

# Natyvinės nefrektomijos, atliktos rengiant pacientus inkstų transplantacijai, rezultatai

## Results of native nephrectomy before planned renal transplantation

Henrikas Ramonas<sup>1</sup>, Dalia Aleknienė<sup>2</sup>, Kastė Mateikaitė<sup>2</sup>, Rosita Bazarauskaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Vilniaus universiteto Urologijos centras*

<sup>2</sup> *Vilniaus universiteto Nefrologijos centras; Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius*  
*El. paštas: henrikas.ramonas@santa.lt*

<sup>1</sup> *Vilnius University, Center of Urology*

<sup>2</sup> *Vilnius University, Center of Nephrology; Vilnius University Hospital Santariškių Clinics, Santariškių Str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania*  
*E-mail: henrikas.ramonas@santa.lt*

---

### Tikslas

Nustatyti natyvinės nefrektomijos, atliktos rengiant pacientus inkstų transplantacijai, efektyvumą.

### Ligoniai ir metodai

Retrospektyviai išanalizuoti 49 pacientai, kuriems inkstų ligų baigčių stadijoje nuo 1999 iki 2009 metų atliktos natyvinės nefrektomijos rengiant recipientus inkstų transplantacijai. Pacientų vidutinis amžius 44,9 metų. Nefrektomijos atliktos dėl inkstų policistozės 23 (46,9 %), inkstų akmenligės – 13 (26,6 %), obstrukcinės nefropatijos – 8 (16,3 %), kitų priežasčių – 5 (10,2 %) pacientams. Vienmomentė abipusė nefrektomija atlikta 24 ligoniams. Tyrimo metu natyvinių nefrektomijų efektyvumas vertintas analizuojant intraoperacines, artimąsias pooperacines, arterioveninių jungčių komplikacijas bei išnagrinėjus inkstų transplantacijos atlikimo dažnį bei neatlikimo priežastis iki 2012 metų.

### Rezultatai

Intraoperacinės komplikacijos nustatytos 3 (5,4 %) pacientams. Pooperacinės komplikacijos diagnozuotos 8 (14,3 %) atvejais ir dažniausia komplikacija buvo pooperacinis kraujavimas. Mirė 3 (6,12 %) pacientai. Analizuojant šių komplikacijų priežastis paaiškėjo perireninės fibrozės, išsivysčiusios po buvusių chirurginių manipuliacijų bei dėl šlapimo takų infekcijos, lemiamas vaidmuo. Hemodializų procedūros komplikavosi 9 (18,4 %) pacientams įvykus arterioveninės jungties trombozei. Atlikus natyvinę nefrektomiją recipientais išliko 46 pacientai ir iš jų 28 (60,9 %) atlikta inkstų transplantacijos operacija.

### Išvados

Natyvinių inkstų šalinimo operacijos rengiant recipientus inkstų transplantacijai yra susijusios su intraoperacinių (5,4 %), ankstyvų pooperacinių komplikacijų (14,3 %), arterioveninių jungčių trombozės (18,4 %) rizika. Atliekant natyvinės nefrektomijas, pagrindinis tikslas – paruošimas inksto transplantacijai – buvo pasiektas 69,6 %: transplantacija atlikta 60,9% pacientų, o 8,7 % pacientų išlieka aktyviame inksto transplantacijos laukimo sąraše.

**Reikšminiai žodžiai:** ikitransplantacinė nefrektomija, inkstų policistozė, arterioveninė jungtis, inkstų transplantacija

## Objective

The goal of this paper is to establish the efficiency of pretransplant native nephrectomies performed in the patients being prepared for renal transplantation.

## Patients and methods

A retrospective study has been performed with 49 patients who had native nephrectomies in the period 1999–2009. The average age of the patients was 44.9 years. Nephrectomies were performed in 23 patients (46.9%) due to a polycystic kidney disease, in 13 patients (26.6%) due to a kidney stone disease, in 8 patients (16.3%) due to an obstructive nephropathy, and in 5 patients (10.2%) for other reasons. Simultaneous bilateral nephrectomy was performed in 24 patients. The effectiveness was evaluated by analysing intraoperative postoperative complications of native nephrectomies, complications of haemodialysis assess, and the rate of kidney transplantations before the year 2012 was assessed.

