



## مقایسه سطح کلسیم سرمی و کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در بیماران پره اکلامپسی و غیر پره اکلامپسی

ناهید شهبازیان<sup>۱</sup>، عبدالمجید باور<sup>۲</sup>، آریتا ظفر محتشمی<sup>۳\*</sup>، مرضیه ابراهیم زاده<sup>۴</sup>، غلامرضا لشکرآرا<sup>۵</sup>

۱- دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی جندی شاپور، اهواز، ایران

۲- استادیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی جندی شاپور، اهواز، ایران

۳- استادیار گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی لرستان، لرستان، ایران

۴- متخصص گروه زنان و زایمان، اهواز، بیمارستان امام خمینی(ره)، اهواز، ایران

۵- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی لرستان، لرستان، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۸/۱۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱/۴

### چکیده

مقدمه: پره اکلامپسی یکی از مهمترین عوارض حاملگی است که با افزایش مورتالیتی و موربیدیتی مادری همراه است. اختلالات هموستاز کلسیم ممکن است در افزایش حساسیت عروق در پره اکلامپسی نقش داشته باشد. هدف از این مطالعه، مقایسه کلسیم سرم و کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در خانم‌های باردار مبتلا به پره اکلامپسی با شاهد خانم‌های باردار با فشار خون نرمال است.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی - تحلیلی، ۵۰ خانم باردار مبتلا به پره اکلامپسی و ۵۰ خانم باردار با فشارخون نرمال مراجعه کننده به بخش زنان و زایمان بیمارستان‌های امام خمینی و رازی اهواز طی سال ۱۳۸۸ مورد بررسی قرار گرفتند. سطح کلسیم ادرار ۲۴ ساعته و سرمی در دو گروه بررسی شد. سپس در گروه بیماران پره اکلامپسی، آنزیم‌های کبدی، پلاکت، کراتینین و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بررسی شد. برای تعیین ارتباط کلسیم سرم و کلسیم ادرار ۲۴ ساعته با پره اکلامپسی و نیز پارامترهای آزمایشگاهی بیماران پره اکلامپسی تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS صورت گرفت.

نتایج: بین میانگین کلسیم سرم در دو گروه ارتباط معنی داری دیده نشد ( $p=0/07$ ). ولی میانگین کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در بیماران پره اکلامپسی ( $39/62$  میلی گرم در دسی لیتر) و گروه شاهد ( $159/46$  میلی گرم در دسی لیتر) به طور واضح کمتر بود ( $p=0/003$ ). شدت هیپوکلسیوری در بیماران پره اکلامپسی با آنزیم‌های کبدی مختل، کراتینین بیشتر از  $1/2$  mg/dl، ترومبوسیتونی و پروتئینوری بیش از  $2$  گرم ارتباط داشت.

نتیجه گیری: پره اکلامپسی با هیپوکلسیوری همراه است و هر چه هیپوکلسیوری شدیدتر باشد، پره اکلامپسی نیز شدیدتر است.

واژه‌های کلیدی: پره اکلامپسی، کلسیم ادرار ۲۴ ساعته، کلسیم سرم

## مقدمه

پره‌اکلامپسی یا مسمومیت حاملگی یکی از علل اصلی مرگ و میر مادران است و میزان بروز آن در زنان باردار حدود ۵ درصد است (۱).

پره‌اکلامپسی نوعی سندرم مختص حاملگی است که در اثر اسپاسم عروقی و فعال شدن اندوتلیوم عروق، خونرسانی اعضا کاهش می‌یابد و عبارت است از فشار خون همراه با پروتئینوری که بعد از هفته ۲۰ حاملگی ایجاد شده باشد. حداقل معیارهای لازم برای تشخیص مسمومیت حاملگی، هیپرتانسیون همراه با پروتئینوری خفیف است. هر چه هیپرتانسیون و پروتئینوری شدیدتر باشد تشخیص مسمومیت حاملگی قطعی‌تر است (۲). پروتئینوری از نشانه‌های مهم مسمومیت حاملگی است. دفع پروتئین در طی ۲۴ ساعت نوسان دارد، لذا یک نمونه تصادفی واحد ممکن است نتواند پروتئینوری قابل توجه را نشان دهد (۲). وجود یافته‌های آزمایشات غیرطبیعی در آزمایشات عملکرد کلیوی، کبدی و هماتولوژیک قطعیت تشخیص مسمومیت حاملگی را افزایش می‌دهد (۲).

