心理等因素,支配阴茎勃起的神经中枢对视觉、触觉、嗅觉性刺激等进行处理整合致使阴茎勃起<sup>[6]</sup>。目前多认为术中勃起是一种反射性勃起,麻醉后对外阴区的清洗、消毒及导尿管的置入等使阴茎局部受到刺激,激活骶段脊髓的副交感神经中枢而诱发阴茎勃起。也有研究发现全身麻醉药物可引起阴茎勃起,丙泊酚全身麻醉后可能因产生性幻觉或中枢受抑制而产生阴茎勃起;吸入全身麻醉药通过抑制自主神经、改变阴茎血管的阻力而增加阴茎血流,导致阴茎勃起<sup>[7]</sup>。Bakan等<sup>[8]</sup>发现全身麻醉下行膀胱镜手术中阴茎勃起的患儿,在停用瑞芬太尼后部分患儿勃起的阴茎疲软,考虑阴茎勃起和瑞芬太尼有关,但是机制不清。

临床上有多种方法处理围术期阴茎勃起,如冷敷、 $\alpha$ 受体激动剂、 $\beta_2$ 受体激动剂、抗胆碱类药物、硝酸甘油、吸入麻醉药、氯胺酮、阴茎背神经阻滞等<sup>[9]</sup>。由于血管活性药不良的心血管反应、神经阻滞可致局部血肿及一些药物治疗机制不明等原因使这些方法的临床使用受限,且治疗效果并不尽如人意。有研究发现,全身麻醉诱导后出现阴茎勃起在静脉微泵给予右美托咪定后,阴茎勃起短时间内得到缓解<sup>[10]</sup>。Guler等<sup>[11]</sup>对7800例泌尿外科内镜手术患者总结,其中870例全身麻醉患者有3例发生勃起,给予0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定静脉缓慢注射后,5min内勃起的阴茎均出现疲软。Clark等<sup>[12]</sup>对有性行为雄鼠的研究表明, $\alpha_2$ 受体拮抗剂育亨宾能成功逆转可乐定

所致的阴茎疲软状态,表明阴茎疲软与 $\alpha_2$ 受体有很大的关系。Kunisawa等<sup>[13]</sup>研究表明静脉缓慢注射右美托咪定几分钟后就可以导致外周血管收缩,这个作用主要归功于 $\alpha_2$ 受体。本研究发现导尿前给予右美托咪定可显著减少阴茎勃起的发生率及程度,表明右美托咪定可预防全身麻醉诱导后阴茎勃起发生。

全身麻醉诱导后行导尿管可很大程度上减轻患者对导尿管刺激的应激反应,且肌肉松弛、镇静和镇痛的作用也提高了导尿的成功率,但由于患者对导尿管刺激没有记忆,苏醒期易表现出对导尿管的刺激反应更为强烈。对于苏醒期膀胱刺激征常用的缓解方法有操作前解释、表面麻醉、神经阻滞、药物治疗等<sup>[14]</sup>。氯胺酮、曲马多、M型胆碱能受体拮抗剂是治疗苏醒期膀胱刺激征的基本药物,曲马多对全身麻醉术后的苏醒期膀胱刺激征有预防作用,其机制可能与镇痛作用相关<sup>[15]</sup>。右美托咪定主要通过两种途径发挥对苏醒期膀胱刺激征的镇痛作用,一是当导尿管的刺激传导至脊髓背角,右美托咪定通过作用于脊髓后角突触前膜及中间神经元突触后膜的 $\alpha_2$ 受体,使神经元细胞超极化,使疼痛信号的转导受到抑制。二是通过抑制下泌尿道黏膜中分布的C纤维和A $\delta$ 纤维对导尿管引起伤害性刺激的传导而起到镇痛的作用。同时,右美托咪定也具有镇静,减轻应激反应的作用<sup>[16]</sup>。本研究显示D组患者膀胱刺激征的发生率较C组明显减少,提高了患者的舒适度。

综上所述,右美托咪定全身麻醉诱导前泵注可预防导尿过程中阴茎勃起和苏醒期膀胱刺激征的发生,提高患者的舒适度。

### 参考文献

- 1 Staerman F, Nouri M, Couerdacier P, et al. Treatment of the enile erection with intracavernous phenylephrine[J]. J Urol, 1995, 153(5): 1478 - 1481
- 2 潘斌, 鲁军, 陆明, 等. 经尿道内镜术中阴茎勃起的临床干预效果及安全性分析[J]. 中国男科学杂志, 2011, 25(5): 14 - 17
- 3 应禄, 周利群. 坎贝尔-沃尔什泌尿外科学[M]. 9版. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 741 - 751
- 4 Porst H, van Ahlen H, Vahlensieck W. Relevance of dynamic cavernosography to the diagnosis of venous incompetence in erectile dysfunction[J]. J Urol, 1987, 137(6): 1163 - 1167
- 5 Agarwal A, Raza M, Singhal V, et al. The efficacy of tolterodine for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. Anesth Analg, 2005, 101(4): 1065 - 1067
- 6 郭敏. 与阴茎勃起生理相关的中枢递质信号系统的研究进展[J]. 医学信息, 2015, 28(26): 386 - 387

(下转第163页)

