

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ SOD HỒNG CẦU, MDA, NHÓM SH HUYẾT T- ỜNG Ở CÔNG NHÂN CÔNG TY CỔ PHẦN PIN ẮC QUY VĨNH PHÚ

*Nguyễn Văn Bằng**; *Nguyễn Hoàng Thanh**; *Trịnh Thanh Hùng***

TÓM TẮT

Nghiên cứu nồng độ SOD, MDA, nhóm SH ở 65 công nhân (CN) Công ty Cổ phần Pin ắc quy Vĩnh Phú, nhận thấy:

Nồng độ chì máu của 65 CN (43 nam và 22 nữ) tiếp xúc với chì vô cơ dao động lớn từ 6,98 $\mu\text{g}/\text{dl}$ - 87 $\mu\text{g}/\text{dl}$ đ- ợc chia thành 3 nhóm.

Thâm nhiễm chì ở nồng độ 28,59 $\mu\text{g}/\text{dl}$ và 54,92 $\mu\text{g}/\text{dl}$ làm giảm rõ rệt nồng độ nhóm SH so với nhóm có nồng độ chì máu 14,06 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ($p < 0,05$), nhưng chỉ gây nên tăng nhẹ hoạt độ SOD của hồng cầu ($p > 0,05$), tăng rõ rệt nồng độ MDA của nhóm có nồng độ chì máu 54,92 $\mu\text{g}/\text{dl}$ so với nhóm có nồng độ chì máu 14,06 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ($p < 0,05$).

* Từ khoá: Chì vô cơ; Enzym chống oxy hoá; Nồng độ SOD hồng cầu; MDA; SH.

STUDY ON THE CONCENTRATION OF SOD ERYTHROCYTE, MDA, GROUP-SH PLASMA IN WORKERS IN VINHPHU STORAGE BATTERIES & DRY CELLS JOINT STOCK COMPANY

SUMMARY

The study was aimed at the concentration of SOD, MDA, group-SH in 65 workers in Vinhphu Storage Batteries & dry cells Joint Stock Company. We realized that:

The blood lead levels of 65 workers (43 men and 22 women) exposed to inorganic lead ranged from 6.98 $\mu\text{g}/\text{dl}$ to 87 $\mu\text{g}/\text{dl}$, divided into 3 groups.

The lead-exposed workers in the concentrations of blood lead 28.59 $\mu\text{g}/\text{dl}$ and 54.92 $\mu\text{g}/\text{dl}$ resulted in the significant decrease in SH-group in comparison with groups with concentrations of blood lead 14.06 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ($p < 0.05$). Meanwhile, it increased slightly in SOD levels ($p < 0.05$), gave a significant increase in MDA levels in the concentrations of blood lead 54.92 $\mu\text{g}/\text{dl}$ compared to groups with concentrations of blood lead 14.06 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ($p < 0.05$).

* *Key words: Lead; Antioxidative enzymes; SOD erythrocyte; MDA; SH.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chì là kim loại nặng đ- ợc sử dụng trong nhiều ngành công nghiệp khác nhau: khai

thác, chế biến quặng chì, thu hồi phế liệu, hàn mạ, in ấn, đúc chữ, sơn, d- ợc phẩm, sản xuất và sửa chữa ắc quy... Ở n- ớc ta hiện nay, ngành sản xuất ắc quy vẫn đang

* *Bệnh viện 103*

** *Bộ Khoa học và Công nghệ*

Phản biện khoa học: PGS. TS. Lê Văn Sơn

không ngừng phát triển mạnh vì chúng phục vụ thiết thực cho các ngành công nghiệp khác. Do vậy, có một số l- ợng lớn CN tiếp xúc với

chì vô cơ. Công ty Cổ Phần Pin ắc quy Vĩnh Phú là một nhà máy chuyên sản xuất pin, ắc quy. Mặc dù môi tr- ờng lao động đ- ợc

cải thiện nhiều, nh-ng tình trạng ô nhiễm hơi và bụi chì tồn tại ở một số bộ phận sản xuất và một số nhà máy. Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy độc tính của chì ảnh hưởng đến các cơ quan: hệ tạo máu, hệ thống tim mạch, hệ thần kinh, tổn thương thận, làm ảnh hưởng đến miễn dịch, sinh sản, di truyền... [5, 10].