## Results

Intraoperative complications were diagnosed in 3 patients (5.4%) and postoperative complications in 8 (14.3%) cases. The most common complication was postoperative bleeding. Perirenal fibrosis was the most common cause of these complications. Nine patients (18.4%) had a thrombosis of the arteriovenous fistula. After pre-transplant native nephrectomies, 28 patients (60.9%) underwent the renal transplantation surgery.

## Conclusions

Pretransplant native nephrectomies associated with intraoperative complications occurred in 5.4%, postoperative complications in 14.3%, and thrombosis of arteriovenous fistula in 18.4% of cases. When performing native nephrectomies, the main goal – preparation for renal transplantation – was reached in 69.6% : 60.9% of patients had a transplantation, whereas 8.7% of patients remained on the active list of those waiting for renal transplantation.

**Key words:** pretransplant nephrectomy, renal polycystosis, haemodialysis assessment, renal transplantation

## Įvadas

Planuojant inkstų transplantaciją, atliekamos tam tikros diagnostinės bei terapinės procedūros, siekiant sumažinti potransplantacinių komplikacijų riziką. Pripažįstama, kad planuojant inksto transplantacijas ir siekiant sumažinti potrasplantacinių urologinių komplikacijų skaičių, būtinas platesnis urologinis ištyrimas, kai iš anamnezės žinomos urologinės ligos ir atlikus pagrindinius tyrimus rasta sutrikimų [1, 2].

Pacientams, kuriems iki transplantacijos diagnozuota šlapimo takų infekcija, penkis kartus dažniau išsivysto ar paūmėja ši infekcija po inksto persodinimo operacijos, negu pacientams be ikitransplantacinės infekcijos [3]. Planuojant inkstų transplantaciją, natyvinė nefrektomija, kitos šlapimo takus koreguojančios operacijos priskiriamos šlapimo takų infekcijos terapijai ir profilaktikai.

Autosominės dominantinės policistozės atvejais iki transplantacijos nefrektomijos dažniausiai atliekamos dėl labai didelių inkstų ir dėl cistų infekcijos. Ištyrę didelę grupę ligonių, kuriems dėl policistozės atlikta inkstų transplantacija, ir nustatę 14,45 % šlapimo takų infekcijos atvejų, tyrėjai argumentavo ikitransplantacines ir potrasplantacines natyvines nefrektomijas [4]. Analizuojant ikitransplantacinių nefrektomijų prasingumą paaiškėjo,

kad tais atvejais, kai iki transplantacijos atlikta nefrektomija, potransplantacinių komplikacijų būna mažiau [5].

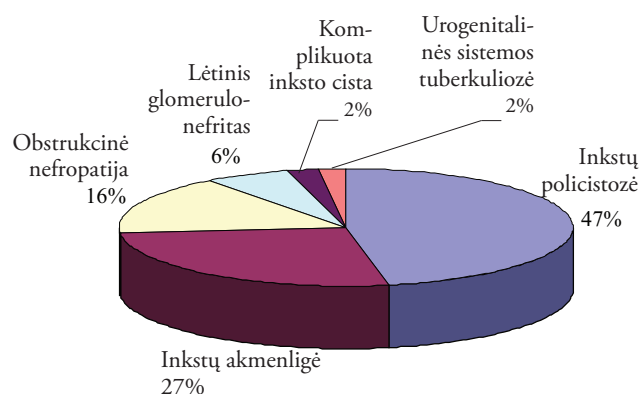
Urogenitalinės sistemos operacijų iki inkstų transplantacijos argumentacija yra daugelio mokslinių tyrimų tema. Stokojama platesnės ikitransplantacinių urogenitalinės sistemos operacijų eigos analizės, jų sąsajų su transplantacijų rezultatais tyrimų. Šiame straipsnyje ketinama išanalizuoti ikitransplantacinės nefrektomijos efektyvumą bei ištirti, kaip pavyko nefrologų ir urologų planas geriau parengti recipientus transplantacijai.

## Ligoniai ir metodika

Retrospektyviai išanalizuoti gydymo rezultatai 49 pacientų, kuriems Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose 1999–2009 metais atliktos natyvinės nefrektomijos planuojant inkstų transplantacijas. Iš tirtų pacientų septyniems atliktos operacijos dviejų hospitalizacijų metu.

Amžiaus vidurkis 44,88 ± 1,84 metų; jauniausias pacientas 17 metų, vyriausias 64 metų. Tirtos 25 moterys ir 24 vyrai, moterų amžiaus vidurkis 46,88 ± 2,41 metų, vyrų – 42,79 ± 2,78 metų (p = 0,312).