در زنان باردار سطح کلسیم سرم اندکی افزایش می‌یابد (۳،۴). مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که در بیماران مسمومیت حاملگی کلسیم سرم کاهش می‌یابد (۵).

کاهش کلسیم ادرار ممکن است عامل خطری برای مسمومیت حاملگی باشد. در بیماران مسمومیت حاملگی که کاهش کلسیم ادرار دارند خطر عوارض بد مامایی مانند اختلال رشد جنین بیشتر است (۶،۷).

کمبود کلسیم به عنوان علت مسمومیت حاملگی توسط تعدادی از محققان مطرح گردیده و به نظر می‌رسد که مکمل‌های غذایی حاوی کلسیم، خطر بروز مسمومیت حاملگی را کاهش می‌دهند (۸). تأثیر احتمالی اضافه نمودن کلسیم به رژیم غذایی غلبه بر اختلال جذب کلسیم، اتساع عروق و واکنش عروقی ناشی از افزایش پروستاگلین یا تولید اکسید نیتریک است (۹).

در مطالعات متعددی نشان داده شده که کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در بیماران مسمومیت حاملگی از گروه کنترل (افراد باردار با فشارخون طبیعی) کمتر بوده است (۱۰، ۱۱). در این مطالعه

سطح کلسیم ادرار ۲۴ ساعته و سطح کلسیم سرم در بیماران حامله دچار مسمومیت حاملگی با بیماران حامله با فشار خون طبیعی مقایسه شده است.

## روش بررسی

در این مطالعه توصیفی تحلیلی، ۱۰۰ زن باردار به عنوان نمونه انتخاب شدند که ۵۰ نفر آنان زنان باردار بودند که در طی سال ۸۸ به عنوان بیمار مسمومیت حاملگی در بیمارستان امام خمینی (ره) و رازی اهواز بستری شده بودند. تأیید مسمومیت حاملگی با فشارخون برابر یا بیشتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه بعد از هفته ۲۰ حاملگی، همراه با پروتئینوری وجود آلبومین بزرگتر یا مساوی ۱۰ میلی‌گرم یا پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بزرگتر یا مساوی ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲ نوبت در نمونه تصادفی ادرار بود. بروز علائم عصبی (سررد، تاری دید، اختلال هوشیاری)، بروز تهوع و استفراغ و درد شکم، و افزایش هر چه بیشتر اندازه فشارخون، آنزیم‌ها و پروتئینوری (بیش از ۵ گرم در ۲۴ ساعت) به نفع مسمومیت حاملگی شدید و افزایش وخامت بیماری است.

افراد دارای پروتئینوری ناشی از سایر علل مانند دیابت و پیلونفریت از مطالعه خارج شدند. بیمارانی که در طی حاملگی کلسیم مصرف می‌کردند یا در روز جمع‌آوری ادرار، وارد مرحله زایمان شدند از مطالعه حذف شدند.

برای هر مورد مسمومیت حاملگی، یک زن از بین زنان با فشارخون طبیعی و سن بارداری بالای ۲۰ هفته که در همان روز در بیمارستان رازی یا امام زایمان کرده بودند به طور تصادفی به عنوان شاهد انتخاب گردیدند.

پس از تأیید مسمومیت حاملگی، نمونه خون جهت بررسی کلسیم، کراتینین، پلاکت و آنزیم‌های کبدی به آزمایشگاه فرستاده شد. همزمان نمونه خون فرد نرمال نیز برای انجام آزمایشات فرستاده شد. آزمایش‌ها در آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی (ره) اهواز و با استفاده از کیت‌های پارس آزمون انجام گردید. محدوده طبیعی کیت‌های فوق برای کلسیم ۸/۶-۱۰/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به روش کروزول فتالین کمپلکسون،

سن بارداری ۳۵-۳۰ هفته و حدود ۲۰ درصد سن بالای ۳۵ هفته داشتند. بقیه سن زیر ۳۰ هفته داشتند (p=۰/۹۷۳).