Chì có ái lực cao với trung tâm hoạt động là nhóm SH của nhiều enzym với cơ chế tạo phức và làm mất chức năng của nhóm SH. Các enzym trên con đường tạo hem phần lớn chịu tác động của chì, đặc biệt enzym ALAD (delta-aminolevulinic acid dehydrase), làm ứ các sản phẩm trung gian, đặc biệt là ALA (aminolevulinic acid) và đào thải qua nước tiểu, ứ đọng ALA sẽ gây ra phản ứng dây chuyền, hình thành gốc tự do. Khi đó, cơ thể có sự thay đổi hoạt độ một số enzym chống oxy hoá để dập tắt các gốc tự do và biến đổi nồng độ nhóm SH. Một số nghiên cứu cho thấy chì có ảnh hưởng đến quá trình peroxy hoá lipid MDA (malondialdehyde) huyết tương, nồng độ SOD (superoxide dismutase) hồng cầu, làm giảm khả năng chống oxy hoá của cơ thể... [1, 6, 7].

Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm: *Xác định biến đổi nồng độ chì máu, nồng độ SH, nồng độ MDA huyết tương và SOD hồng cầu ở CN tiếp xúc nghề nghiệp với chì vô cơ tại Công ty Cổ phần Pin ắc quy Vĩnh Phú.*

ĐỐI T- ỢNG VÀ PH- ƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng và chất liệu nghiên cứu.

** Đối tượng nghiên cứu:*

65 CN Công ty Cổ phần Pin ắc quy Vĩnh Phú phơi nhiễm trực tiếp với chì vô cơ ≥ 5

năm, không mắc các bệnh mạn tính (căn cứ vào hồ sơ sức khoẻ).

Sau khi xác định nồng độ chì máu, chia đối tượng thành 3 nhóm:

- Nhóm 1 (28 CN: 18 nam, 10 nữ): có nồng độ chì máu $< 20 \mu\text{g/dl}$, tương ứng với nồng độ chì máu của người bình thường [3, 10].

- Nhóm 2 (26 CN: 15 nam, 11 nữ): nồng độ chì máu từ $20 - 40 \mu\text{g/dl}$, là người có thâm nhiễm chì [8, 10].

- Nhóm 3 (11 CN: 10 nam, 1 nữ): có nồng độ chì máu cao $> 40 \mu\text{g/dl}$ (theo tiêu chuẩn của WHO) [10].

** Chất liệu và thời gian nghiên cứu:*

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 1 - 2009 đến 4 - 2009.

Lấy máu toàn phần của CN vào buổi sáng, nhịn ăn sáng trước khi lấy máu, chống đông bằng heparin. Mẫu máu được xử lý theo từng kỹ thuật.

2. Phương pháp nghiên cứu.

** Thiết kế nghiên cứu:* mô tả cắt ngang.

Xác định nồng độ chì máu tại Viện Y học Lao động và Vệ sinh Môi trường, Bộ Y tế bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử.

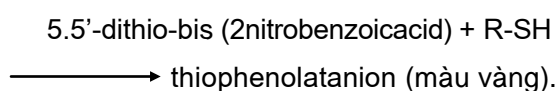
- Máy sử dụng: máy quang phổ hấp thụ nguyên tử lò graphit.

- Nguyên tắc: máu được vô cơ hoá bằng HNO_3 tới khi phá huỷ hoàn toàn chất hữu cơ. Xử lý axit thừa bằng $0,5 \text{ ml}$ dung dịch hydroperoxit (H_2O_2) 30% tinh khiết, sau đó hoà tan cạn thu được trong 20 ml nước cất 2 lần và đo trên máy quang phổ hấp thụ nguyên tử kỹ thuật lò graphit.

* Xác định hoạt độ enzym SOD hồng cầu, hàm lượng nhóm -SH, hàm lượng MDA trong huyết tương tại Phòng Enzym, Viện Công nghệ Sinh học, Viện Khoa học Việt Nam.