Iki operacijų diagnozuotos šios ligos: policistinė inkstų liga (PCIL) (n = 23), inkstų akmenligė (IA) (n = 13),



**1 pav.** Ligos, diagnozuotos iki nefrektomijos, rengiant pacientus inkstų transplantacijai

obstrukcinė nefropatija (n = 8), lėtinis glomerulonefritas (n = 3), komplikuota inksto cista (n = 1), urogenitalinės sistemos tuberkuliozė (n = 1) (1 pav.).

Chirurginės intervencijos mastas ir operacinės priemonės būdas buvo parinkti individualiai kiekvienam pacientui. Abipusė nefrektomija vienos operacijos metu atlikta 24 pacientams, vienpusė – 32 (iš jų dviem atlikus nefrektomiją kartu koreguoti priešingos pusės viršutiniai šlapimo takai). Po parengiamųjų transplantacijai operacijų 37 (75,5 %) pacientai liko be inkstų, 12-ai (24,9 %) pacientų liko silpnai funkcionuojantis inkstas.

Šiame tyrime išanalizuota operacijos eiga ir komplikacijos. Vėlyvuju pooperaciniu laikotarpiu įvertinta, ar pasiektas pagrindinis operacijų tikslas – ar įvyko transplantacija? Išanalizuotos neįvykusių transplantacijų priežastys.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS 17.0 for Windows statistikos programą. Kiekybiniam duomenims palyginti naudotas Mann–Whitney testas, kokybiniam – Pearsono  $\chi^2$  ir Fisherio tikslusis testai. Statistiškai reikšmingais laikyti duomenys, kai statistinio patikimumo lygmuo  $p$  buvo  $\leq 0,05$ .

## Rezultatai

Analizuojant operacijos etapą, apskaičiuota vidutinė operacijos trukmė  $92,9 \pm 6,26$  min. Pastebėta, kad ilgesnę vidutinę operacijos trukmę lėmė du pagrindiniai veiksniai: abipusė nefrektomija ( $p = 0,001$ ) ir policistinė inkstų liga ( $p = 0,001$ ) (1 lentelė).

Rasta priklausomybė tarp ligos, lėmusios inkstų nepakankamumą (IA ar PCIL), ir operacijos metu nustatytos perireninės fibrozės ( $p = 0,011$ ). Tikimybė operacijos metu rasti reikšmingą fibrozę yra 6,56 karto didesnė sergant inkstų akmenlige nei policistine inkstų liga ( $p = 0,010$ ). Šansų santykis rasti gausias perirenines sąaugas priklausomai nuo diagnozės (IA ar PCIL) yra 0,18.

Intraoperacinės komplikacijos pasireiškė 3 (5,4 %) pacientams: vienai pacientei buvo intensyvus kraujavimas, kitam pacientui – tulžies pūslės sužalojimas, trečiam – antinksčio sužalojimas. Pooperacinių komplikacijų išsivystė 8 (14,3 %) atvejais, dėl jų mirė 3 (6,12 %) ligoniai (2 lentelė).

Analizuojant galimas intraoperacinių ir ankstyvų operacinių komplikacijų priežastis nustatyta, kad jų atsiradimui įtakos turėjo gausi perireninė fibrozė. Esant

**1 lentelė.** Operacijos ypatumų įtaka ikitransplantacinės nefrektomijos trukmei

Operavimo būdas	Operacijos trukmė (min.)	Ligos pavadinimas	Operacijos trukmė (min.)
Abipusė nefrektomija	114,38	Policistinė liga	109,04
Vienpusė nefrektomija	76,72	Inkrstų akmenligė	71,25
	$P < 0,001$		$P < 0,001$

**2 lentelė.** Pooperacinių komplikacijų ir mirštamumas

Komplikacijos	Atvejų skaičius	%	Mirusių pacientų skaičius
Pooperacinis kraujavimas	4	7,14	2
Žaizdos supūliavimas	2	3,57	-
Sepsis	1	1,78	-
Žarnų kraujagyslių trombozė	1	1,78	1
Iš viso	8	14,3	6,12%

**3 lentelė.** Ryšys tarp perinefrinės fibrozės ir intraoperacinių ir ankstyvų pooperacinių komplikacijų dažnio

			Komplikacijos		Iš viso
			Taip	Ne	
Perinefrinė fibrozė	Yra	N	7	13	20
		%	70,0	28,3	35,7
	Nėra	N	3	33	36
		%	30,0	71,7	64,3
Iš viso	N	10	46	56	
	%	100,0	100,0	100,0	

gausioms sąaugoms, komplikacijų atsiradimo tikimybė buvo 6 kartus didesnė ( $p = 0,014$ ) (3 lentelė).

