



Araştırma Yazısı

Genç Yaş Serebrovasküler Hastalıkta Etiyoloji

Çağatay ÖNCEL, L. Sinan BİR, Attila OĞUZHANOĞLU, Özlem ERÖZ
Pamukkale University, School of Medicine, Dept. of Neurology, Denizli, Turkey

Özet

Bilimsel zemin: Genç erişkinlerde serebrovasküler hastalık (SVH) insidansı yaklaşık 100.000'de 2-11'dir. Etiyolojide başta kardiyembolizm olmak üzere geniş bir yelpaze yer alır.

Hastalar ve Metod: İki yıllık süreçte kliniğimizde takip edilen 25 genç serebrovasküler hastası (18-45 yaş) etiyolojik özellikleri ve risk faktörleri açısından Trial of Org 10172 in acute stroke treatment (TOAST) sınıflamasına göre sınıflandırıldı, cinsiyet ve yaş gruplarına ayrılarak incelendi.

Sonuçlar: Yirmibeş hastanın 10'u erkek (%40), 15'i kadındı (%60). Hastaların yaş ortalaması 34.7 ± 7.8 (20-45) idi. Etiyolojide en sık kardiyembolizm kaynaklı SVH tespit edildi (%32). Tanımlanmış diğer nedenler %24, laküner infarkt %16, büyük damar aterosklerozu %4, nedeni saptanamayan grup %24 oranındaydı. Kardiyembolizmin en sık sebebi romatizmal kalp kapak hastalığıydı (%75). Cinsiyetler ve yaş grupları arasında yapılan risk faktörleri karşılaştırmasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Yorum: Tüm inceleme yöntemlerine rağmen hastaların %24'ünde etiyolojik faktör tesbit edilememiştir. Genç olgulara yönelik sınıflamanın olmayışı ve genetik araştırma olanaklarının yetersiz oluşu klinik değerlendirmede önemli kısıtlılıklar getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Serebrovasküler hastalık, genç erişkinler, etiyoloji

Etiology of Cerebrovascular Disease in Young Adults

Abstract

Scientific Background: The incidence of cerebrovascular diseases (CVD) among young adults is approximately 2-11/100.000. Etiological diagnosis is very heterogeneous including cardioembolism as the most common cause.

Patients and Methods: Twenty-five young patients (age between 18-45 years) with cerebrovascular disease who were admitted to our University Hospital in the last two years were evaluated for their etiological diagnoses and risk factors. They were classified according to the Trial of Org 10172 in acute stroke treatment (TOAST) classification. A comparison according to gender and age was done.

Results: There were ten male (40%) and fifteen female (60%) patients. The mean age of the patients was 34.7 ± 7.8 (20-45) years. The most frequent etiological diagnosis was cardioembolism related CVD (32%). Other etiological diagnoses were: Other determined causes 24% lacunar infarct 16%, large artery atherosclerosis 4% and undetermined 24%. The most common reason for cardioembolism was valvulopathy due to rheumatic fever (75%). Comparison of risk factors amongst genders and different age groups were not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion: Despite complete evaluation, etiological diagnosis can not be determined in 24% of patients. Absence of classification for young adults and insufficiency at genetic research opportunities causes important limitations in clinical evaluation.

Keywords: Cerebrovascular disease, young adults, etiology

GİRİŞ

Genç erişkinlerde serebrovasküler hastalık (SVH) insidansı yaklaşık 100.000'de 2-11'dir. Tüm SVH'ların % 2-12'sidir ve 31-45 yaş aralığında sıklığı artar. Etiyolojide kardiyembolizm ve aterosklerotik olmayan vaskülopati önemli yer tutar^(2,5,14) Bazı serilerde prematüre serebral ateroskleroz önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur^(4,14). Hastaların %23-35'inde etiyolojik faktör tesbit edilememektedir^(6,12).