* *Xác định hàm lượng nhóm -SH tự do trong máu theo phương pháp dùng thuốc thử Ellman:*

- Nguyên lý phản ứng:



Đo độ hấp thụ màu ở 420 nm. Sử dụng hệ số $\epsilon_{420\text{nm}} = 13.000 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ tính nồng độ mmol-SH/mg protein.

* *Xác định hàm lượng MDA trong huyết tương:*

Nguyên lý: định lượng hàm lượng MDA theo Ohkawa và CS (1979). MDA là một trong những sản phẩm thứ cấp trong quá trình peroxy hóa lipid gây ra bởi các gốc tự do. Trong môi trường đệm phản ứng thích hợp, chất này sẽ phản ứng với thiobarbituric acid (TBA) tạo ra hợp chất có màu hồng hấp thụ cực đại ở bước sóng 532 - 535 nm. Đo độ hấp thụ của phức, suy ra hàm lượng MDA có trong mẫu. Nếu lượng MDA giảm so với mẫu đối chứng, mẫu được xác định là có hoạt độ chống oxy hóa.

* *Xác định SOD hồng cầu:*

Sử dụng kit của hãng Randox.

Nguyên lý: xác định hoạt độ SOD theo McCord và Fridovic, sử dụng enzym

xanthine oxidase (XO) để oxy hóa xanthine và sinh ra superoxide (O_2^-). Superoxide sẽ khử cyt (Fe^{3+}) thành cyt (Fe^{2+}), có phổ hấp thụ cực đại ở bước sóng 550 nm. Như vậy, khi có mặt superoxide, cyt (Fe^{2+}) sẽ được sinh ra và làm tăng giá trị hấp thụ tại 550 nm. Nếu trong hỗn hợp phản ứng có thêm SOD, enzym này sẽ phân hủy superoxide thành H_2O_2 , làm giảm tốc độ hình thành cyt (Fe^{2+}), đồng nghĩa với việc giảm tốc độ gia tăng giá trị hấp thụ 550 nm, thậm chí dừng hẳn.

* *Xử lý số liệu:* bằng phương pháp thống kê dùng trong y sinh học, Epi-info.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Nồng độ chì máu.

Bảng 1: Nồng độ chì máu và tỷ lệ của các nhóm đối tượng nghiên cứu.

CHỈ TIÊU NGHIÊN CỨU	CHỈ SỐ THỐNG KÊ	NHÓM 1 (n = 28)	NHÓM 2 (n = 26)	NHÓM 3 (n = 11)
Kết quả chì máu ($\mu\text{g/dl}$)	$\bar{X} \pm \text{SD}$	14,06 \pm 3,84	28,59 \pm 3,94	54,92 \pm 11,08
Tỷ lệ các nhóm nghiên cứu	%	43,1%	40%	16,9%

Nồng độ chì máu của các nhóm nghiên cứu có độ dao động rộng. Nhóm 1 và nhóm 2 chiếm tỷ lệ lớn, nhóm có nồng độ chì máu cao chiếm tỷ lệ thấp (16,9%).

2. Ảnh hưởng của thâm nhiễm chì lên nồng độ nhóm SH huyết tương, hoạt độ enzym SOD hồng cầu, nồng độ MDA huyết tương của các nhóm nghiên cứu.

Bảng 2:

CHỈ TIÊU NGHIÊN CỨU	CHỈ SỐ THỐNG KÊ	NHÓM 1 (1) (n = 28)	NHÓM 2 (2) (n = 26)	NHÓM 3 (3) (n = 11)	p
---------------------	-----------------	---------------------	---------------------	---------------------	---

Nồng độ nhóm SH (mmol/mg protein)	$\bar{X} \pm SD$	0,59 ± 0,14	0,46 ± 0,14	0,34 ± 0,12	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
Hoạt độ SOD (UI/g Hb)	$\bar{X} \pm SD$	952,23 ± 185,65	964,16 ± 178,63	1017,38 ± 98,15	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Nồng độ MDA (mol/mg protein)	$\bar{X} \pm SD$	3,39 ± 1,21	3,61 ± 1,84	4,47 ± 1,97	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

