

## بقاء یک ساله کلیه پیوندی: مقایسه اثر دو داروی آزاتیوپرین AZA و مایکوفنولات موفتیل MMF

دکتر خدیجه مخدومی<sup>۱</sup>، دکتر زهرا یکتا<sup>۲</sup>، دکتر پدram احمدپور<sup>۳</sup>، دکتر علی غفاری مقدم<sup>۴</sup>، دکتر نیشتمان صادقی<sup>۵</sup>، دکتر پخشان قادری<sup>۶</sup>،  
منیژه ساده دل<sup>۷</sup>

تاریخ دریافت 85/05/02 - تاریخ پذیرش 85/10/06

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** پیوند کلیه یک روش موفقیت آمیز برای درمان بیماران مبتلا به نارسایی انتهایی کلیه است. حفظ بقاء کلیه پیوندی نیازمند استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی است. تاکنون داروهای متعددی جهت پیشگیری از رد پیوند به کار گرفته شده اند و دانش بشری در صد یافتن داروهایی است که با کمترین عوارض بیشترین تاثیر را در حفظ عملکرد طبیعی کلیه پیوندی و بقاء بیمار داشته باشند. در این مطالعه تاثیر دو داروی آزاتیوپرین AZA و مایکوفنولات موفتیل MMF در بقاء یک ساله کلیه پیوندی بررسی و مقایسه گردید. دفعات رد پیوند در سال اول تعیین کننده بقاء یک ساله و به تبع آن بقاء طولانی مدت کلیه پیوندی می باشد.

**مواد و روش کار:** این مطالعه به روش همگروهی (Historical cohort) بر روی ۱۹۱ بیمار که در فاصله سال های ۸۳ - ۱۳۸۱ در بیمارستان امام خمینی ارومیه تحت عمل جراحی پیوند کلیه از اهداء کننده زنده غیر وابسته (Living unrelated Donor) قرار گرفته بودند، انجام شد. بیماران در دو گروه تحت درمان با آزاتیوپرین AZA و مایکوفنولات موفتیل MMF از نظر دفعات رد حاد پیوند و عملکرد کلیه پیوندی برای یک سال پیگیری شدند. میزان بقاء کلی (Life Table) تعیین و نمودار بقاء (Kaplan Meire) با توجه به متغیرهای زمینه ای و درمان اولیه رسم گردید و اثر مستقل متغیرهای مورد مطالعه - با روش Cox proportional Hazard Model مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ( $P \leq 0.05$ )

**نتایج:** ۸۱ بیمار در گروه تحت درمان با MMF و ۹۰ بیمار در گروه تحت درمان با AZA قرار داشتند. که موارد رد حاد پیوند در طول یک سال در گروه AZA بیشتر از MMF بود ۴۳/۷٪ در مقابل ۳۲/۸٪. میزان بقاء کلی یک ساله در گروه MMF بیشتر از AZA محاسبه شد ۹۰/۹٪ در مقابل ۸۷/۷٪ اما تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود  $P = 0.۳۲$ . میزان بقاء یک ساله کلیه پیوندی در بیمارانی که اختلال و تاخیر در شروع عملکرد کلیه پیوندی (DGF: Delayed Graft Function) داشتند در گروه MMF به طور معنی داری بیشتر از گروه AZA بود. ۸۹/۶٪ در مقابل ۷۵٪ و  $P = 0.۰۰۵$  دفعات رد حاد پیوند در طول یک سال در گروه AZA عامل پیشگویی کننده برای بقاء کلیه پیوندی بوده است.  $HR = ۴/۶$  ( $Psig = 0.۰۰۱$ ) و  $CI = ۱/۹۳ - ۱۱/۲۶$

**بحث و نتیجه گیری:** بقاء طولانی مدت پیوند با بقاء یک ساله آن ارتباط دارد. عملکرد کلیه در پایان سال اول در دو گروه MMF و AZA تفاوت قابل توجهی ندارد. اگر چه که عملکرد کلیه پیوندی در پایان سال اول در بیماران با DGF تحت درمان با MMF بهتر از AZA بوده است. موارد رد حاد پیوند نیز در گروه MMF کمتر از AZA می باشد. مقایسه بقاء طولانی مدت در مصرف دو دارو، تمایز دو دارو را مشخص تر خواهد کرد.