Çalışmamızın amacı 2 yıllık dönemde kliniğimizde takip edilmiş olan 25 genç serebrovasküler hastasının TOAST sınıflamasına göre etiyolojik özelliklerini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya temmuz 2006-temmuz 2008 tarihleri arasında kliniğimizde iskemik SVH tanısı ile yatırılmış olan 17-45 yaş dilimindeki hastalar alındı. İntrakraniyal hemoraji ve venöz sinüs trombozları çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik özellikleri ve etiyolojik faktörleri incelendi.

Hastalar; hastalığın hikayesi, özgeçmiş, soygeçmiş, risk faktörleri (Hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara), aile hikayesi açısından sorgulandı. Kliniğimize başvuru sırasında arteriyel tansiyon $\geq 140/90$ mmHg ise hasta hipertansif olarak değerlendirildi. Daha önce diyabet tanısı aldıysa ya da başvuru sırasında antidiyabetik ilaç kullanmaktaysa hasta diyabetik olarak değerlendirildi. Serum kolesterol seviyesinin ≥ 200 mg/dl. üzerinde olması hiperkolesterolemi olarak tanımlandı. SVH'dan önceki 6 ay içinde 10'dan fazla sigara içimi, günlük 30gr.'dan fazla alkol kullanımı risk faktörleri olarak değerlendirildiler⁽¹⁰⁾.

Hastalara etiyolojiye yönelik şu incelemeler yapıldı:

-Biyokimya incelemesi: Rutin biyokimya incelemesi (Açlık kan şekeri, üre,

kreatinin, SGOT, SGPT, lipid profili, kalsiyum, potasyum, sodyum, hemogram, sedimentasyon, hemostaz parametreleri (PTZ, apTT, Antitrombin III, protein C, protein S, aktive protein C direnci, antinükleer antikor profili, antifosfolipid antikorları, homosistein, periferik yayma, gerekirse malinite açısından ileri inceleme ve serum laktat-pirüvat düzeyi,

-Seroloji: Anti-HIV, VDRL, toksoplazma, brusella antikorları, borrelia burgdorferi IgM-IgG,

-Görüntüleme: Karotis-vertebral doppler ultrasonografi, arkus aort tomografisi, kraniyal MR, MR veya BT anjiyografi, gerekli görülen hastalara Digital Substraction Anjiyografi (DSA),

-Kardiyolojik inceleme: Elektrokardiyogram, transtorasik ekokardiyografi, etiyolojik faktör tesbit edilmeyen hastalara transözofageal ekokardiyografi,

-Konsültasyonlar ve ilintili incelemeler: Dermatoloji, göz hastalıkları, romatoloji, hematoloji konsültasyonları. Paterji testi, koagülopati düşünülen hastalara FV-Leiden mutasyonu açısından genetik inceleme, Schirmer testi, gerekli görülen olgularda mukoza biopsisi,

-Gerekli görülen hastalara lomber ponksiyon yapıldı. Lomber ponksiyonda: Beyin omurilik sıvısı basıncı, hücre, atipik hücre, biyokimya incelemesi, bakteri kültürü, oligoklonal bant, immunglobulin indeksi incelendi.

Hastalar SVH alt gruplarına TOAST⁽¹⁾ ve Baltimore-Washington⁽⁶⁾ ölçütlerine göre ayrıldı. Bu sınıflamaya göre serebrovasküler hastalıklar etiyolojilerine göre şu alt gruplara ayrılmaktadır:

1) Büyük damar ateroskerozu: Anjiyografi veya girişimsel olmayan yöntemlerle gösterilebilen ciddi hemodinamik tıkanma, $>50\%$ darlık veya lümeninde trombüs ile birlikte plak,

2) Kardiyak embolizm: Atriyal fibrilasyon, kardiyak trombüs, dilate kardiyomiyopati v.b.,

3) Küçük damar tıkanması (Laküner infarkt): Diğer maddelere dahil olmayan, görüntüleme küçük (<15mm.), derin lezyonlar ya da görüntülemenin normal olması ancak laküner sendromun varlığı,

4) Tanımlanmış diğer nedenler: Hematolojik nedenler, koagülopatiler, trombositoz, polistemi, koagülasyon inhibitörlerinin eksikliği, antifosfolipid antikor sendromu, Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) ve SVH'nın yukarıda listelenmeyen diğer nedenleri,

5) Neden saptanmayan: Tatmin edici olası bir neden tesbit edilemeyen hastalar.