Nồng độ nhóm SH ở nhóm 2 và 3 giảm so với nhóm 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Giá trị SOD giữa các nhóm tăng dần theo nồng độ chì máu tăng, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó, nồng độ MDA tăng khi nồng độ chì máu tăng. Nồng độ MDA ở nhóm 3 cao hơn nhóm 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

BÀN LUẬN

L- ợng chì huyết có thể thay đổi theo thời gian, tăng lên lúc bắt đầu làm việc, tăng theo các yếu tố thực phẩm và có thể tăng sau khi uống n- ớc khoáng, làm chì tích lũy ở x- ơ bị huy động ra máu [1, 5]. Theo P. Michaux, H.L. Boileau, F.Tolot (1970), khi chì huyết < 30 µg/dl máu, nghĩa là hoàn toàn không có tiếp xúc. Phần lớn tác giả chấp nhận l- ợng chì huyết ng- ỡng 60 - 80 µg/dl, > 80 µg/dl là thâm nhiễm bệnh lý hay có tiếp xúc nguy hiểm. Tuy nhiên, một số quan điểm cho rằng: nồng độ chì trong máu < 10 µg/dl ở giới hạn bình th- ờng. Theo WHO (1995), nồng độ chì máu > 40 µg/dl là thâm nhiễm bệnh lý [10]. Nghiên cứu của chúng tôi t- ơng tự Phan Thị Hồng, nồng độ chì máu < 20 µg/dl trong giới hạn bình th- ờng. Trong nghiên cứu này, nhóm 3 (nhóm có nồng độ chì máu cao) chiếm tỷ lệ thấp, chủ yếu là ở nhóm 1 & 2 (83,1%), có lẽ môi tr- ờng lao động ngày càng đ- ợc cải thiện hơn, y tế cơ sở và bản thân ng- ời CN ngày càng quan tâm tới sức khỏe của mình.

Khi cơ thể thâm nhiễm chì, một số chất tiền oxy hoá (prooxidant) sẽ khơi mào cho phản ứng sinh superoxid anion (O_2^-) và ($O_2^{\cdot-}$) sẽ phát huy tác dụng độc. Khi đó, mô chịu ảnh h- ớng nhiều nhất là máu, cụ thể là hồng cầu. Hồng cầu rất nhạy cảm với các tác nhân chống oxy hoá [1, 2, 4]. Trong nhiều nghiên cứu in vivo, in vitro đã cho thấy tác dụng độc của chì lên sức bền của màng hồng cầu liên quan đến quá trình peroxy hoá lipid màng [5]. Theo Ribanov và CS (1981), chì có thể hiệu ứng tiền oxy hoá khi hiệp lực với hemoglobin. Nhiều nghiên cứu trên hồng cầu ng- ời nhiễm chì cũng thấy có biểu hiện tăng peroxy hoá lipid màng thông qua tăng MDA huyết thanh.

Chì có ái lực cao với các trung tâm hoạt động là nhóm SH của nhiều enzym, với cơ chế tạo phức và làm mất chức năng của nhóm SH [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, SH ở nhóm 2 và 3 giảm rõ rệt so với nhóm 1 (đ- ợc coi là nhóm có chì máu bình th- ờng) ($p < 0,05$).

Theo Lawton và Donaldson (1991), Sandhir và CS (1994), Gill (1995): chì có khả năng gây stress oxy hoá trong các mô nh- gan, thận, não, đặc biệt là hồng cầu, quá trình peroxy hoá lipid do chì liên quan đến sản sinh gốc tự do đ- ợc nhiều tác giả đề cập đến. Nhiều tác giả cho rằng: chì là tác nhân trực tiếp sản sinh ra oxy hoạt động qua t- ơng tác với vòng quinonon.

