

## درمان با فیبرینولیتیک در ترمبوز حاد دریچه مصنوعی

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول: دانشیار بیماری های قلب و عروق گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

E-mail: seyedhadi\_h@yahoo.com

<sup>۲</sup> دانشیار بیماری های قلب و عروق <sup>۳</sup> استادیار بیماری های قلب و عروق <sup>۴</sup> دستیار بیماری های قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تبریز

### چکیده

**زمینه و هدف:** ترومبوز دریچه مکانیکی به عنوان عارضه جدی و با مرگ و میر بالا بیماران را تهدید می کند و نیاز به درمان اساسی دارد. درمان شامل جراحی مجدد و یا استفاده از داروهای فیبرینولیتیک می باشد. با توجه به اهمیت موضوع و مرگ و میر بالا در جراحی مجدد، مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان تاثیر و پیش آگهی درمان با فیبرینولیتیک انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه آینده نگر در طول یک سال (۱۳۸۳/۶/۱ تا ۱۳۸۴/۶/۱) در ۱۷ بیمار مبتلا به ترومبوز حاد دریچه مکانیکی که تحت درمان با استرپتوکیناز قرار گرفتند انجام شد. پس از تشخیص اولیه بیماری، پیگیری پاسخ دهی به درمان بیماران با معاینه بالینی، اکوکاردیوگرافی از طریق سینه، اکوکاردیوگرافی از طریق مری و فلوروسکوپی صورت گرفت. بیماران با لخته بزرگتر یا مساوی یک سانتیمتر، خانم های حامله و بیمارانی که در طی یک ماه اخیر تحت جراحی قرار گرفته بودند از مطالعه حذف شدند. اطلاعات به دست آمده به کمک نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ تجزیه و تحلیل شد.

**یافته ها:** از ۱۷ بیمار نه بیمار (۵۲/۹٪) زن و هشت بیمار (۴۷/۱٪) مرد با میانگین سنی  $43/8 \pm 11$  سال بودند. ۱۴ بیمار دریچه مکانیکی دو لتی (هشت دریچه در موقعیت میترال و شش دریچه در موقعیت آئورت) و سه بیمار دریچه مکانیکی تک لتی (دو دریچه در موقعیت میترال و یک دریچه در موقعیت آئورت) داشتند. ۷۱/۳٪ بیماران با دریچه دولتی به درمان با استرپتوکیناز پاسخ کامل دادند، ولی در بیماران با دریچه یک لتی درمان موفقیت آمیز نبود. درمان ترومبوز حاد در موقعیت آئورت (۷۱/۴٪) موفق تر از میترال (۵۰٪) بود ( $p = 0/02$ ). در طی درمان یک مورد مرگ (۵/۸٪) به علت خونریزی داخل مغزی و دو مورد آمبولی سیستمیک (۱۱/۸٪)، شامل آمبولی مغزی و کلیوی با علایم گذرا اتفاق افتاد.

**نتیجه گیری:** بر اساس مطالعه حاضر درمان با ترومبولیتیک در ترومبوز حاد دریچه روشی ایمن، در دسترس و بسیار موثر به خصوص در بیماران با طول مدت علایم کمتر از دو هفته، لخته کوچک، کلاس NYHA (New York Heart Association) I و II و ترومبوز در موقعیت آئورت می باشد.

**واژه های کلیدی:** ترومبوز حاد دریچه مصنوعی، فیبرینولیز، فلوروسکوپی، اکوکاردیوگرافی از طریق سینه

دریافت: ۸۴/۹/۶ اصلاح نهایی: ۸۵/۲/۱۸ پذیرش: ۸۵/۲/۱۸

### مقدمه

دریچه های مکانیکی قلب به علت دوام طولانی در بسیاری از مواردی که بیمار به خصوص در سنین پایین به هر علتی نیاز به تعویض دریچه داشته باشد، مورد استفاده قرار می گیرد. این بیماران صرف نظر از نوع دریچه یا محل تعبیه آن نیاز به تجویز داروهای ضد

انعقادی دارند که ممکن است باعث خونریزی شود، در ضمن علیرغم درمان با آنتی کوآگولان شیوع عوارض ترومبوآمبولیک در بهترین پروتزهای مکانیکی شامل ۲/۰٪ عارضه کشنده و ۱ تا ۲ درصد عارضه غیر مهلک در سال، برای دریچه های آئورتی و ۲ تا ۳ درصد عارضه غیر مهلک برای دریچه های میترال است [۱].