**کل واژگان:** بقاء- کلیه پیوندی- آزاتیوپرین- مایکوفنولات موفتیل

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره دوم، ص ۴۷۹-۴۷۴، تابستان ۱۳۸۶

آدرس مکانبه: بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه - بخش نفرولوژی - تلفن تماس ۰۹۱۴۴۴۱۹۷۸۹

E-mail: makhdoomikhadijeh@yahoo.com

<sup>۱</sup> استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه

<sup>۲</sup> استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه

<sup>۳</sup> استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه

<sup>۴</sup> استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه

<sup>۵</sup> پزشک عمومی، بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه

<sup>۶</sup> پزشک عمومی، بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه

<sup>۷</sup> سرپرستار بخش پیوند کلیه بیمارستان امام خمینی ارومیه

## مقدمه

۱۹،۸٪ گزارش شد و گروه اول به دفعات بیشتری به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها جهت درمان رد حاد پیوند نیاز پیدا کردند (۷). در مطالعه بزرگ ۲۱ مرکز در ۳ منطقه استرالیا، اروپا و کانادا روی ۵۰۳ بیمار به طور همزمان شکست درمان در گروه AZA ۵۰٪ و در گروه MMF ۳۸،۲٪ طی ۶ ماه اعلام گردید. در این مطالعه رد حاد پیوند دو گروه AZA ۳۵،۵٪ و در گروه MMF ۱۹،۷٪ گزارش شد (۸).

استفاده از MMF در مقایسه با AZA به عنوان یک عامل محافظ در برابر کاهش عملکرد کلیه در سال اول بعد از پیوند کلیه در مطالعه Meier و همکاران گزارش شده است (۹). در مطالعه گذشته نگر Greg. A و همکاران بر روی ۲۱۳ بیمار پیوند کلیه با استفاده از مدل Cox regression هیچ وابستگی آشکاری بین زمان رد حاد با دوز MMF و نقص عملکرد کلیه پیوندی مشاهده نشد (۱۰). مطالعه میلادی پور و همکاران در مشهد بر روی ۶۰ بیمار، رد حاد پیوند را در گروه AZA ۲۷٪ و در گروه MMF ۱۰٪ گزارش نمود (۱۱).

با توجه به نتایج حاصل از مطالعات مختلف در تائید داروهای آزاتیوپرین AZA و مایکوفنولات موفتیل MMF در پیشگیری از رد حاد پیوند و بقاء یک ساله کلیه پیوندی - و با توجه به اینکه هزینه داروی MMF در شرایط کشور ما بسیار بیشتر از AZA می باشد بر آن شدیم تا نتایج فوق را در بیماران خود بررسی نمائیم تا چنانکه تفاوت معنی داری در مقایسه مصرف این دو دارو در بقاء کلیه پیوندی به دست آمد، از داروی موثرتر به صورت انتخابی در درمان بیماران خود استفاده نمائیم.

## مواد و روش ها

این مطالعه به روش همگروهی (Historical Cohort) انجام شد. کلیه بیمارانی که طی ۲ سال در بیمارستان امام خمینی ارومیه پیوند کلیه شده بودند وارد مطالعه شد. از ۲۴۵ بیمار که طی این مدت تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفته بودند ۱۹۱ بیمار وارد مطالعه شد. بر اساس نوع رژیم درمانی به ۳ گروه تقسیم شدند:

۱- گروه تحت درمان با آزاتیوپرین AZA با دوز ۲ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن (n=۹۰)

۲- گروه تحت درمان با مایکوفنولات موفتیل MMF با دوز ۲ گرم روزانه (n=۸۱)

۳- گروهی که در مدت یک سال پیگیری از یک رژیم درمانی به رژیم درمانی دیگر تغییر داده شده بودند (n=۲۰)

در کلیه بیماران غیر از دو داروی فوق، سیکلوسپورین A و پردنیزولون به عنوان درمان سرکوبگر سیستم ایمنی استفاده شد.