- for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol[J]. *Fertile Sterile*, 2009, 92(1): 236-239
- 3 Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3): 760-771
  - 4 Franks S, Adams J, Mason H, *et al.* Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Obstet Gynaecol*, 1985, 12(3): 605-632
  - 5 Bhatnagar AS, Hausler A, Schieweck K, *et al.* Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1990, 37(6): 1021-1027
  - 6 Homburg R, Hendriks M L, Konig T E, *et al.* Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study[J]. *Human Reprod*, 2012, 27(2): 468-473
  - 7 Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, *et al.* Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. *New Engl J Med*, 2007, 356: 551-566
  - 8 Wagman I, Lerin I, Kapusfany R, *et al.* Clomiphene citrate vs Letrozole for cryopreserved-thawed embryo transfer: a randomized, controlled trial[J]. *J Reprod Med*, 2010, 55(3/4): 134-138
  - 9 Badawy A, Abdel A, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial[J]. *Fertile Sterile*, 2009, 92(3): 849-852
  - 10 Casper RF, Mitwally MF. Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2011, 54(4): 685-695
  - 11 Ray CA, Chatterjee S. Frozen embryo transfer: the present practice and beyond[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2013, 24(2): 125-130
  - 12 Legro RS. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. *New Engl J Med*, 2014, 371(2): 119-129
  - 13 Haq Nawaz F, Virk S. Comparison of letrozole and clomiphene citrate efficacy along with gonadotrophins in controlled ovarian hyperstimulation for insemination cycles[J]. *J Reprod Infertile*, 2013, 14(3): 138-142
  - 14 Tehranejad ES, Nasiri R, Rashidi B, *et al.* Comparison of GnRH antagonist with long GnRH agonist protocol after OCP pretreatment in PCOS patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 282(3): 319-325
  - 15 The Rotterdam ESHER/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus of diagnostic criteria and long-term health risks relate to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 41-47
  - 16 Guerin LR, Prins JR, Robertson. SA Regulatory T-cells and immunotolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? [J]. *Hum Reprod Update*, 2009, 15(2): 517-535
  - 17 瑞兹克. 不孕症与辅助生殖(英)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 10-25
  - 18 Zhao Y, Du B, Jiang X, *et al.* Effects of combining low-dose aspirin with a Chinese patent medicine on follicular blood flow and pregnancy outcome[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5): 2372-2376
  - 19 宋桂红, 徐海英, 张芝榕, 等. 来曲唑联合 HMG 对多囊卵巢综合征患者促排卵的疗效观察[J]. *泰山医学院学报*, 2014, 35(1): 17-19
  - 20 刘宝莲, 韩宝生, 邱忠君, 等. 克罗米芬、来曲唑联合醋酸曲普瑞林促排卵在宫腔内人工授精助孕中的效果分析[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2015, 18(10): 1645-1647
  - 21 韩斌, 林津, 黄平, 等. 来曲唑促排卵的个体化应用[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 17(9): 1356-1359
  - 22 李本英, 付传翠. 来曲唑联合人绝经期促性腺激素对治疗克罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征患者疗效观察[J]. *医学信息*, 2015, 28(8): 102-103
  - 23 Bu Z, Sun Y. The impact of endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotrophin (hCG) administration on ongoing pregnancy rate in patients with different ovarian response [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145703 (收稿日期: 2016-12-03) (修回日期: 2017-01-01)

(上接第 159 页)

- 7 Abbasi HR, Ben Razavi SS, Hajiesmaeili MR, *et al.* Unwanted intra-operative penile erection during pediatric hypospadias repair comparison of propofol and halothane[J]. *Urol J*, 2013, 10(3): 988-992
- 8 Bakan M, Elicevik M, Bozkurt P, *et al.* Penile erection during remifentanyl anesthesia in children [J]. *Paediatr Anaesth*, 2006, 16(12): 1294-1295
- 9 李元, 樊雅玲, 庞波. 术中阴茎勃起治疗和预防的临床研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2015, 36(8): 730-732
- 10 陈洁, 汪小海, 马正良, 等. 右旋美托咪定静脉泵注治疗麻醉诱导后阴茎勃起的疗效分析[J]. *药学与临床研究*, 2015, 23(4): 380-382
- 11 Guler G, Sofikerim M, Ugur F, *et al.* Intravenous dexmedetomidine for treatment of intraoperative penile erection[J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44(2): 353-357
- 12 Clark JT, Smith ER, Davidson JM. Evidence for the modulation of sexual behavior by alpha-adrenoceptors in male rats[J]. *Neuroendocrinology*, 1985, 41(1): 36-43
- 13 Kunisawa T, Nagata O, Nagashima M, *et al.* Dexmedetomidine suppresses the decrease in blood pressure during anesthetic induction and blunts the cardiovascular response to tracheal intubation [J]. *J Clin Anesth*, 2009, 21(3): 194-199
- 14 洪甲庚, 王庆祥, 刘风. 全麻恢复期导尿管相关膀胱刺激症的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2012, 33(5): 334-338
- 15 Agarwal A, Yadav G, Gupta D, *et al.* Evaluation of intra-operative tramadol for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, double-blind study [J]. *Br J Anaesth*, 2008, 101(4): 506-510
- 16 徐斐, 敖虎山. 盐酸右美托咪定的临床应用[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(4): 401-403 (收稿日期: 2016-11-26) (修回日期: 2016-12-12)