جدول ۱: مقایسه سن در گروه مورد و شاهد

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	t	P-Value
مورد	۵۰	۲۷/۷۸	۴/۶۳	۰/۵۰	۰/۶۱۹
شاهد	۵۰	۲۸/۲۷	۵/۱۸		

جدول ۲: گروه‌های سنی در دو گروه مورد و شاهد

سن	مورد		شاهد	
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)
کمتر مساوی ۲۵	۱۲	(۲۴)	۱۵	(۳۰)
۲۶-۳۰	۲۰	(۴۰)	۲۲	(۴۴)
۳۱-۳۵	۱۶	(۳۲)	۱۱	(۲۲)
بیشتر از ۳۵	۲	(۴)	۲	(۴)
جمع	۵۰	(۱۰۰)	۵۰	(۱۰۰)

تعداد بارداری در زنان دو گروه نیز مشابه بود به طوری که در هر دو گروه، بیشترین زنان شرکت کننده در مطالعه گراوید ۱ و کمترین زنان گراوید ۳ یا بالاتر بودند (نمودار ۱). آزمون کای اسکوئر اختلافی بین تعداد بارداری در دو گروه نشان نداد (p=۰/۵۴۵).

کراتینین ۰/۷-۱/۳ میلی‌گرم در دسی لیتر به روش ژافه، آنزیم‌های کبدی شامل AST و ALT ۴۰-۵ واحد بین‌المللی به روش IFCC بود و محدوده نرمال کراتینین ادرار ۲۴ ساعته در زنان ۰/۵-۱/۴ گرم و برای کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در زنان کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بود.

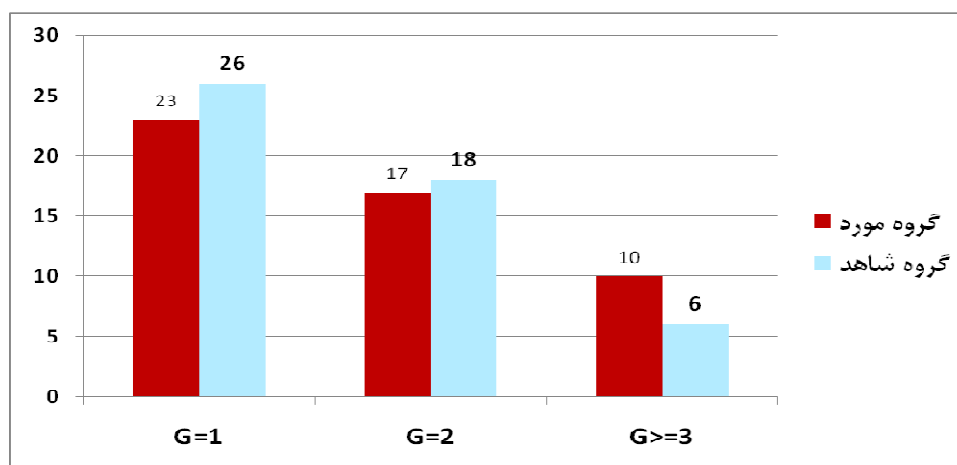
متغیرهای سن، تعداد زایمان، پلاکت، مقدار کلسیم سرم، مقدار کلسیم ادرار ۲۴ ساعته، مقدار پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و اندازه آنزیم‌های کبدی بررسی گردید. در گروه نرمال، آزمایشات کبدی، پلاکت، کراتینین و پروتئین ۲۴ ساعته ادرار انجام نشد زیرا منظور از انجام این آزمایشات بررسی ارتباط بین کلسیم سرم و ادرار با شدت و درجه پیشرفت مسمومیت حاملگی بود.

شرکت بیماران در مطالعه کاملاً اختیاری بود و رضایت‌نامه کتبی جهت شرکت در مطالعه و انجام آزمایشات اخذ گردید.

