

تعیین اثر شاخص توده بدنی و بعضی از عوامل آزمایشگاهی بر هیپرتروفی بطن چپ در بیماران با فشارخون بالا

دکتر سعید صدرنیا^{۱*}، دکتر علی چهرئی^۲

۱- استادیار، متخصص قلب و عروق، دانشکده پزشکی

۲- پزشک عمومی رزیدنت پاتولوژی، دانشگاه اصفهان

تاریخ دریافت ۸۶/۷/۲۹، تاریخ پذیرش ۸۶/۱۲/۲۲

چکیده

مقدمه: هیپرتروفی بطن چپ (LVH) یکی از عوارض قلبی فشارخون بالا است که در آن احتمال بروز آریتمی های قلبی و حوادث عروق قلبی افزایش می یابد. برخی از محققین علاوه بر فشارخون بالا عوامل دیگری مانند اختلال لیپیدهای خون، قندخون بالا و نارسایی کلیوی را نیز در بروز هیپرتروفی بطن چپ مؤثر می دانند. این مطالعه به منظور تعیین اثر شاخص توده بدنی و بعضی از عوامل آزمایشگاهی بر هیپرتروفی بطن چپ در بیماران با فشارخون بالا صورت گرفته است.

روش کار: این مطالعه یک مطالعه مورد-شاهدی است که طی آن بیماران گروه مورد (بیماران با فشارخون بالا و دچار هیپرتروفی بطن چپ) با بیماران گروه شاهد (بیماران با فشارخون بالا و بدون هیپرتروفی بطن چپ)، از نظر شاخص توده بدنی، لیپیدهای سرم، قندخون، اوره و کراتی نین؛ مورد مقایسه قرار گرفتند. اطلاعات به دست آمده به وسیله آزمون آماری کای دو و رگرسیون لجستیک تجزیه و تحلیل گردید.

نتایج: در این مطالعه؛ شاخص توده بدنی، گلوکز بالا، BUN و کراتی نین بالا بر روی ظهور LVH در بیماران با فشارخون بالا اثر قابل توجهی داشته اند اما اختلال لیپیدهای خون بر ظهور LVH اثر قابل توجهی نداشته است.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه مشخص می شود که علاوه بر هیپرتانسینون؛ شاخص توده بدن بالا، قندخون بالا و هم چنین بالا بودن اوره و کراتی نین بر ظهور LVH مؤثر می باشند. لذا لازم است که در بیماران با هیپرتانسینون این فاکتورها با دقت کنترل شده و جهت اصلاح آنها اقدام گردد.

واژگان کلیدی: افزایش فشار خون، هیپرتروفی بطن چپ، شاخص توده بدنی، قندخون بالا، اوره، کراتی نین، اختلال لیپید های خون

*نویسنده مسئول: اراک، خیابان راه آهن، بیمارستان امیرکبیر

Email: saeidsadrnia@yahoo.com

مقدمه

هیپرتروفی بطن چپ (LVH) یکی از عوارض قلبی و عروقی هیپرتانسیون است که در آن احتمال بروز آریتمی‌های قلبی و حوادث عروق قلبی در بیماران با فشارخون بالا افزایش می‌یابد (۱). علاوه بر هیپرتانسیون، فاکتورهای دیگری را نیز در بروز هیپرتروفی بطن چپ مؤثر می‌دانند. در مطالعه‌ای که توسط لپیرا و همکاران در کشور کنگو بر روی ۱۰۰ بیمار هیپرتانسیون انجام شده، اثرات HDL و قند خون و مدت زمان هایپر تانسیون بررسی شده است. نتایج نشان داده‌اند که دیس لیپیدمی، قند خون بالا و طول زمان هایپر تانسیون از فاکتورهای مؤثر بر LVH است (۲). براساس نتایج مطالعه‌ای که در لندن توسط سلماسی و همکاران انجام شده، دیابت بر روی فونکسیون دیاستولیک بطن چپ مؤثر بوده است (۳). در مطالعه هوریو و همکاران بر روی ۲۸۴ بیمار مبتلا به فشارخون در ژاپن نیز نشان داده است که HDL پائین بر روی ظهور LVH در بیماران با هیپرتانسیون مؤثر بوده است (۴).