نارسایی انتهایی کلیه، اختلال برگشت ناپذیر در عملکرد کلیه است به حدی که موجب وابستگی دائم بیمار به درمان های جایگزین شامل دیالیز و پیوند می گردد (۱). از زمان اولین پیوند کلیه در سال ۱۹۵۴ تاکنون روش های متعددی جهت حفظ و بقاء کلیه پیوندی به کار گرفته شده است چرا که رد پیوند مهمترین علت از دست دادن کلیه پیوندی است و شناسایی ریسک فاکتورها و علل زمینه ای، و تلاش برای کاهش اثر آنها، سبب بهبود بقاء پیوند و بیمار می شود. تطابق بافتی، سن و جنس اهداء کننده و گیرنده پیوند، نژاد، حساس شدن قبلی گیرنده به آنتی ژن های اهداء کننده، علل مرتبط با نگهداری ارگان و اشکالات تکنیکی جراحی از دیگر عوامل موثر می باشند. رد حاد پیوند یک پروسه التهابی حاصل از واکنش لنفوسیت های بدن میزبان با آنتی ژن های بافت آلوگراف می باشد. حملات رد حاد پیوند در طی سال اول پیوند، سبب کاهش حیات یک ساله کلیه پیوندی می شود. ۷۵ - ۶۰٪ از حملات در ماه اول و ۴۵ - ۴۰٪ آنها در سه ماه اول بعد از پیوند رخ می دهد که ۸۵٪ آنها به درمان های انجام شده پاسخ مناسب می دهند اما کیفیت عملکرد کلیه پیوندی بعد از بهبود حمله رد حاد پیوند، پیشگویی کننده بقاء بعد از آن می باشد. پیشرفت های اخیر در درمان با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی توانسته است به طور قابل توجهی میزان حملات رد حاد پیوند کلیه را (از ۶۰ - ۵۰٪ به ۳۵ - ۲۵٪) کاهش دهد (۲-۳). با مصرف داروهای آزاتیوپرین AZA و پردنیزولون از سال ۱۹۶۰ میزان بقاء یک ساله پیوند به ۹۰ - ۷۵٪ از اهداء کننده زنده و ۶۰ - ۵۰٪ در اهداء از جسد افزایش پیدا کرد (۴). ورود سیکلوسپورین A در پروتکل درمانی در دهه ۱۹۸۰ توانست بقاء یک ساله از جسد را به ۸۷٪ برساند و در سال ۱۹۹۶ از ۱۱۰۰۰ بیمار پیوند شده بقاء یک ساله پیوند ۸۹٪ و بقاء یک ساله بیمار ۹۶٪ گزارش شد (۳). در سال ۱۹۹۵ مایکوفنولات موفتیل MMF وارد پروتکل درمانی شد. این دارو با کاهش ۲۰ - ۱۵٪ در حملات رد حاد پیوند کلیه توانست بقاء طولانی مدت پیوند را افزایش دهد (۵).

مطالعه حاضر مقایسه عملکرد یک ساله کلیه پیوندی در دریافت کنندگان MMF نسبت به AZA در طول سال اول پیوند کلیه است. مطالعات مشابه متعددی در نقاط مختلف دنیا در این خصوص انجام شده است. در مطالعه انجام شده در اروپا رد حاد پیوند در گروه MMF ۱۷٪ نسبت به پلاسبو ۴۶،۴٪ گزارش شد (۶).

در مطالعه Sollinger در امریکا در ۱۴ مرکز پیوند کلیه طی ۶ ماه بعد از پیوند، رد حاد پیوند در گروه AZA ۳۸٪ و در گروه MMF



جدول شماره ۱- خصوصیات دموگرافیک افراد مورد مطالعه

تغییر درمان	مایکوفنولات موفتیل	آزاتیوپرین	گروه های مورد مطالعه
			خصوصیات دموگرافیک
			سن
۳۸/۲ ± ۱۱/۲	۳۹/۱ ± ۱۴	۳۷/۲ ± ۱۳/۷	جنس M/F
۱۲/۸	۵۰/۴۰	۵۴/۲۷	