ترومبوز دریچه که عارضه بالقوه خطرناکی است، در بررسی های پاتولوژیک با شیوع بیشتر و در بررسی های بالینی قبل از جراحی با شیوع حدود ۰/۱٪ در سال در موقعیت آئورت و ۳۵٪ در سال در موقعیت میترال تشخیص داده می شود، این عارضه با رخداد تنگی نفس حاد و کاهش صدای دریچه مکانیکی یا ظهور یک سوفل جدید در سمع مطرح می شود. البته ممکن است در انسداد دریچه رشد بافت فیبروز روی دریچه (پانوس) یا مجموعه ای از ترومبوز و پانوس دخیل باشند. در صورتی که پانوس علت زمینه ای اصلی باشد تشدید تدریجی و طولانی مدت علایم را خواهیم داشت [۲،۱]. این عارضه جدی با فلوروسکوپی و یا اکوی مری تشخیص داده می شود. درمان آن جراحی مجدد و یا استفاده از داروهای فیبرینولیتیک می باشد. درمان با داروهای فیبرینولیتیک برای اولین بار در سال ۱۹۷۱ انجام گرفت و از آن پس استفاده از آن در حال گسترش می باشد [۳].

میزان مرگ و میر این عارضه با جراحی مجدد در مطالعات مختلف بین ۱۷/۵٪ (مطالعه دویری<sup>۱</sup> و همکاران در آفریقای جنوبی) تا ۴۲٪ (مطالعه پودستا<sup>۲</sup> و همکاران در ژنو) متفاوت بوده است. در حالی که میزان مرگ و میر درمانی فیبرینولیتیک ۸-۵ درصد ذکر شده است [۴-۶].

با توجه به اهمیت موضوع و مرگ و میر بالا در جراحی مجدد در بیماران با ترومبوز حاد دریچه، مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان تاثیر درجه اطمینان و پیش آگهی درمان با ترومبولیتیک انجام شد.

### روش کار

در این مطالعه آینده نگر در طی یک سال (۸۳/۶/۱ تا ۸۴/۶/۱)، ۱۷ بیمار مبتلا به انسداد حاد دریچه مکانیکی که با معاینه بالینی، اکوکاردیوگرافی از طریق سینه، اکوکاردیوگرافی از طریق مری و فلوروسکوپی تشخیص داده شده بودند، تحت درمان با استرپتوکیناز (۲۵۰ هزار واحد بولوس وریدی و سپس ۱۰۰ هزار

واحد در ساعت انفوزیون وریدی) برای ۷۲-۲۴ ساعت قرار گرفتند. کنتراندیکاسیون های درمان با استرپتوکیناز در این مطالعه شامل لخته بزرگ (بیش از یک سانتیمتر)، حاملگی و یک ماه بعد از جراحی بود. فلوروسکوپی متوالی بر حسب مدت زمان مصرف استرپتوکیناز در ساعت صفر، ۱۲، ۴۸ و ۷۲ در کنار اکوکاردیوگرافی از طریق سینه انجام می شد. همه بیماران قبل از شروع درمان و ۱۲ بیمار پس از اتمام درمان تحت اکوکاردیوگرافی از طریق مری قرار گرفتند (اکو از طریق مری برای تشخیص میزان حرکت لت های دریچه، اندازه لخته، محل و متحرک بودن لخته به کار رفت).

خاتمه مطالعه با طبیعی شدن علایم بالینی، اکوکاردیوگرافی، فلوروسکوپی یا عدم پاسخ پس از ۷۲ ساعت و یا ایجاد عارضه مشخص شد. در ضمن نسبت طبیعی شده بین المللی (INR)  $\geq 2/5$  در موقع بستری بیماران، در این مطالعه مناسب در نظر گرفته شد.