İstatistik

İstatiksel inceleme SPSS 13.0 paket programı ile yapıldı. Cinsiyet, yaş ve risk faktörleri karşılaştırıldı. Hastalar yaşlarına göre ikiye ayrılarak (Grup A=20-35 yaş, n=11, grup B= 36-45 yaş, n=14), iki grup arasındaki risk faktörleri karşılaştırıldı. Parametrik değerler Mann Whitney-U, parametrik olmayan değerler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel önemlilik $p<0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Yirmibeş hastanın 10'u erkek (%40), 15'i kadındı (%60), $p>0.05$. Hastaların yaş ortalaması 34.7 ± 7.8 (20-45) idi. Erkek yaş ortalaması 39.8 ± 7.1 (28-45), kadın yaş ortalaması 31.4 ± 6.6 (20-40), $p=0.006$ tesbit edildi. 23 Hastada (%92) tamamlanmış SVH, 2 hastada (%8) geçici iskemik atak (GİA) mevcuttu. 17 hastada (%68) karotis sulama alanına, 7 hastada (%28) vertebro-baziler sulama alanına, 1 hastada (%4) her iki sulama alanına ait SVH tesbit edildi. En sık kardiyembolizm kaynaklı (TOAST sınıflamasına göre 2.Grup) SVH mevcuttu (n= 8, %32). Diğer grupların hasta dağılımları tablo 1'de gösterilmiştir. Kardiyembolizm tesbit edilen 8 hastadan 6'sında romatizmal kapak hastalığı (Mitral darlık, mitral yetmezlik, aort yetmezliği, triküspit yetmezliği),

1'inde dilate kardiyomiyopati, 1'inde atriyal septal defektle birlikte atriyal anevrizma tesbit edildi. 4. Gruba dahil olan 6 hastanın (%24) 3'ünde koagülopati (Bir hastada aktive protein C direnci ve antitrombin III eksikliği, 1 hastada FV Leiden mutasyonu, 1 hastada aktive protein C direnci), 1'inde antifosfolipid sendromu, 1'inde pankreatitle birlikte hipovolemik şok, 1'inde Sjögren Sendromu tesbit edildi. 45 yaşındaki bir hastada (%4) büyük damar ateroskleroza tesbit edildi. Semptomatik taraftaki karotis arterinde %70 darlık vardı. 6 hastada etiyojoloji aydınlatılamadı (%24). GİA geçiren 2 hastadan 1'inde kalp kapak hastalığı bulundu, diğerinde etiyojoloji aydınlatılamadı.

Cinsiyetler açısından etiyojolojik sınıflamaya baktığımızda; kadın grubunda: 7 hasta kardiyembolizm, 5 hasta 4. grup nedenler, 1 hasta laküner infarkt, 2 hasta etiyojoloji tesbit edilemeyen gruptaydı. Erkek grubunda: 3 Hasta laküner infarkt, 1 hasta 4. grup nedenler, 1 hasta kardiyembolizm, 1 hasta büyük damar ateroskleroza, 4 hasta etiyojoloji tesbit edilemeyen gruptaydı (Tablo 1).