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های T-test و کای مربع و نرم افزار مورد استفاده SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج

سن دو گروه اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۱) و ترکیب سنی دو گروه نیز در گروه‌های سنی مختلف مشابه بود (جدول ۲) (p=۰/۷۰). سن بارداری دو گروه نیز مشابه بود به طوری که حدود نیمی از شرکت کنندگان در هر دو گروه



نمودار ۱: گراویتی در دو گروه مورد و شاهد

کلسیم ادرار ۲۴ در گروه مورد و شاهد کاملاً معنی‌دار بود (جدول ۳).

مقایسه میانگین کلسیم سرم در دو گروه مورد و شاهد با استفاده از آزمون T-test صورت گرفت. نتیجه آزمون اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نشان نداد ولی اختلاف بین میانگین

جدول ۳: مقایسه کلسیم سرم و کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در گروه مورد و شاهد

P-Value	t	انحراف معیار	میانگین mg/dl	تعداد	گروه
۰/۰۷	۶/۳۵	۰/۵۷	۸/۷۱	۵۰	کلسیم سرم
		۰/۸۱	۹/۶	۵۰	مورد
۰/۰۰۰	-۲۸/۷۶۲	۱۴/۱۵	۳۹/۶۲	۵۰	کلسیم ادرار ۲۴ ساعته
		۲۵/۸۴	۱۵۹/۴۶	۵۰	مورد

مطالعات قبلی مطابقت دارد (۴،۵،۱۲).

مقدار کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در بیماران مسمومیت حاملگی به طور واضح پایین‌تر از گروه شاهد است ( $p= /۰۰۰۳$ ). سطح کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در بیماران مسمومیت حاملگی با آنزیم‌های کبدی مختل، ترومبوسیتوپنی، کراتینین بالا و پروتئینوری بیش از ۲ گرم به طور معنی‌دار نسبت به بیماران مسمومیت حاملگی خفیف کمتر است. این کاهش کلسیم ادراری ناشی از تغییر در عملکرد کلیه و متابولیسم آب و الکترولیت و کاهش دفع کلسیم در مسمومیت حاملگی است. چنین نتایجی در چندین مطالعه دیگر نیز مشاهده شده است (۷،۸).

در مطالعه Anai و همکاران در ژاپن، میزان کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در سه گروه زنان حامله نرمال، حامله مسمومیت حاملگی خفیف و حامله مسمومیت حاملگی شدید بررسی شد که سطح کلسیم به ترتیب ۱۶۱، ۴۴/۳ و ۱۱/۶ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت به دست آمد. سطح کلسیم در بیماران مبتلا به کلسیم شدید بسیار کمتر از آن دو گروه دیگر بود (۱۰). McGrowder و همکاران در هندوستان، مطالعه‌ای بر روی سه گروه زنان پره‌اکلامپسی، فشارخون مزمن و فشارخون نرمال انجام داد و مشاهده نمود که سطح کلسیم سرم و کلسیم ادرار ۲۴ ساعته گروه پره‌اکلامپسی از دو گروه دیگر به طور واضحی کمتر بود (۱۳). تعداد شرکت‌کنندگان در مطالعه حاضر بیشتر از

سپس کلسیم سرم و ادرار ۲۴ ساعته بر حسب مقدار آنزیم کبدی (بیش از حد طبیعی در مقابل در حد طبیعی)، تعداد پلاکت (برابر یا بیش از ۱۰۰ هزار در مقابل کمتر از ۱۰۰ هزار)، کراتینین سرم (برابر یا بیش از  $1/2 \text{ mg/dl}$  در مقابل کمتر از  $1/2 \text{ mg/dl}$ )، آلبومین ادراری (برابر یا بیش از ۲+ در مقابل کمتر از ۲+) و پروتئینوری ۲۴ ساعته (برابر یا بیش از ۲ گرم در مقابل کمتر از ۲ گرم) در گروه مورد بررسی گردید. در هیچ یک از موارد فوق کلسیم سرمی اختلاف معنی‌داری نشان نداد ولی کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در تمام موارد اختلاف معنی‌داری داشت. به عبارت دیگر، کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در بیماران دچار مسمومیت حاملگی که آنزیم کبدی بیش از حد طبیعی، پلاکت کمتر از ۱۰۰ هزار، کراتینین سرمی بیش از  $1/2$  گرم در دسی لیتر، آلبومین ادراری بیش از ۲ مثبت، و یا پروتئینوری بیش از ۲ گرم در ۲۴ ساعت داشتند به طور معنی‌داری کمتر از سایر افراد بود. در واقع با پیشرفت مسمومیت حاملگی، کاهش کلسیم ادرار تشدید می‌یابد.