در نهایت از آمار توصیفی غیر پارامتری و بیان داده های کمی به صورت Median±Interquartile Range و دامنه داده ها (Min-Max) استفاده شد. داده های کیفی (اسمی) به صورت تعداد (درصد) مشخص شد و برای مقایسه تفاوت داده های اسمی بین دو گروه از آزمون دقیق فیشر استفاده شد.

### یافته ها

در این مطالعه ۱۷ بیمار (نه زن و هشت مرد) با میانگین سنی  $11 \pm 43/8$  سال تحت درمان با استرپتوکیناز قرار گرفتند. مدت زمان شروع علایم تا بستری شدن بیماران  $8 \pm 10$  روز بود و مدت انفوزیون استرپتوکیناز در مطالعه ۷۲-۲۴ ساعت (به طور متوسط ۵۸ ساعت) بود (جدول ۱).

میزان موفقیت کامل درمان ۵۹٪ بود، ولی میزان پاسخ دهی نسبی به این درمان ۲۹٪ و عدم پاسخ دهی ۱۲٪ بود. تمام بیماران با دریچه دو لتی به درمان با استرپتوکیناز پاسخ دادند (۷۱/۳٪ کامل و ۲۸/۷٪ نسبی)

<sup>1</sup> Deviri

<sup>2</sup> Podesta

<sup>3</sup> International Normalized Ratio

بنابراین ممکن است برای یک بیمار بیش از یک بار اقدامات فوق انجام شده باشد.

جدول ۲. فراوانی پاسخ دهی کامل به استریپتوکیناز بر اساس خصوصیات پایه ای بیماران

پاسخ درمانی	درصد	سطح معنی داری
پاسخ درمانی کامل بر حسب دریچه (دو لتی به تک لتی)	۷۱/۴ به صفر	۰/۰۰
پاسخ درمانی کامل بر حسب موقعیت دریچه (آئورت به میترال)	۷۳/۴ به ۵۰	۰/۰۲
پاسخ درمانی کامل بر حسب زمان شروع علائم (کمتر از دو هفته به بیش از دو هفته)	۶۹/۸ به ۴۳/۷	۰/۰۱
پاسخ درمانی کامل بر حسب NYHA کلاس (۲.۱ به ۴.۳)	۱۰۰ به ۳۶/۴	۰/۰۰۱
پاسخ درمانی کامل بر حسب میزان تحرک لت های دریچه در های دولتی (وجود لت ثابت در مقایسه با عدم وجود لت ثابت)	صفر به ۹۰/۹	۰/۰۰۰۱

جدول ۳. مقایسه نتایج فلوروسکوپی و اکوکاردیوگرافی از طریق سینه در زمان تشخیص و انسداد دریچه مکانیکی

انسداد در اکو کار -		انسداد در فلوروسکوپی	
دیوگرافی از طریق سینه		دیوگرافی از طریق سینه	
خیر	بلی	خیر	بلی
در زمان تشخیص	بلی	۱۵	۰
در زمان درمان	خیر	۲۰	۰
	بلی	۲۰	۱۶
	خیر	۰	۵

در حین درمان ۱۷ بیمار با استریپتوکیناز، ۴۱ مورد فلوروسکوپی و ۴۱ مورد اکوکاردیوگرافی برای پیگیری نتیجه درمان انجام شده است. با استناد به جداول فوق مقادیر دقت و حساسیت اکوکاردیوگرافی در تشخیص انسداد دریچه محاسبه شده است.

دقت (accuracy) یا ارزش اخباری مثبت <sup>۲</sup>PPV اکوکاردیوگرافی از طریق سینه در تشخیص انسداد دریچه مکانیکی ۸۸٪ و حساسیت (sensitivity) آن ۸۸٪ به دست آمد. دقت اکوکاردیوگرافی از طریق سینه در بررسی نتیجه درمان با ترومبولیتیک ۶۰٪ و حساسیت آن ۸۰٪ بود ولی بر اساس بررسی و مقایسه ای مشابه