Risk faktörleri olarak; 8 hastada (%32) sigara kullanımı, 4 hastada (%16) hipertansiyon, 4 hastada (%16) hiperkolesterolemi, 2 hastada (%8) diyabet tesbit edildi (Tablo 1). OK ve alkol aşırı kullanımı hiçbir hastada tesbit edilmedi. Laküner infarktı olan 4 hastanın (%16) 2'sinde hipertansiyon, 1'inde sigara kullanımı mevcuttu. Birinde risk faktörü tesbit edilmedi. Risk faktörlerinin cinsiyetler arasındaki dağılımına baktığımızda her iki cins arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p>0.05$). Yaş grupları arasında da risk faktörleri karşılaştırıldığında sigara dışında anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p>0.05$). Sigara kullanımı grup B'de daha fazlaydı, $p=0.003$. (Tablo 2). Etiyojolojik sınıflama açısından baktığımızda grup B'de küçük damar tıkanıklığı laküner infarktılı hasta sayısı (n=3), grup A'ya (n=1) göre daha

fazlaydı, bunun dışında gruplar arasında göze çarpan bir özellik yoktu.

Olguların sekiz tanesinde (4E/4K) (%32) daha önce geçirilmiş SVH öyküsü mevcuttu. Tümünün daha önce geçirmiş oldukları SVH karotis sistemine aitti. 7'si ikinci SVH, 1'i üçüncü SVH atağı ile

başvurmuştu. Tekrarlayan SVH ile gelen erkek hastalardan 1'inde dilate kardiyomiyopati, 1'inde laküner infarktlar tesbit edildi. 2'sinde etiyoloji aydınlatılamadı. Kadın hastalardan 3'ünde kapak hastalığı, 1'inde laküner infarktlar mevcuttu.

Tablo 1. TOAST sınıflamasına göre risk faktörlerinin dağılımı

Değişkenler	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup
Cins, E/K	1/0	1/7	3/1	1/5	4/2
Hipertansiyon	-	2	1	-	1
Diyabet	1	-	-	-	1
Hiperkolesterolemi	-	1	1	-	2
Sigara	1	1	1	2	3
Alkol	-	-	-	-	-

Açıklamalar: **1. Grup**= Büyük damar ateroskleroza, **2. Grup**= Kardiyak embolizm, **3. Grup**= Laküner infarkt, **4. Grup**= Tanımlanmış diğer nedenler, **5. Grup**= Neden saptanmayan

Tablo 2 Yaş gruplarına göre risk faktörlerinin dağılımı

Risk faktörleri	Grup A n=11 (E/K)	Grup B n=14	p değeri
Hipertansiyon	2 (1/1)	2 (1/1)	0.532
Diyabet	-	2 (2/0)	0.487
Hiperkolesterolemi	1 (0/1)	3 (3/0)	0.565
Sigara	1 (0/1)	7 (6/1)	0.042
Alkol	-	-	-
Oral kontraseptif	-	-	-

Açıklama: Grup A= 20-35 yaş grubu, grup B=36-45 yaş grubu

TARTIŞMA

Genç yaş SVH insidansı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir, özellikle 30 yaş altındaki kadınlarda bu oran artmaktadır⁽⁶⁾. Çalışmamızda, istatistiksel fark olmamakla birlikte SVH kadınlarda daha yüksek oranda bulunmuştur ve kadın yaş ortalaması erkeklere göre daha düşüktür. 31-45 Yaş arası en sık görüldüğü

yaş dilimidir⁽³⁾. Bizim hastalarımızın yaş ortalaması da literatürle uyumluydu (34.7±7.8). Hastalarımızın %92'si tamamlanmış inme geçirmişlerdi. Tamamlanmış inme GİA'ya göre daha yüksek oranda görülmektedir⁽¹¹⁾.