### بحث و نتیجه‌گیری

سطح کلسیم سرم در بیماران مسمومیت حاملگی با خانم‌های باردار نرمال تفاوت معنی‌داری ندارد ( $p=۰/۰۷$ ) و همچنین کلسیم سرم در بیماران مسمومیت حاملگی ارتباطی با پارامترهای آزمایشگاهی شامل پلاکت، آنزیم‌های کبدی، پروتئینوری بیش از ۲ گرم و کراتینین بالا ندارد. این یافته‌ها با

شدیدتر و پیشرفته‌تر تلقی شود و در واقع کاهش کلسیم ادرار به عنوان شاخصی برای بررسی درجه شدت و پیشرفت مسمومیت حاملگی مدنظر باشد. به نظر می‌رسد با پیشرفت اختلال عمل کلیه در مسمومیت حاملگی، اختلال دفع کلسیم بیشتر شدت می‌یابد که خود نشانه‌ای از پیشرفت مسمومیت حاملگی می‌باشد. انجام مطالعات بیشتری در مورد تجویز مکمل‌های کلسیم به افراد در معرض خطر مسمومیت حاملگی پیشنهاد می‌شود. همچنین در همین راستا، برای بررسی رابطه سببی بین مسمومیت حاملگی و کاهش کلسیم ادرار، انجام مطالعه هم‌گروهی و یا کارآزمایی بالینی پیشنهاد می‌گردد.

مطالعات فوق (تقریباً دو برابر) بود که نقطه قوت مطالعه محسوب می‌گردد.

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به مسمومیت حاملگی شدید، سطح کلسیم سرم با افراد مبتلا به مسمومیت حاملگی خفیف تقریباً مشابه است ولی سطح کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در بیماران مبتلا به مسمومیت حاملگی شدید به طور واضح کمتر است. پیشنهاد می‌شود در افراد مبتلا به مسمومیت حاملگی در جمع‌آوری ادرار، سطح کلسیم نیز کنترل شود و افرادی که کاهش کلسیم ادرار داشته باشند از نظر پیشرفت به سمت مسمومیت حاملگی شدید کنترل شوند. هر چه کاهش کلسیم ادرار بیشتر باشد، مسمومیت حاملگی

### References:

- 1- Mozdien G, Schininger M, Zazgornik J. *Kidney function and electrolyte metabolism in healthy pregnant women*. Wien Med Wochenschr 1995; 145(1): 12-7.
- 2- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. *Williams obstetrics*. 22th ed. New York City: McGraw-Hill Professional Publishing; 2005.p. 762-81.
- 3- Maikranz P, Holley JL, Parks JH, Lindheimer MD, Nakagawa Y, Coe FL. *Gestational hypercalciuria causes pathological urine calcium oxalate supersaturations*. Kidney Int 1989; 36(1): 108-13.
- 4- Pedersen EB, Johannesen P, Kristensen S, Rasmussen AB, Emmertsen K, Moller J, et al. *Calcium, parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia*. Gynecol Obstet Invest 1984; 18(3): 156-64.
- 5- Malas NO, Shurideh ZM. *Does serum calcium in pre-eclampsia and normal pregnancy differ?*. Saudi Med J 2001; 22(10): 868-71.
- 6- Szmidi-Adjidé V, Vendittelli F, David S, Brédent-Bangou J, Janky E. *Calciuria and preeclampsia: a case-control study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 125(2): 193-8.
- 7- Segovia BL, Vega IT, Villarreal EC, Licona NA. *Hypocalciuria during pregnancy as a risk factor of preeclampsia*. Ginecol Obstet Mex 2004; 72: 570-4.
- 8- Manten GT, van der Hoek YY, Marko Sikkema J, Voorbij HA, Hameeteman TM, Visser GH, et al. *The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia*. Med Hypotheses 2005; 64(1): 162-9.
- 9- Zhong XY, Laivuori H, Livingston JC, Ylikorkala O, Sibai BM, Holzgreve W, et al. *Elevation of both maternal and fetal extracellular circulating deoxyribonucleic acid concentrations in the plasma of pregnant*