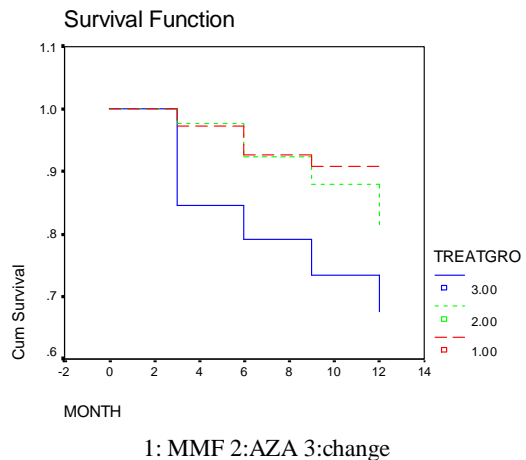
جدول شماره ۲- مقایسه بقاء یک ساله کلیه پیوندی بین آزاتیوپرین و مایکوفنولات موفتیل

(ارتباط با سن و تاخیر در شروع عملکرد کلیه پیوندی)

	مایکوفنولات موفتیل	آزاتیوپرین
	تعداد ۸۱	تعداد ۹۰
میزان بقاء یک ساله	%۹۲/۷	%۹۶
بعد از ۶ ماه	%۹۰/۹	%۸۷/۷
بعد از ۱۲ ماه		
بعد از ۶ ماه بقاء یک ساله در افراد >۴۰	%۹۱/۱	%۱۰۰
بعد از ۱۲ ماه	%۸۸/۳	%۸۴/۸
بعد از ۶ ماه بقاء یک ساله در افراد ≤۴۰	%۹۵/۶	%۹۳/۲
بعد از ۱۲ ماه	%۹۵/۶	%۹۰/۲
دارای DGF بقاء یک ساله در گروه		
بعد از ۶ ماه	%۸۹/۶	%۹۲/۵
بعد از ۱۲ ماه	%۸۹/۶	%۷۵
بقاء یک ساله در گروه بدون DGF	%۹۵	%۹۶/۳
بعد از ۶ ماه	%۹۱/۸	%۹۱/۸۸
بعد از ۱۲ ماه		

می شود. مطالعات کلینیکی متعددی به مقایسه MMF و AZA و تاثیر MMF در پیشگیری از حملات حاد رد پیوند و درمان نارسایی کلیه پیوندی نسبت به AZA پرداخته اند و در مطالعه حاضر نیز ریسک رد حاد پیوند و عملکرد یک ساله پیوند کلیه در مقایسه مصرف این دو دارو بررسی شده است.

عملکرد کلیه در سال اول پس از پیوند با حیات طولانی مدت کلیه ارتباط دارد. نتایج به دست آمده نشان داد که عملکرد کلیه در پایان سال اول در دو گروه MMF و AZA تفاوت قابل توجهی نداشته است (12 و 13)- در مطالعه Pierre (14) و همکاران نیز انسیداس نروپاتی مزمن کلیه پیوندی CAN در پایان یک سال بین دو گروه MMF (۳۷ بیمار) و AZA (۳۴ بیمار) مقایسه شد. در این مطالعه، انسیداس رد حاد پیوند در بین دو گروه مشابه بوده و تفاوت قابل توجهی بین دو گروه در ماه های ۳، ۶، ۹ و ۱۲ بعد از پیوند از نظر فونکسیون کلیه پیوندی که با استفاده از کراتی نین سرم و کلیرانس کراتی نین محاسبه شده بود، وجود نداشت. در این



## بحث

MMF به عنوان یک داروی آنتی متابولیت قوی، به طور پیشرونده ای در درمان ایمونوسوپرسیو سه دارویی استاندارد پیوند کلیه (در کنار مهار کننده های کلسی نورین و استروئید) استفاده

ترخیص، و در پیگیری ماه های ۶ و ۱۲ در دو گروه معنی دار نبوده است.