Kardiyembolizm, bu yaş dilimindeki SVH'lar içinde en sık etiyolojik faktördür. Rasura ve ark.⁽¹⁰⁾ 394 hastalık serilerinde

kardiyoembolizmi %34 oranında bulmuştur, literatürdeki en yüksek sayı olan bu oran dışındaki diğer çalışmalarda kardiyoembolizm %6-34 oranındadır. Yurtdışındaki çalışmalarda kardiyoembolik nedenler içinde en sık tesbit edileni patent foramen ovaledir. Tüm kardiyak nedenlerin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır^(10,11). Genel popülasyondaki prevalansı %20 gibi yüksek bir rakam olmasına rağmen SVH geçirmekte olan hastada tesbit edildiğinde özel bir önem verilmesi önerilmektedir⁽¹⁴⁾. Mitral valv prolapsusu da genç hastalarda SVH'nin önemli bir kardiyoembolik nedenidir⁽⁴⁾. Hastalarımızda mitral valv prolapsusu ve patent foramen ovale tesbit etmedik. Hastalarımızda kardiyoembolizmin en sık nedeni romatizmal kalp kapak hastalığıydı (%75). Barinagarremerenteria ve ark.⁽³⁾ kapak hastalığının oranını %61, Lee ve ark.⁽⁹⁾ %19, Rasura ve ark'nın⁽¹⁰⁾ %3, %19, Bevan ve ark.⁽⁴⁾ %11 tesbit etmişlerdir. Yüksek oranda tesbit etmiş olduğumuz kapak hastalığına bağlı kardiyoembolizm ülkemizde penisilin profilaksisinin önemini göstermektedir.

Tanımlanmış diğer nedenleri içeren 4. gruptaki en sık etiyolojik faktörler; herediter trombofililer, antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozus ve polistemidir. Herediter trombofililerin insidansı genç yaş SVH'larda yaklaşık %4'dür⁽⁹⁾. Bir çalışmada 1970'li yıllarda genç serebrovasküler hastalık içindeki oranı %2 civarında iken bu oran 2000'li yıllarda %9 tesbit edilmiştir, bu gelişme laboratuvar teknolojisinin gelişmesine bağlanmıştır⁽¹⁴⁾. Sık görülenleri protein C, protein S, antitrombin III eksikliği, FV Leiden mutasyonudur. 5. gruptaki 3 hastamızda aktive protein C direnci, antitrombin III eksikliği ve FV Leiden mutasyonu tesbit ettik. Hastaların hiçbirisinde geçirilmiş venöz tromboz öyküsü yoktu.

Etiyolojide laküner infarktlar %2.5-24.3 sıklığındadır⁽⁹⁾. Çalışmamızda bu oranı

%16 bulduk. 1 hastada laküner infarktın en önemli risk faktörleri olan hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı mevcut değildi. Normotansif kişilerde de laküner infarktlar görülmektedir⁽⁶⁾.

Etiyolojik neden tesbit edilemeyen hastaların 1970'li yıllarda oranı %50 civarında iken günümüzde %30 civarındadır. Çeşitli çalışmalarda bu rakam %17-36 arasında verilmiştir⁽¹⁴⁾. Kristensen ve ark. neden tesbit edilmeyen hastaların oranının ayrıntılı kardiyak incelemeyle %37'den %21'e düştüğünü bildirmişlerdir⁽⁷⁾. TOAST ölçütlerine göre hastaların neden saptanamayan 5. gruba dahil edilebilmesi için kalp incelemesinin transözofageal ekokardiyografi ile yapılması gerekmektedir⁽¹⁾. Genetik ve hematoloji alanlarındaki gelişmeler ileride etiyolojik nedenleri aydınlatmamızı kolaylaştıracaktır.

Sigara kullanımı ve hipertansiyon risk faktörleri arasında en sık görülenleriydi. Diğer çalışmalarda da hipertansiyon, diyabet ve sigara kullanımı en sık risk faktörleri olarak tesbit edilmişlerdir^(7,8,9). Kadınlarda SVH en sık kardiyoembolizme bağlıdır, erkeklerden farklı olarak OK kullanımı, migren ve Takayasu arteriti de nisbeten sık tesbit edilen faktörlerdir^(2,3,5). Çalışmamızda cinsiyetler arasında risk faktörleri açısından anlamlı fark tesbit edilmemiş oluşunu kadın hasta grubumuzda migren ve OK kullanımı olmamasına bağladık. Varona ve ark.⁽¹⁴⁾ 36-45 yaş diliminde SVH geçiren hastalarda, 15-35 yaş diliminde SVH geçirenlere göre vasküler risk faktörlerini daha fazla oranda bulmuşlardır. Biz grup A ile B arasında risk faktörleri açısından herhangi bir fark tesbit etmedik.