Pooperacinių komplikacijų grupės pacientų vidutinis amžius buvo kiek didesnis, palyginti su tais, kuriems komplikacijų nebuvo, – atitinkamai  $50,13 \pm 3,32$  metų ir  $43,7 \pm 1,86$  metų ( $p=0,197$ ).

Vidutinis ikioperacinis pacientų svoris didesnis pooperacinių komplikacijų atvejais negu atvejais be komplikacijų – atitinkamai  $74,75 \pm 6,85$  kg ir  $67,52 \pm 2,19$  kg ( $p=0,337$ ).

Vidutinė hospitalizacijos trukmė siekė 12,5 dienos, o pooperacinės hospitalizacijos vidurkis – 10 dienų.

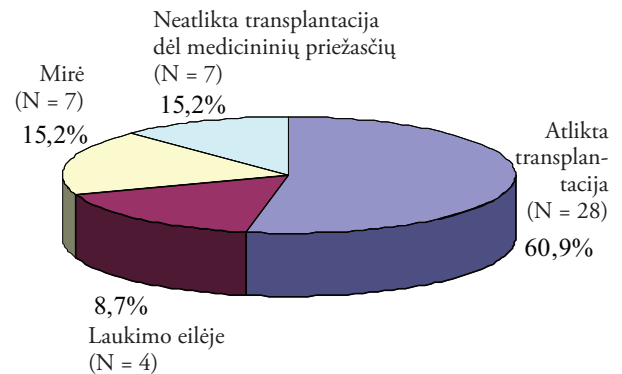
Tirtos grupės 49 pacientams hospitalizacijos metu pakaitinė terapija hemodializėmis buvo atliekama per arteriovenines jungtis (AVF). Po operacijos 9 (18,4 %) atvejais šios jungtys užsikimšo ir teko modifikuoti hemodializės būdą.

Ivykus AVF trombozei, vidutinis lovodienų skaičius (tiek bendras, tiek pooperacinis) buvo patikimai didesnis – atitinkamai 16,67 vs 11,9 dienos ( $p = 0,013$ ) ir 14,44 vs 8,7 dienos ( $p = 0,003$ ).

Chirurginė diagnozė (IA ar PCIL), cukrinis diabetas, intraoperacinės ir pooperacinės komplikacijos įtakos AVF trombozės išsivystymui neturėjo.

AVF trombozei turėjo įtakos operacijos pobūdis (abipusė ar vienusė nefrektomija,  $p = 0,021$ ). AVF trombozės atsiradimo tikimybė buvo 5,43 karto didesnė po abipusės nefrektomijos nei po vienusės ( $p = 0,020$ ). Šansų santykis įvykti AVF trombozei priklausomai nuo operacijos dydžio buvo 6,18.

Atlikus inkstų šalinimo operacijas, inkstų transplantacijai parengti 46 recipientai. Iš jų 28 (60,9 %) pacientams atlikta inkstų transplantacijos operacija. Keturiems pacientams atliktos gyvų donorų inkstų transplantacijos. Keturi asmenys (8,7 %) laikotarpio pabaigoje buvo recipientų sąrašė. Septyniems (15,2 %)

**2 pav.** Natyvinės nefrektomijos efektyvumo analizė

transplantacija neatlikta dėl mirties. Dviem pacientams (4,4 %) transplantacija neatlikta dėl infekcijos, penkiems (10,9 %) – dėl kitų medicininių problemų. Iš viso dėl medicininių priežasčių transplantacijos neatliktos 7 asmenims (15,2 %) (2 pav.).

Rastas ryšys tarp perinefrinės fibrozės ir transplantacijos atlikimo dažnio. Nesant perinefrinių fibrozių transplantacijos buvo atliekamos 5,9 karto dažniau ( $p = 0,016$ ). Transplantacijos atlikimui turėjo įtakos pacientų amžius. Pacientams, jaunesniems nei 60 metų, transplantacija buvo atliekama 10 kartų dažniau ( $p = 0,007$ ). Kiti veiksniai – AVF trombozė pooperaciniu laikotarpiu, nefrektomijos mastas (abipusė ar vienusė), chirurginė diagnozė (IA ar PCIL), operacijos komplikacijos – įtakos transplantacijos atlikimui neturėjo.