سن اهداء کننده نسبت خطر قابل توجهی با اختلال فونکسیون کلیه نداشت. در مطالعه Herwig نیز سن اهداء کننده کلیه  $\text{dratio Hazar} = 1/0.05$  و  $95\% \text{ CI of HR} = 0/999, 1/0.11$  داشته است.  $(P = 0/0.92)$

موارد رد حاد پیوند در گروه MMF (۲۱ مورد) نسبت به گروه AZA (۲۸ مورد) کمتر بوده است اما تفاوت از نظر آماری معنی دار نمی باشد. در گروه AZA رد حاد پیوند برای عملکرد کلیه عامل خطر محسوب شده در حالی که در گروه MMF، نسبت خطر بالایی نداشته است و این ممکن است ناشی از تاثیر MMF در بهبود عملکرد کلیه پس از وقوع AR باشد. در مطالعه Herwig ریسک خطر رد حاد پیوند کلیه با عملکرد یک ساله کلیه پیوند در مصرف AZA و MMF  $1/31$  و  $1/62$  و  $1/06$   $95\% \text{ CI}$  گزارش شده است  $(P = 0/0.13)$ .

یافته های به دست آمده از مطالعه حاضر نشان می دهد که سوروویوال یک ساله پیوند، در دو گروه MMF و AZA تفاوت معنی داری از نظر آماری ندارد. متغیرهای متعددی در تاثیر این دارو در عملکرد کلیه پیوندی موثرند که در یک مطالعه چند متغیره - می توانند به تفاوت های معنی دار آماری نزدیک شوند.

یافته های به دست آمده از این مطالعه نشان می دهد که MMF نمی تواند به صورت معنی داری در سوروویوال یک ساله پیوند نسبت به AZA موثر باشد اگر چه که تعداد موارد رد حاد پیوند در گروه MMF کمتر از AZA بوده است. در سال های اخیر MMF به عنوان یک داروی مهم در پروتکل ایمونوساپرسیو ترایی پیوند کلیه به عنوان کاهنده دوز داروهای CNI و استروئید به کار گرفته شده است. در مطالعه حاضر نیز تعدادی از بیماران در طول درمان از پروتکل AZA به MMF تغییر داده شدند که در نهایت جهت عدم ایجاد Bias درونی در گروه MMF بررسی نشدند، در حالی که ممکن بود اضافه نمودن این تعداد بیمار به گروه MMF، نتایج مرتبط را در گروه MMF به طور قابل توجهی تغییر می داد. بنابراین، مطالعه با حجم نمونه بیشتر، ممکن است بتواند تفاوت معنی دارتری در نتایج عملکرد کلیه پیوندی در مقایسه مصرف این دو دارو به دست دهد.

## References:

01. Braunwald Eu. Chronic renal failure. In: Braunwald Eu (Editor). Harrison's principles of internal medicine. 15th Ed. New York McGraw-Hill; 2001. P.1551-61.

مطالعه پاسخ رد حاد پیوند به درمان با استروئید نیز با  $P = 0.01$  در گروه MMF مطلوب تر از گروه AZA بوده است.

در مطالعه Herwig (۱۵) و همکاران نیز آنالیز کاپلان- مایر نشان داد که سوروویوال ۴ ساله کلیه پیوندی در گروه MMF  $(68/9\%)$  به طور معنی داری بهتر از گروه AZA  $(63/2\%)$  بوده است.  $P < 0.00001$

در این مطالعه ریسک از دست رفتن کلیه پیوندی در گروه MMF کمتر از AZA بوده  $(95\% \text{ CI} = 0/78 - 1/0.5)$  و  $RR = 0.91$  اگر چه که از نظر آماری معنی دار نبوده است  $(P = 0.20)$ .

رابطه فاکتورهای جنس و سن گیرنده پیوند نیز با عملکرد یک ساله کلیه پیوندی در مطالعه ما نشان داد که در جنس مونث و سن بالای ۴۰ سال در گروه MMF عملکرد کلیه پیوندی بهتر از گروه AZA بوده است - اگر چه که به طور کلی جنس و سن تاثیری در عملکرد کلیه در هر دو گروه نداشته است - در مطالعه Pierre و همکاران نیز سن و جنس تاثیری در سوروویوال یک ساله در هر دو گروه نداشته است.