Tekrarlayan SVH sık görülür, ancak yaşlı SVH popülasyonuna göre daha azdır. Genç yaş grubunda SVH'nin 5 yılda tekrar etme sıklığı %15.4 iken, 50 yaş üstünde bu oran %29.5'tir⁽¹³⁾. Bizim hastalarımızda tekrarlayan SVH'si olanlarda kardiyak embolizm ön plandaydı. Tekrarlayan inmelere özellikle kardiyak embolizm

kaynakları açısından daha da dikkatli araştırılmasını öneriyoruz.

TOAST sınıflaması daha çok 45 yaş üstü SVH'ların sınıflamasında kullanılmaktadır ve sık görülen etiyolojik faktörleri sınıflamaya yöneliktir. Bu durum da araştırmalarda sınırlılık yaratan bir faktördür. Genç yaş serebrovasküler hastalar için zengin etiyolojik yelpazeyi kapsayacak bir sınıflama oluşturulmasına gereksinim vardır. Nitekim bu konu başka bazı çalışmalarda da dile getirilmiştir^(12,15). Genç yaşta gelişen ve nedeni ortaya konamamış inmelere bizim de yaşadığımız gibi genetik inceleme imkanlarının ülkemizde sınırlı ve yetersiz oluşu önemli bir problemdir.

İletişim:

Çağatay Öncel

E-mail: cagatay_onsel@yahoo.com

Gönderilme Tarihi: 06 Ekim 2008

Revizyon Tarihi: 22 Aralık 2008

Kabul Tarihi: 13 Ocak 2009

The Online Journal of Neurological Sciences (Turkish) 1984-2009

This e-journal is run by Ege University Faculty of Medicine,

Dept. of Neurological Surgery, Bornova, İzmir-35100TR

as part of the Ege Neurological Surgery World Wide Web service.

Comments and feedback:

E-mail: editor@jns.dergisi.org

URL: <http://www.jns.dergisi.org>

Journal of Neurological Sciences (Turkish)

Abbr: J. Neurol. Sci.[Turk]

ISSNe 1302-1664

KAYNAKLAR

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.
2. Adams HP Jr, Kappelle LJ, Biller J et al. Ischemic stroke in young adults: experience in 329 patients in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Arch Neurol* 1995;52:491-495
3. Barinagarrementeria F, González-Duarte A, Miranda L et al. Cerebral infarction in young women: analysis of 130 cases. *Eur Neurol* 1998;40(4):228-33
4. Bevan H, Sharma K, Bradley W. Stroke in young adults. *Stroke* 1990;21(3):382-6.
5. Bogouslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992;10:113-124
6. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998;50(4):890-4.
7. Kristensen B, Malm J, Carlberg B et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997;28(9):1702-9.
8. Kwon SU, Kim JS, Lee JH et al. Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta Neurol Scand* 2000;101(1):19-24.
9. Lee TH, Hsu WC, Chen CJ et al. Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. *Stroke* 2002;33(8):1950-5.
10. Rasura M, Spalloni A, Ferrari M et al. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol* 2006;13(2):146-52.
11. Satoh S, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical survey of ischemic cerebrovascular disease in children in a district of Japan. *Stroke* 1991;22(5):586-9.
12. Telman G, Kouperberg E, Sprecher E et al. Distribution of etiologies in patients above and below age 45 with first-ever ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2008;117(5):311-6.
13. Varona JF, Bermejo F, Guerra JM et al. Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults. Study of 272 cases. *J Neurol* 2004;251(12):1507-14.
14. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F et al. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol* 2007;57(4):212-8.
15. Williams LS, Garg BP, Cohen M et al. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology* 1997;49:1541-1545.