اما هیچیک از بیماران با دریچه تک لتی پاسخ کامل به این درمان ندادند (p= ۰/۰۰۱). میزان درمان موفق دریچه مکانیکی در موقعیت آئورت ۷۳/۴٪ در برابر ۵۰٪ در موقعیت میترال بود (p= ۰/۰۰۲)، در ضمن بیمارانی که در بررسی اولیه با TEE<sup>۱</sup> یا فلوروسکوپی یک لت ثابت (بی حرکت) داشتند، هیچیک پاسخ کامل به استریپتوکیناز ندادند (p= ۰/۰۰۰۱). بیمارانی که کمتر از دو هفته از شروع علائم شان می گذشت ۶۹/۸٪ و آنهایی که بیش از دو هفته علامتدار بوده اند ۴۳/۷٪ پاسخ موفق به این درمان دادند (p= ۰/۰۰۱) (جدول ۲).

جدول ۱. خصوصیات بالینی پایه بیماران

خصوصیات بالینی	فراوانی	
	تعداد	درصد
ریتم زمینه ای		
سینوسی	۷	۴۱/۱۳
فیبریلاسیون	۱۰	۵۸/۷
دهلیزی		
کسر جهشی بطن چپ		۴۵ ± ۱۴
NYHA کلاس <sup>۱</sup>	۶	۵۳/۳
۱ و ۲		
NYHA کلاس	۱۱	۶۴/۷
۳ و ۴		
INR در زمان بستری		
کمتر از ۲/۵	۱۱	۶۴/۷
بیشتر از ۲/۵	۶	۵۳/۳
تعداد لت		
دو لتی	۳	
یک لتی	۱۴	
نوع دریچه		
میترال	۶	
آئورت	۸	

<sup>۱</sup> New York Heart Association

فلوروسکوپی که روش استاندارد تشخیص انسداد حاد دریچه مکانیکی است (کاهش حرکت لت یا لت های دریچه) با اکوکاردیوگرافی از راه سینه (افزایش گرادیان در سطح دریچه مکانیکی درگیر) در حین تشخیص اولیه بیماران با انسداد حاد دریچه و حین درمان با هم مقایسه شده است (جدول ۳ و ۴). البته لازم به ذکر است که ارقام زیر مربوط به تعداد موارد انجام فلوروسکوپی یا اکو است نه تعداد بیماران،

<sup>۲</sup> Positive Predictive Value

<sup>۱</sup> Trans Esophageal Echocardiography

دقت و حساسیت اکوکاردیوگرافی از طریق مری در تشخیص و پیگیری نتیجه درمان ۱۰۰٪ می باشد. میزان مرگ و میر داخل بیمارستانی یک نفر (۵/۸٪) به علت خونریزی داخل مغزی بود. دو مورد آمبولی محیطی با علائم گذرا پیش آمد (یک مورد ایسکمی گذرای مغزی و یک مورد کلیوی) که هر دو بیمار قبل از ترخیص از بیمارستان بهبود یافتند. هر دو بیمار دچار آمبولی ریتم فیبریلاسیون دهلیزی داشتند. در ضمن یک مورد ایستاکسی و یک مورد هماچوری پیش آمده که به سهولت کنترل شد (جدول ۴). در نهایت شش بیمار که پاسخ درمانی کاملی به درمان با ترومبولیتیک ندادند تحت جراحی قرار گرفتند که یک بیمار دو روز پس از جراحی فوت کرد.

جدول ۴. فراوانی عوارض درمانی ناشی از انسداد حاد دریچه با استرپتوکیناز

متغیر	فراوانی	
	تعداد	درصد
درمان غیر موثر (پاسخ نسبی یا ناکامل منجر به جراحی)	۶	۳۵/۲
مرگ و میر داخل بیمارستانی	۱	۵/۸
آمبولی سیستمیک	۲	۱۱/۸
خونریزی داخل مغزی	۱	۵/۸
خونریزی های کوچک	۲	۱۱/۸