## Diskusija

Analizuojant, ar individualaus operacijos būdo ir taktikos parinkimas nagrinėjamos grupės pacientams pasiteisino, pastebėta, kad reikšmingą vidutinės operacijos trukmės pailgėjimą lemia du veiksniai: abipusės nefrektomijos at-

likimas ir perireninė fibrozė, dėl kurių manipuliacijos yra ilgesnės trukmės. Abipusę nefrektomiją dėl autosominės dominantinės policistozės iki inkstų transplantacijos daugelis klinikistų priskiria saugių operacijų grupei ir pateisina jos atlikimą gerokai iki transplantacijos arba vienmomentiškai atliekant inkstų transplantacijos operaciją [6–9]. Tačiau joms būdingi dažni aplinkinių organų pažeidimo atvejai. Atliekant abipusės nefrektomijos operaciją transabdominaliniu būdu, įvyko dažniausia intraoperacinė komplikacija – blužnies sužalojimas [10]. Iki šiol tebediskutuojama, kaip rengti transplantacijai pacientus esant indikacijų pašalinti inkstus: ar šalinti abu inkstus iš karto transabdominaliniu pjūviu, ar šalinti pro lumbotominius pjūvius, ar atlikti operacijas laparoskopiniu būdu. Intraoperaciniais argumentais remiantis nepavyksta suformuluoti aiškių rekomendacijų, nes klinikistai, apibendrinami skirtingas pacientų grupes pagal inkstų baigčių stadiją lėmusias ligas, pateikia gana skirtingas išvadas.

Šiame darbe pateiktoje klinikinėje medžiagoje yra daug atvejų, kai inkstų baigčių stadiją lėmė inkstų akmenligės komplikacijos. Aiškėja prielaida, kad ankstesnės chirurginės terapijos, šlapimo takų infekcijos epizodai turėjo reikšmės perireninės fibrozės vystymuisi ir lėmė dažnesnes intraoperacines komplikacijas bei ilgesnę vidutinę pretransplantacinę nefrektomijos trukmę. Ta linkme reikalingi platesni tyrimai, kuriais būtų galima nustatyti optimalų laiką atlikti ikitransplantacinę nefrektomiją, kai nesėkmingai gydoma inkstų akmenligė arba šlapimo takų obstrukcinės ligos.

Ankstyvos pooperacinės komplikacijos, atlikus urogenitalinės sistemos operacijas pacientams, kuriems atliekama pakaitinė inkstų terapija dializėmis, siekė 20,29 %, o atlikus nefrektomiją rengiant pacientus inkstų transplantacijai šis rodiklis buvo net 36,4 % [11]. Klinikistai konstatavo, kad iš 18 pacientų, kuriems atlikta abipusė pretransplantacinė nefrektomija, 45 % atvejų pasitaikė chirurginių pooperacinių komplikacijų [12]. Šioje klinikinėje studijoje aiškinantis pooperacinių komplikacijų prigimtį atskleistos stipriausios jų sąsajos su operacijos metu konstatuota perirenine fibroze bei didesniu operacijos mastu – vienmomentės transabdominalinės abipusės nefrektomijos atlikimu. Buvusios ankstesnės inkstų operacijos, kurios lemia gausesnę perireninę fibrozę, dideli policistiniai inkstai yra tie veiksniai, kurie lemia minėtos pretransplantacinės nefrektomijos būtinybę ir būdą. Esant mažiems inkstams

siūloma rinktis arba laparoskopinę abipusę nefrektomiją, arba nefrektomiją pro lumbotominių pjūvių. Atliekę šių alternatyvų analizę klinikistai pripažįsta, kad abipusė nugarinė lumbotominė nefrektomija lemia sėkmingesnę pooperacinę laikotarpį [13]. Remdamiesi klinikiniais vertinimais randame daug prieštaringų nuomonių ir siūlymų dėl pretransplantacinių nefrektomijų atlikimo metodikų siekiant sumažinti ankstyvų pooperacinių komplikacijų tikimybę. Šios problemos tyrimų vertė yra ta, kad jie padeda geriau prognozuoti komplikacijų dažnumą ir pobūdį bei sumažinti jų padarinius, galinčius turėti įtakos būsima inkstų transplantacijai.