Chì gây hiệu ứng stress oxy hoá thông qua ức chế enzym ALAD (ALA dehydratase) dẫn đến ứ đọng ALA, khi ALA ứ đọng nhiều, gây ra hiệu ứng sinh hoá quan trọng. Tổn th- ơng đặc tr- ợng gây ra do ứ đọng ALA trong nhiễm độc chì giống nh- trong bệnh porphyrin niệu bẩm sinh. Khi ALA ứ đọng nhanh chóng enol hoá, sau đó oxy hoá bởi O_2 qua carbon trung tâm, đây chính là hiện t- ợng oxy hoá của ALA, kết quả của các chuỗi phản ứng trên dẫn đến giải phóng chất tiền oxy hoá nh- : $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , OH^{\cdot} , ALA^{\cdot} ...

Ng- ời ta thấy rằng, quá trình trên gặp ở tr- ờng hợp mắc chứng bệnh porphyrin niệu bẩm sinh, CN nhiễm độc chì và ở cả động vật thực nghiệm nhiễm độc chì, một số tr- ờng hợp trên có tăng hoạt độ của enzym SOD, một enzym thu dọn gốc tự do $O_2^{\cdot-}$ [1, 3]. Đặc biệt, nhiều nghiên cứu tập trung vào tổn th- ơng do stress oxy hoá do chì là mức peroxy hoá lipid. Thông qua t- ơng quan giữa nồng độ chì máu, nồng độ MDA huyết t- ơng và t- ơng quan với thời gian tiếp xúc với chì ở CN có thâm nhiễm chì [6]. Pereira B, Curi R, Kokubun E, Becchara E J (1992) phát hiện vai trò của ALA trong tiền oxy hoá, tác giả tiêm liều 40 mg ALA/kg cân nặng trong 15 ngày vào phúc mạc chuột, kết quả cho thấy SOD tăng.

Một số nghiên cứu khác thực hiện trên CN tiếp xúc với chì thấy: nồng độ MDA và SOD tăng khi nồng độ chì máu tăng [6, 7]. Ở nghiên cứu này, ALA bị ứ trong nhiễm chì giai đoạn còn bù trừ đ- ợc, đã khơi mào cho những đáp ứng đối với stress oxy hoá, cụ thể là nồng độ SOD tăng khi nồng độ chì máu tăng. Có thể do tế bào của các mô trong cơ thể, trong đó hồng cầu tăng phòng thủ theo h- ớng tăng nồng độ SOD để dập tắt các gốc tự do [8, 9].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho hình ảnh t- ơng tự, hoạt độ SOD tăng khi nồng độ chì máu tăng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo chúng tôi, số l- ợng chọn mẫu nghiên cứu có hạn do phạm vi của đề tài và đối t- ợng nghiên cứu là CN ch- a bị nhiễm độc chì, còn đang ở giai đoạn bù trừ đ- ợc.

Trong nghiên cứu này, những CN khi có nồng độ chì máu tăng, nồng độ MDA tăng là do oxy hoạt động, gây peroxy hoá lipid, dẫn đến hình thành sản phẩm aldehyt; tuy nhiên ở 2 nhóm CN có nồng độ chì máu < 20 µg/dl và nồng độ chì máu > 20 µg/dl và < 40 µg/dl thì MDA tăng khác biệt ch- a có ý nghĩa thống kê, có thể do cơ thể còn có khả năng bù trừ. Khi nồng độ chì máu tăng > 60 µg/dl, MDA tăng đáng kể và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Có thể khi đó cơ thể đã tăng rõ rệt mức peroxy hoá lipid máu và có tổn th- ơng một cách rõ ràng hơn, phù hợp với một số nghiên cứu khác [1, 6].

Một số nghiên cứu lại kết luận: mức peroxy hoá lipid máu tăng và hoạt độ SOD huyết thanh giảm khi nồng độ chì máu tăng, có thể, trong tr- ờng hợp nhiễm chì do phản ứng tự oxy hoá của ALA làm sản sinh oxy hoạt động, làm tăng peroxy hoá axit béo ch- a no của huyết thanh và của màng tế bào các mô. Vì vậy, l- ợng oxy hoạt động giảm. Do đó, khi xét nghiệm nồng độ SOD sẽ giảm. Nếu quá trình peoxy hoá lipid làm giảm oxy hoạt động sẽ ức chế enzym SOD. Do vậy, nhiều tác giả đề nghị mức peoxy hoá lipid là một trong những dấu hiệu để theo dõi sức khoẻ của CN làm việc trong điều kiện tiếp xúc với chì. Giảm hoạt độ SOD trong nhiễm chì còn có thể do chì làm giảm các kim loại nh- Cu, Zn, Mn, những kim loại này cần cho hoạt động xúc tác của SOD.