به ترتیب جهت پیگیری نتیجه درمان با این روش ۶۰ و ۸۰ درصد می باشد. به نظر می رسد کاهش گرادیان در سطح دریچه با اکو از طریق سینه حین درمان در شرایطی که بهبودی در حرکت در فلوروسکوپی دیده نمی شود ناشی از مصرف سایر داروها مثل دیورتیک ها باشد. در ضمن در مطالعه حاضر نتایج فلوروسکوپی و اکوکاردیوگرافی از طریق مری هم در تشخیص و هم در پیگیری نتیجه درمان کاملاً مشابه بود (دقت و حساسیت ۱۰۰٪ برای اکوکاردیوگرافی از طریق مری). چنانچه در مطالعات دیگر نیز به کارآمدی کامل TEE در این زمینه اشاره شده است. استفاده از اکوکاردیوگرافی از طریق مری با تشخیص اندازه لخته و یا بی حرکت بودن لت ها می تواند میزان پاسخ دهی به ترومبولیتیک را پیش بینی و در انتخاب درست و مناسب بیماران برای این نوع درمان مفید باشد، چرا که لخته های بزرگ  $\geq 10$  میلی لیتر و یا لت بی حرکت معمولاً پاسخ درمانی کامل به ترومبولیتیک نمی دهند [۹]. کما اینکه در مطالعه حاضر نیز سه بیمار که در حین تشخیص یک لت ثابت داشتند پاسخ مناسب به استرپتوکیناز ندادند، چرا که ممکن است لت ثابت دلالت بر وجود بافت فیبروز (پانوس) یا لخته بزرگ باشد [۹]. همانطور که از نتایج مطالعه حاضر بر می آید، یکی دیگر از عوامل موثر در میزان پاسخ دهی به

دقت و حساسیت اکوکاردیوگرافی از طریق مری در تشخیص و پیگیری نتیجه درمان ۱۰۰٪ می باشد. میزان مرگ و میر داخل بیمارستانی یک نفر (۵/۸٪) به علت خونریزی داخل مغزی بود. دو مورد آمبولی محیطی با علائم گذرا پیش آمد (یک مورد ایسکمی گذرای مغزی و یک مورد کلیوی) که هر دو بیمار قبل از ترخیص از بیمارستان بهبود یافتند. هر دو بیمار دچار آمبولی ریتم فیبریلاسیون دهلیزی داشتند. در ضمن یک مورد ایستاکسی و یک مورد هماچوری پیش آمده که به سهولت کنترل شد (جدول ۴). در نهایت شش بیمار که پاسخ درمانی کاملی به درمان با ترومبولیتیک ندادند تحت جراحی قرار گرفتند که یک بیمار دو روز پس از جراحی فوت کرد.

جدول ۴. فراوانی عوارض درمانی ناشی از انسداد حاد دریچه با

استرپتوکیناز

متغیر	فراوانی	
	تعداد	درصد
درمان غیر موثر (پاسخ نسبی یا ناکامل منجر به جراحی)	۶	۳۵/۲
مرگ و میر داخل بیمارستانی	۱	۵/۸
آمبولی سیستمیک	۲	۱۱/۸
خونریزی داخل مغزی	۱	۵/۸
خونریزی های کوچک	۲	۱۱/۸

## بحث

به علت دوام طولانی دریچه های مکانیکی به ویژه در بیماران جوانی که نیاز به تعویض دریچه پیدا می کنند، استفاده از این دریچه ها ترجیح داده می شود. ولی انسداد دریچه مکانیکی به عنوان عارضه جدی با میزان مرگ و میر بالا این بیماران را تهدید می کند [۷، ۱]. اگر چه ایجاد لخته ارتباط تنگاتنگی با درمان ضد انعقادی دارد، ولی رابطه آماری دقیقی بین میزان INR بیماران در زمان بستری و ایجاد لخته موجود نمی باشد. در مطالعه حاضر هم با وجود  $INR > 2/5$  در ۳/۳۸٪ از بیماران در زمان بستری این موضوع تأیید می شود و به نظر می رسد که علت این امر استفاده از

<sup>1</sup> Barbetseas

که در مقایسه با مرگ و میر بالای جراحی مجدد و به خصوص اورژانس [۷،۶] و سایر عوارض ناشی از آن بسیار اندک می باشد. شش بیمار نیز که بهبودی کامل با استرپتوکیناز نداشتند (شامل دو بیمار فوق که به علت آمبولی درمانشان قطع شد) تحت جراحی قرار گرفتند که یک بیمار دو روز پس از جراحی فوت کرد.