- women with preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol 2001; 184(3): 414-9.
- 10- Anai T, Hirota Y, Yoshimatsu J, Oga M, Miyakawa I. *Hypocalciuria in women with preeclampsia*. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1992; 44(1): 28-32.
- 11- Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. *Hypocalciuria in preeclampsia*. N Engl J Med 1987; 316(12): 715-18.
- 12- Roelofsen JM, Berkel GM, Uttendorfsky OT, Slegers JF. *Urinary excretion rates of calcium and magnesium in normal and complicated pregnancies*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988; 27(3): 227-36.
- 13- McGrowder DA, Williams A, Gordon L, Crawford T, Alexander-Lindo RL, Irving R, et al. *Hypocalciuria in preeclampsia and gestational hypertension due to decreased fractional excretion of calcium*. Arch Med Sci 2009; 5(1): 80-5.

## Comparing Serum and 24-hour Urine Calcium between Preeclamptic and Non-preeclamptic Patients

Shahbazian N(MD)<sup>1</sup>, Zafar Mohtashami A(MD)<sup>\*2</sup>, Bavar A(MD)<sup>3</sup>, Ebrahim Zadeh M(MD)<sup>4</sup>,  
Lashkarara GH(MD)<sup>5</sup>

<sup>1,2</sup>Department of Gynecology, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

<sup>3</sup>Department of Nephrology, Lorestan University of Medical Sciences, Lorestan, Iran

<sup>4</sup>Gynecologist, Imam Khomeini Hospital, Ahvaz, Iran

<sup>5</sup>General Practitioner, Lorestan University of Medical Sciences, Lorestan, Iran

**Received:** 24 Mar 2013

**Accepted:** 7 Nov 2013

### Abstract

**Introduction:** Preeclampsia is one of the most important complications of pregnancy which increases maternal morbidity and mortality. Calcium homeostasis disorders may have some roles in vascular hypersensitivity in preeclampsia. Therefore, the purpose of this study was to compare calcium of serum and 24-hour urine between preeclamptic and normotensive pregnant patients.

**Methods:** This is a descriptive-analytic study including 50 preeclamptic pregnant and 50 normotensive pregnant females attending to gynecologic and obstetrics ward of Imam Khomeini and Razi hospitals of Ahvaz in 2009. Calcium levels of serum and 24-hour urine were compared in the both groups. Then, liver enzymes, platelets, serum creatinine, and 24-hour urine protein were compared among preeclamptic patients. The results were statistically analyzed using SPSS software.

**Results:** No statistically significant difference was found between serum calcium means in the two groups ( $p=0.07$ ), though mean of 24-hour urine calcium in preeclamptic patients was significantly lower than that of control group ( $p=0.0003$ ). In preeclamptic group, the degree of hypocalciuria was related to disordered liver enzymes, serum creatinine greater than 1.2 mg/dl, thrombocytopenia and proteinuria more than 2g/24h.

**Conclusion:** Preeclampsia is associated with hypocalciuria; the more hypocalciuria there exists, the more preeclampsia is observed.

**Keywords:** 24-hour Urine Calcium; Preeclampsia; Serum Calcium

*This paper should be cited as:*

Shahbazian N, Zafar Mohtashami A, Bavar A, Ebrahim Zadeh M, Lashkarara GH. *Comparing serum and 24-hour urine calcium between preeclamptic and non-preeclamptic patients*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2014; 21(6): 735-41.

**\*Corresponding author: Tel: +98 9125080697, Email: azrasaboora1034@gmail.com**