عملکرد یک ساله کلیه پیوندی در بیمارانی که بعد از پیوند دچار تاخیر در شروع فونکسیون کلیه پیوندی (DGF) شده و تحت درمان با MMF قرار گرفته بودند بهتر از گروه AZA بوده است - تفاوت عملکرد یک ساله در بیماران تحت درمان با MMF با و بدون DGF قابل توجه نبوده است اما در بیماران تحت درمان با AZA که DGF بعد از پیوند نداشته اند عملکرد یک ساله پیوند با تفاوت آماری قابل توجه بهتر از کسانی بوده که DGF داشته اند. در مطالعه Mark و همکاران علیرغم این که DGF گروه MMF  $(10/9\%)$  نسبت به گروه AZA  $(9/7\%)$  بیشتر بوده است اما تفاوت از نظر آماری معنی دار نبوده است  $(P = 0/0.36)$  این مطالعه میزان مرگ بیماران پیوندی را با فونکسیون قابل قبول کلیه پیوندی بررسی کرده است و نشان داده است که علیرغم DGF بیشتر در گروه MMF، اما میزان مرگ در حضور کلیه پیوندی با عملکرد مطلوب در گروه MMF کمتر از گروه AZA بوده است و این به معنای بقاء قابل قبول کلیه و بیمار در مصرف MMF است. (16)

رابطه نسبت خطر فاکتور کراتی نین سرم در هنگام ترخیص با عملکرد یک ساله کلیه نشان داد که میزان کراتی نین سرم در گروه MMF عامل خطر محسوب شده و با اختلال عملکرد کلیه ارتباط دارد. در مطالعه Pierre تفاوت کراتی نین سرم در زمان

02. Brenner, Rector. Clinical approach to allograft dysfunction. In: Brenner BM (Editor). The Kidney. 6th Ed. New York: W.B. Saunders Co. 2000. P.2566-2569.

03. Braunwald Eu. Transplantation in the treatment of renal failure. In: Braunwald Eu. (Editor). Harrison's principles of internal medicine. 15th Ed. New York: McGraw-Hill Co; 2001. P.1567-71.
04. Brenner, Rector Immunosuppressive therapy. Brenner BM (Editor). The kidney 6th Ed. New York: W.B. Saunders Co; 2000. P. 2558-2566.
05. Brenner, Rector. Mycophenolate mofetil. Brenner MB (Editor). The kidney. 6th Ed. New York: W.B. Saunders Co; 2000. P.2563.
06. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo controlled study Of MMF combined with cyclosporin and corticosteroid for prevention of acute rejection. Lancet 1995; 345: 1321- 1325.
07. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplant 1995; 60: 225- 232.
08. Tricontinental Mycophenolat Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded randomized clinical trial of MMF for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplant 1996; 61:1029- 1037.
09. Meier- Kriesche, Herwig Ulf. Mycophenolate mofetil versus azathioprin therapy is associated with a significant protection against long term renal allograft function deterioration. An expert interview. Transplant 2003; 75: 1341- 1346.
10. Knoll GA, Ian Macdonal. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. Nephrol 2003 14: 2381-2386.
11. میلادی پور اح- قدس ا. «مقایسه اثر مایکوفنولات موفتیل و آزاتیوپرین از پس زدن حاد کلیه». مجله دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۱۳۸۱ بهار ۲۱: ۴۸ - ۴۴.
12. Halloran P, Mathew T. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. Transplantation 1997: 63 (1) 39- 47.
13. Keown P, Landsberg D, Hardie I. A blinded randomized clinical trial mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplant 1996; 61 (7): 1029- 1037.
14. Pierre Merville, Frank Berge, Colette Deminiere, Delphine Morel, Guillaume Chong, Dominique Durand, et al. Lower Incidence of Chronic Allograft Nephropathy at 1 Year Post-Transplantation in patients treated with mycophenolate mofetil. Am. J Transplant 2004;4(11) 1769- 1775.
15. Herwig- Ulf, Meier-Kriesche, Morris JA, Chu AH, Steffen BJ, Gotz VP, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine in a large population of elderly renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19 (11) 2864-2869.
16. Schnitzler MA, Craig KE, Hardinger KE, Lowell JA, Brennan DC. Mycophenolate mofetil is associated with less death with function than azathioprine in cadaveric renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2003; (18): 1197- 1200.