### نتیجه گیری

بر اساس این تحقیق درمان با ترومبولیتیک در ترومبوز حاد دریچه، روشی ایمن، بسیار موثر و در دسترس است که به خصوص بیماران با طول مدت علائم کم، لخته کوچک، کلاس NYHA I و II و ترومبوز در موقعیت آئورت بسیار از آن سود می برند. در ضمن اکو از طریق مری روش کارآمد و مهم در تشخیص، درمان و پیگیری این بیماران است.

استرپتوکیناز طول مدت زمانی است که بیمار قبل از مراجعه علامت دار بوده است (بیمارانی که کمتر از دو هفته علامت دار بوده اند) ( $p=0.01$ ). در مطالعه بارتسیس و همکاران در امریکا و مطالعه رزولی و همکاران نیز طول مدت علائم بیش از دو هفته با میزان کم موفقیت استرپتوکیناز ارتباط داشته است که موبد وجود پانوس به عنوان پاتولوژی اصلی است [۹،۶].

وجود ترومبوز در موقعیت آئورت بیشتر از موقعیت میترال به استرپتوکیناز پاسخ می دهد (در مطالعه حاضر  $73/8\%$  در برابر  $50\%$ ،  $p=0.02$ ). در یک مطالعه نیز  $85\%$  انسداد ها در موقعیت آئورت،  $62\%$  در موقعیت میترال و  $100\%$  در موقعیت تریکوسپید با این درمان کاملاً رفع شده اند که تاکنون علت مشخصی برای این موضوع بیان نشده است [۳].

در طی درمان یک مورد مرگ به علت خونریزی داخل مغزی (۸ ساعت پس از درمان و با پاسخ نسبی) و دو مورد آمبولی سیستمیک با علائم گذرا اتفاق افتاد

### References

- 1- Zipes DP, Lipby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 164, 1609-15.
- 2- Oliver JM, Galleqo P, Gonzalez A, Dominguez FJ, Gamallog C, Mesa JM. Bioprosthetic mitral valve thrombosis: clinical profile, transesophageal echocardiographic features and follow up after anticoagulant therapy. J Am Soc Echocardiogr. 1996 Sep; 9(5): 691-9.
- 3- Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, Sonmez K, Ozdemir N, Balkanay M, et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: a study using serial transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2001 Jun; 35(7): 1881-9.
- 4- Deviri E, Sareli P, Wisenbangh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: Clinical aspects and surgical management. J Am Coll Cardiol. 1991 Mar; 17(3): 646-50.
- 5- Podesta A, Carmagini E, Parodi E, Dottori V, Crirellari R, Audo A, et al. Thrombosis of mechanical valve prosthesis vs surgical treatment. Report of two cases, personal experience and review of the literature. Minerva Cardioangiol. 2000 Oct; 48(10): 309-15.
- 6- Rehzulli A, Vitale N, Caruso A, Dialetto G, deLuca L, Schinosa T, et al. Thrombolysis for prosthetic valve thrombosis: Indications and results. J Heart Dis. 1997 Mar; 6(2): 212-18.
- 7- Rehzulli G, Guglielmi C, Toscano G, Pistoric V, Vendramin I, Bottio T, et al. Reoperation for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk. European J Cardio-thoracic Surg. 1999; 16: 74- 80.
- 8- Rehzulli A, De Luca L, Caruso A, Verde R, Galzerano D, Cotrufo M. Acute thrombosis of prosthetic valves: a multivariate analysis of the risk factors for a life threatening event. Eur Cardiothorac Surg. 1992; 6(8): 412-20.
- 9- Barbetseas J, Vitalis M, Vyssoulis G, Lambrou S, Aggeli C, Marinakis N, et al. Successful thrombolysis of a partially obstructed bileaflet prosthetic heart valve in the mitral position. J Clin Ultrasound. 2004 Jan; 32(1): 42-6.
- 10- Lengyel M, Fuster V, Keltia M, Roudaut R, Schulte HD, Seward JB, et al. Guidelines for management of left-side prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy: Consensus conference on prosthetic valve thrombosis. J Am Coll Cardiol. 1997 Nov; 30(6): 1521-6.