هم‌چنین اثرات تری گلیسرید نیز بر عملکرد دیاستوتیک بطن چپ توسط دلاس فونتس و همکاران در ایالات متحده بررسی شده و نشان داده است که ارتباط قوی بین عملکرد دیاستوتیک بطن چپ و سطح تری گلیسرید وجود دارد (۵). در مطالعه‌ای اپادیجو و همکاران در نیجریه بر روی ۳۰۰ بیمار انجام شده است مشخص شده که LDL و توتال کلسترول موجب افزایش ریسک عوارض کاردیو و اسکولار در بیماران با هیپرتانسیون می‌شود (۶).

در بعضی مطالعات نیز نتایج نشان داده که هیپرتروفی بطن چپ از فاکتورهای خطر برای عوارض عروقی - مغزی است. از جمله در مطالعه‌ای که توسط سلوتلا و همکاران در ایتالیا به عمل آمده، نشان داده است که حضور LVH همراه با افزایش عوارض عروق مغزی است (۷) ولی مطالعات دیگر آن را تأیید نکرده‌اند (۸). یکی دیگر از فاکتورهای تعیین کننده

خطر جهت عوارض قلبی عروقی، باقیماندن هیپرتروفی بطن چپ می‌باشد که در مطالعه‌ای که توسط مویسان و همکاران در ایتالیا به عمل آمده نیز این موضوع تأیید شده است (۹). هم‌چنین مطالعه‌ای که توسط رویس-پرات و همکاران در اسپانیا به عمل آمده است، نشان داده شده که فاکتورهای LDL بالا، تری گلیسرید بالا و GGT مختل شده؛ در بیماران با هیپرتانسیون، ریسک عوارض قلبی - عروقی را به طور قابل توجه‌ای افزایش می‌دهند. لذا کنترل دقیق و با فاصله کوتاه را جهت بیماران با هیپرتانسیون توصیه کرده‌اند (۱۰).

یکی از عواملی که می‌تواند موجب کاهش عوارض قلبی - عروقی شود، رگرسین هیپرتروفی بطن چپ در بیماران با فشارخون بالا است (۱۱).

در مطالعه‌ای که توسط لایویداس و همکاران انجام شده، نشان داده شده که بین مصرف الکل، تنباکو، سطح گلیسرید و سطح فعالیت با ظهور LVH در بیماران با هیپرتانسیون ارتباط وجود دارد ولی ارتباطی بین GGT مختل و حضور LVH وجود ندارد (۱۲).

در یک بررسی که در اسپانیا توسط لوزانا و همکاران انجام شده است، مشخص شده که بین LVH و بیماری‌های کلیوی، دیابت و سیگار کشیدن؛ رابطه وجود دارد (۱۳).

در جمع بندی این مطالعات می‌توان گفت که LVH به عنوان یکی از عوارض هیپرتانسیون، تحت تأثیر فاکتورهای متعددی علاوه بر هیپرتانسیون قرار دارد و این عارضه بر روی ظهور و بروز عوارض قلبی - عروقی و مغزی مؤثر است.

روش کار

این تحقیق یک مطالعه مورد - شاهدهی جهت تعیین عوامل مؤثر بر هیپرتروفی بطن چپ در بیماران مبتلا به

1. Left Ventricular hypertrophy

در حالت نشسته و بر اساس پروتکل استاندارد خون گیری به عمل آمده و نمونه خون در عرض ۳۰ تا ۴۵ دقیقه پس از نمونه گیری سانتریفوژ می شد و کلیه آزمایشات شامل اندازه گیری هموگلوبین، BUN، Cr، FBS، Na، K، Chol، LDL، HDL و TG در یک آزمایشگاه و با یک دستگاه اتوآنالیز انجام می گرفت. کنترل کیفی آزمایشات بر اساس پروتکل استاندارد پس از هر ۲۰ آزمایشات عمال می شد.