Analizuojant hemodializei skirtų kraujagyslių jungčių komplikacijas, susijusias su operacijomis, reikšmingais pripažįstami anestezijos, ligonio padėties operacijos metu, operacijos laiko, kraujo netekimo veiksniai [10]. Klinikinėje praktikoje ieškoma būdų išvengti minėtų ir dar dalies kitų rizikos veiksnių ir taip sumažinti jungčių komplikacijas.

Mūsų tyrime nustatyta koreliacija tarp ikitransplantacinės nefrektomijos pobūdžio, trukmės ir hemodializės arterioveninių jungčių komplikacijų skatina gerinti pooperacinio laikotarpio terapiją, kai prognozuojama didesnė AVF trombozės rizika. Tam būtina atlikti platesnius tyrimus, nes šiame darbe reikšmingesnė analizė buvo negalima dėl palyginti mažo stebėjimų skaičiaus.

Vertinant, ar pasiektas pagrindinis ikitransplantacinių natyvinių nefrektomijų tikslas, nustatyta, kad tik vos didesnei daliai pacientų atliktos inkstų transplantacijos. Mokslinėje literatūroje analizės šiuo aspektu stinga. Iš mūsų nagrinėtų pacientų, kuriems neatlikta inkstų transplantacija, trečdalį sudarė tie, kurie mirė dėl nenumatytų priežasčių ar kuriems pasireiškė gretutinių ligų komplikacijų. Dėl to būtina peržiūrėti natyvinių inkstų šalinimo indikacijas prognozuojant gretutinių ligų komplikacijas.

## Išvados

Natyvinių inkstų šalinimo operacijos rengiant recipientus inkstų transplantacijai yra susijusios su intraoperacinių (5,4 %), ankstyvų pooperacinių komplikacijų (14,3 %), artrioveninių jungčių trombozės (18,4 %) rizika.

Pagrindinis natyvinės nefrektomijos tikslas – parengimas inksto transplantacijai – buvo pasiektas 69,6 %: transplantacija atlikta 60,9 % pacientų, o 8,7 % pacientų išlieka aktyviame inksto transplantacijos laukimo sąrašė.



## LITERATŪRA

1. Jefferson RH, Burns JR. Urological evaluation of adult transplant recipients. *J Urol.* 1995 Mar; 153 (3 Pt 1): 315–8.
2. Sackett DD, Singh P, Lallas CD. Urological involvement in renal transplantation. *Int J Urol.* 2011 Mar; 18(3): 185–93.
3. Rizvi SJ, Chauhan R, Gupta R, Modi P. Significance of pretransplant urinary tract infection in short-term renal allograft function and survival. *Transplant Proc.* 2008 May; 40(4): 1117–8.
4. Patel P, Horsfield C, Compton F, Tylor J, Koffman G, Olsburgh J. Native nephrectomy in transplant patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann R Col Surg Engl.* 2011 Jul; 93(5): 391–5.
5. Rozanski J, Kozłowska I, Myslak M, et al. Pretransplant nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc.* 2005 Mar; 37(2): 666–8.
6. Tabibi A, Simforoosh N, Abadpour P, et al. Concomitant nephrectomy of massively enlarged kidneys and renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc.* 2005 Sep; 37: 3939–40.
7. Desai Premal J, Castle Eril P, Daley Shane M, et al. Bilateral laparoscopic nephrectomy for significantly enlarged polycystic kidneys: a technique to optimize outcome in the largest of specimens. *BJU International.* 2008; 101: 1019–23.
8. Fuller T, Florian, Brennan Todd V, Fenf Sandy, et al. End stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy relative to kidney transplantation. *J Urol.* 2005; 174: 2284–8.
9. Alam A, Perrone RD. Management of ESRD in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Mar; 17(2): 164–72.
10. Simultaneous transabdominal bilateral nephrectomy in potential kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006; 38: 28–30.
11. Ramonas H, Kantaravičienė A, Rimas A. Dializuojamų ligonių šlapimo takų ligų chirurginis gydymas (Surgical treatment of urinary tract in haemodialysed patients). *Lietuvos chirurgija.* 2005; 3 (4): 305–11.
12. Srivastava A, Muruganandham K, Gupta P, et al. The optimum approach for pre-transplant bilateral nephrectomy in small kidneys: dorsal lumbotomy vs laparoscopy. *BJU Int* 2009; 12.
13. Sumida H, Nakamura K, Katagawa T, Mizota T, Hashimoto K, Yamakawa T, Kitamura R. Perioperative failure of haemodialysis shunts: analysis of risk factors. *Masui.* 2004 May; 53(5): 533–6.