KẾT LUẬN

Khảo sát 65 CN (43 nam và 22 nữ) phơi nhiễm với chì vô cơ ≥ 5 năm thấy: nồng độ chì máu dao động từ 6,98 - 87 µg/dl, chia nhóm đối t- ợng theo mức độ nồng độ chì trong máu: nhóm 1: nồng độ chì máu: $14,06 \pm 3,84$ µg/dl (43,1%); nhóm 2: nồng độ chì máu $28,59 \pm 3,94$ µg/dl (40,0%), nhóm 3: nồng độ chì máu là $54,92 \pm 11,08$ µg/dl (16,9%).

Thâm nhiễm chì ở nồng độ 28,59 µg/dl và 54,92 µg/dl làm giảm rõ rệt nồng độ nhóm SH huyết t- ợng so với nhóm có nồng độ chì máu 14,06 µg/dl ($p < 0,05$), trong khi chỉ tăng nhẹ hoạt độ SOD của hồng cầu ($p > 0,05$), tăng rõ rệt nồng độ MDA huyết t- ợng của nhóm có nồng độ chì máu 54,92 µg/dl so với nhóm có nồng độ chì máu 14,06 µg/dl.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Trần Văn Bảo*. Nghiên cứu hoạt độ một số enzym chống oxy hoá hồng cầu và trạng thái chống oxy hoá toàn phần huyết t- ợng ở ng- ời bị thâm nhiễm chì. Luận án Thạc sỹ Y học. 2001.
2. *Tr- ờng Ngọc D- ơng, Nguyễn Thị Hoàn, Trịnh Thanh Hùng, Nguyễn Văn Bằng*. Nghiên cứu nồng độ TAS và MDA ở BN đái tháo đ- ờng týp 1. Tạp chí Y D- ợc lâm sàng 108. Tập 4. Số 3/2009.
3. *Phan Thị Hồng*. Nghiên cứu hàm l- ợng chì trong máu và một số chỉ số hoá sinh gan của CN xăng dầu trên địa bàn Hà Nội. Luận văn Thạc sỹ Y học. 1998.
4. *Hoàng Tích Huyền*. Gốc tự do trong d- ợc lý học và độc chất học. Một số chuyên đề hoá sinh tập 1. Nhà xuất bản Y học. 1992, tr.70-82.
5. *Lê Trung*. Bệnh nghề nghiệp. Nhà xuất bản Y học. 1994.
6. *Candan N, Tuzmen N*. Very rapid quantification of malondialdehyde (MDA) in rat brain exposed to lead, aluminium and phenolic antioxidants by high-performance liquid chromatography-fluorescence detection. Neurotoxicology. 2008, Jul, 29, (4), pp.708-713.
7. *Chiba M, Shinohara A, Matsushita K, Watanabe H, Inaba Y*. Indices of lead-exposed in blood and urine of lead-exposed workers and concentrations of major and trace elements and activities of SOD, GPx and catalase in their blood. Tohoku. J Exp Med. 1996, Jan.
8. *Dick R B, Pinkerton L E, Krieg E F et al*. Evaluation of postural stability in workers exposed to lead at a secondary lead smelter. Neurotoxicology. 1996, 20 (4), pp.595-608.
9. *Hunaiti A A, Sound M*. Effect of lead concentration on the level of glutathione, glutathione-S-transferase, reductase and peroxidase in human blood. Sci Total Environ. 2000, Mar 29, 248 (1), pp.45-50.
10. *ILA (International Lead Association)*. Lead action 21. Environmental and Social Responsibility for the 21st Century.