در آنالیز نتایج از شاخص های آماری درصد فراوانی، میانگین و انحراف معیار استفاده گردید و براساس نتایج تست های کولموگرونو اسمیرنو جهت تعیین توزیع نرمال متغیرهای کمی و لون جهت برابری واریانس ها، از یکی از تست های تی دانش آموزی یا من- ویتنی یو جهت مقایسه متغیرهای کمی در بین دو گروه و جهت تعیین ارتباط بین متغیرهای کیفی از تست معذور کای استفاده شد. در آنالیز چند متغیره جهت تعیین عوامل مؤثر بر هیپرتروفی بطن چپ، از رگرسیون لجستیک استفاده گردید. محققین در کلیه مراحل تحقیق متعهد به اصول اخلاقی اعلامیه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بودند.

نتایج

با نگاه کلی به نتایج تحقیق به ترتیب ۸۳/۳ درصد و ۶۴/۴ درصد از افراد گروه مورد و شاهد مؤنث بودند لذا در گروه مبتلا به هیپرتروفی بطن چپ، نسبت زن به مرد نسبت به گروه بدون هیپرتروفی به طور معنی داری بیشتر است ($p \leq 0.01$).

میانگین سنی بیماران مبتلا به فشارخون دارای هیپرتروفی بطن چپ ۶۴/۴۸ (۶۱/۵۲ - ۵۷/۸) سال و میانگین سنی بیماران مبتلا به فشارخون بدون هیپرتروفی بطن چپ ۵۳/۴۸ (۵۶/۲۴ - ۵۰/۷۲) سال بود که به لحاظ آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود دارد ($p \leq 0.01$).

فشارخون سیستمیک می باشد. افراد گروه مورد شامل تمام بیماران مبتلا به فشارخون اولیه (فشارخون بالاتر از ۱۴۰/۹۰ میلی لیتر جیوه در دو ویزیت متوالی به فاصله حداقل یک هفته) که مبتلا به هیچ یک از دلایل ثانویه فشارخون بالا از جمله درگیری عروق کلیوی، پرکاری آدرنال و فتوکروموسیتوم نبودند، و در معاینه بالینی نیز یافته ای از بیماری قلبی نداشتند و در ECG ۱۲ لیدی انجام شده دارای هیپرتروفی بطن چپ (مجموع موج R در لید I، V5 - V6 و موج S در لید V1 بیش از ۳۵) بودند و افراد گروه شاهد، بیماران مبتلا به فشارخون اولیه (با همان تعریف گروه مورد) بدون هیپرتروفی بطن چپ بر اساس نوار قلب ۱۲ لیدی بودند. جهت هماهنگی پرسش گران جلسه ای با حضور مجری طرح تشکیل شد. دستگاه اندازه گیری فشار خون جیوه ای و آزمایشات نیز در یک آزمایشگاه با یک روش و یک دستگاه انجام گردید.

حجم نمونه بر اساس α برابر ۵ درصد و قدرت برابر ۸۰ درصد و نسبت شانس مورد انتظار ۳ بر اساس مرور متون و درصد مواجهه در گروه کنترل حدوداً ۳۰ درصد و نسبت گروه کنترل به مورد برابر ۲، ۱۳۵ نفر محاسبه گردید که شامل ۴۵ نفر در گروه مورد و ۹۰ نفر در گروه کنترل می گردید. بیماران مبتلا به فشارخون در گروه مورد و شاهد به صورت مبتنی بر هدف از کلینیک های دولتی و خصوصی شهرستان اراک انتخاب گردیدند و نمونه گیری تا پر شدن حجم نمونه ادامه یافت.

در خصوص هر بیمار در گروه مورد و شاهد، علاوه بر متغیرهای دموگرافیک نظیر سن و جنس، شاخص های آنتروپومتریک شامل دور شکم (اندازه گیری به وسیله متر استاندارد در سطح ناف) و شاخص توده بدنی (BMI) بر اساس وزن و قد اندازه گیری شده افراد بوسیله یک ترازوی استاندارد و متر استاندارد، ثبت می گردید. سپس پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا بودن در بین ساعت ۷ الی ۹ صبح، از بیماران

BUN، کراتی نین در دو گروه اختلاف آماری معنی‌دار داشته، و مقدار قند خون ناشتا نیز اختلاف مرزی دارد. جدول ۲ اطلاعات در خصوص آنالیز چند متغیره براساس رگرسیون لجستیک و مقادیر B و خطای معیار آن و سطح معنی‌داری و نسبت شانس و ۹۵ درصد فاصله اطمینان آن را نشان می‌دهد.

میانگین و انحراف معیار مقادیر دور شکم، شاخص توده بدنی، هموگلوبین، BUN، Cr، قندخون ناشتا، سدیم، پتاسیم، کلسترول تام، تری گلیسرید، کلسترول با دانسته کم و کلسترول با دانسته بالا و نسبت‌های Chol / HDL و LDL / HDL به تفکیک گروه واجد و فاقد هیپرتروفی بطن چپ در جدول یک خلاصه گردیده است و همان‌گونه که از اطلاعات جدول بر می‌آید مقادیر شاخص توده بدنی،

جدول ۱. مقایسه شاخص‌های آنترپومتریک و یافته‌های آزمایشگاهی در دو گروه مبتلا به فشارخون واجد و فاقد هیپرتروفی بطن چپ

شاخص‌ها	گروه دارای هیپرتروفی بطن چپ		گروه فاقد هیپرتروفی بطن چپ		سطح معنی‌داری
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
دور شکم	۹۳/۱۳	۱۵/۹۴	۹۲/۱۸	۱۵	N.S.
شاخص توده بدنی	۲۶/۸۴	۴/۹۹	۲۹/۲۷	۵/۴	۰/۰۱
BUN	۱۶/۲۹	۵/۳۹	۱۳/۷۰	۳/۵۳	۰/۰۰۱
Cr	۰/۹۶	۰/۲۷	۰/۷۹	۰/۱۲	۰/۰۰۱
FBS	۸۶/۰۲	۲۰/۶۸	۹۵/۴۵	۳۶/۵۳	۰/۰۵
سدیم	۱۳۹/۸۳	۳/۹۳	۱۳۹/۷۴	۲/۱۷	*
پتاسیم	۴/۱	۰/۳۴	۴/۰۹	۰/۴۲	*
کلسترول تام	۱۸۹/۳۳	۴۴/۲۸	۱۹۸/۶۷	۵۰/۵۹	*
HDL	۴۹/۴۸	۲۵/۱۷	۵۰	۲۱/۰۶	*
LDL	۱۱۵/۴۱	۳۹/۲۶	۱۱۴/۷۸	۴۷/۶۳	*
Chol / HDL	۴/۲۶	۱/۵۵	۴/۴۵	۲/۲۹	*
LDL / HDL	۲/۶۹	۱/۲۹	۲/۶۱	۱/۵۸	*
تری گلیسرید	۱۷۵/۸۴	۱۷۹/۵	۱۶۵/۶۱	۸۵/۳۵	*
هموگلوبین	۱۳/۲۹	۱/۱۷	۱۳/۳۱	۱/۵۳	*

*: غیر معنی‌دار

جدول ۲. رگرسیون لجستیک جهت تعیین عوامل مؤثر بر هیپرتروفی بطن چپ در بیماران مبتلا به فشارخون

شاخص	B	S.E.	سطح معنی‌داری	oddsratio	OR ۹۵٪ فاصله اطمینان	
					دامنه پایین	دامنه بالا
BMI	-۰/۱۰۳	۰/۰۴۲	۰/۱۶	۰/۹۰۲	۰/۸۳	۰/۹۸
cr	۶/۰۸۴	۱/۴۹	۰/۰۰۱۰	۴۳۸/۷۴	۲۳/۳۳	۸۲۴۸/۴۳
مقدار ثابت	-۳/۱۵	۱/۶۷	۰/۰۴	—	—	—

بحث

در این مطالعه نشان داده شده است که قند خون بالا یکی از فاکتورهای مؤثر بر ظهور LVH در بیماران با هیپرتانسیون است. در مطالعات متعددی نیز ارتباط بین قندخون و ظهور LVH در هیپرتانسیون نشان داده شده است (۲، ۳، ۱۰، ۱۳). البته بعضی مطالعات نیز بین سطح قندخون و ظهور LVH ارتباطی را نشان نداده‌اند (۱۲).

از عوامل دیگری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است اندازه‌گیری و بررسی سطح کلسترول توتال، HDL، LDL و TG بوده‌اند که در این مطالعه ارتباطی بین ظهور LVH و عوامل بالا وجود نداشته است در صورتی که مطالعات متعددی از جمله مطالعه‌ای که در کنگو و ژاپن به عمل آمده ارتباط بین HDL پائین و ظهور LVH نشان داده شده است (۲، ۴). هم‌چنین براساس نتایج مطالعه‌ای که در ایالات متحده انجام شده است بین سطح تری گلسرید و اختلال عملکرد دیاستولیک ارتباط وجود داشته است. شاید علت تفاوت بین این مطالعه و مطالعات دیگر در خصوصیات ژنتیک بیماران و نوع مطالعه باشد. البته جهت بررسی دقیق‌تر موضوع، مطالعه‌ای جامع‌تر جهت ارزیابی این فاکتورها مفید به نظر می‌رسد.

یکی دیگر از فاکتورهای مورد بررسی BMI است. در این مطالعه مشخص شد که یکی از فاکتورهای بسیار مهم و مؤثر بر ظهور LVH در بیماران با فشارخون بالا، BMI بالا است. اکثر مطالعات موجود نیز این موضوع را تأیید کرده‌اند. در بعضی مطالعات که در آن سندرم متابولیک مورد مطالعه قرار گرفته، اثرات این سندرم بر عوارض قلبی و عروقی از جمله LVH نشان داده شده است. از جمله در مطالعه‌ای که در نیجریه بر روی ۳۰۰ بیمار به عمل آمده، مشخص شده که BMI بالا بر عوارض قلبی و عروقی از جمله ظهور LVH مؤثر است (۶).

از فاکتورهای دیگر مورد بررسی، وضعیت عملکرد کلیوی و اندازه‌گیری سطح BUN و کراتینین بوده است که در این مطالعه ارتباط بین فونکسیون کلیوی و بالا بودن سطح BUN و کراتینین و ظهور LVH نشان داده شده است. در مطالعه‌ای که توسط لوزانا و همکاران در اسپانیا به عمل آمده نیز نشان داده شده است که بین ظهور LVH و وجود بیماری‌های کلیوی، دیابت، و مصرف دخانیات ارتباط وجود داشته‌اند (۱۳).

در این مطالعه ارتباطی بین سطح هموگلوبین، Na و K و ظهور LVH وجود نداشته است. در بررسی مقالات، مطالعه‌ای جهت تعیین ارتباط بین این فاکتورها و LVH انجام نشده است. لازم به ذکر است که نوار قلب محدودیت‌هایی جهت تشخیص هیپرتروفی دارد ولی به دلیل آسانی و ارزانی در اغلب مطالعات از این روش استفاده می‌شود.

نتیجه‌گیری

در مجموع، با توجه به بررسی به عمل آمده می‌توان نتیجه‌گیری کرد که BMI بالا و قند خون و بالا بودن Bun و Cr از فاکتورهای مؤثر بر ظهور LVH و حدوث عوارض قلبی و عروقی است (بدون نارسایی کلیوی). لذا لازم است که در بیمارانی که هیپرتانسیون و عوامل بالا را دارند، درمان با قدرت و دقت بیشتری جهت کنترل هیپرتانسیون به عمل آمده و هم‌چنین لازم است BMI، قندخون، اوره و کراتینین نیز کنترل شود تا با کمک آن بتوان با دگرسیون هیپرتروفی بطن چپ احتمال ظهور عوارض قلبی و عروقی را کاهش داد.

منابع

1. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Left ventricular hypertrophy: how to influence an important risk factor in hypertension. J Hypertens Suppl 1998; 16(1):S53-8.
2. Lepira FB, Kayembe PK, M'buyamba-Kabangu JR, Nseka MN. Clinical correlates of left ventricular hypertrophy in black patients with

- arterial hypertension. *Cardiovasc J S Afr* 2005; 30:1-5
3. Salmasi AM, Rawlins S, Dancy M. Left ventricular hypertrophy and preclinical impaired glucose tolerance and diabetes mellitus contribute to abnormal left ventricular diastolic function in hypertensive patients. *Blood Press Monit* 2005; 10(5):231-8.
 4. Horio T, Miyazato J, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16 (11 Pt 1):938-44.
 5. De las Fuentes L, Waggoner AD, Brown AL, Davila-Roman VG. Plasma triglyceride level is an independent predictor of altered left ventricular relaxation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18 (12):1285-91.
 6. Opadijo OG, Omotoso AB, Akande AA. Relation of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to blood pressure, body mass index, serum lipids and blood sugar levels in adult Nigerians-Afr. *J Med Sci* 2003;32(4):395-9.
 7. Selvetella G, Notte A, Maffei A, Calistri V, Scamardella V, Frati G, Trimarco B, Colonnese C, Lembo G. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. *Stroke* 2003;34 (7):1766-70.
 8. Chen D, Wu K, Xie L. The prognostic characteristics of hypertensive left ventricular hypertrophy in a population with low prevalence of hypertension and low plasma cholesterol. *Chin Med Sci J* 1993; 8(4):197-202
 9. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Monteduro C, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Persistence of left ventricular hypertrophy is a stronger indicator of cardiovascular events than baseline left ventricular mass or systolic performance: 10 years of follow-up. *J Hypertens Suppl* 1996 ;14(5):S43-9
 10. Rubies-Prat J, Ordonez-Llanos J, Martin S, Blanco-Vaca F, Molina L, Goday A, Pedro-Botet J. Low-density lipoprotein particle size, triglyceride-rich lipoproteins, and glucose tolerance in non-diabetic men with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001;23(6): 489-500.
 11. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16(11 Pt 1):895-9.
 12. Laviades C, Mayor G, Diez J. [Association of cardiovascular risk factors in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy]: *Rev Clin Esp* 1991;189 (9):403-7.
 13. Lozano JV, Redon J, Cea-Calvo L, Fernandez-Perez C, Navarro J, Bonet A, Gonzalez-Esteban J. Left Ventricular Hypertrophy in the Spanish Hypertensive Population. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(2):136-42.

Determining the effect of Body Mass Index and laboratory factors on left ventricular hypertrophy in patient with systemic hypertension

Sadr-nia S^{2*}, Chehrei A³

Abstract

Introduction: Left ventricular hypertrophy (LVH) is one of the complications of systemic hypertension. LVH increases probability of cardiac arrhythmia and cardiovascular event in hypertensive patients. In addition to hypertension other factors such as dyslipidemia, hyperglycemia and renal failure can cause LVH. This study was designed to investigate the effects of Body Mass Index (BMI) and some laboratory factors on LVH.

Materials and Methods: This is a case-control study in which patients in case group (hypertensive patients with LVH) and patients in control group (hypertensive patients without LVH) were compared for BMI, dyslipidemia, hyperglycemia, and elevated Blood Urea Nitrogen (BUN) and Creatinin. Data was analyzed using Chi square test and logistic regression.

Results: BMI with, high blood glucose with, high BUN and Creatinin significant affect in LVH presentation in hypertensive patients. Dyslipidemia had not significant affect.

Conclusion: In this study; BMI, hyperglycemia, high BUN and Creatinin affected LVH presentation in hypertensive patient. So it is recommended that these factors be carefully monitored and treated.

Key words: Hypertension, Left Ventricular Hypertrophy, Body Mass Index, hyperglycemia, Blood Urea Nitrogen, Creatinine, dyslipidemia

*Corresponding author;

Email: saeidsadrnia@yahoo.com

Address: Amir Kabir hospital, Rah Ahan street, Parastar sq, Arak, Iran.

2 - Assistant professor of cardiology, Arak University of medical sciences, Arak, Iran.

3 - Resident of pathology, Isfahan University of medical sciences, Isfahan, Iran.