

بررسی هیپرکلسیوری و علائم همراه آن در دانش آموزان دبستانی شهر سنندج

دکتر ناهید قطبی^۱، دکتر مهدی عباسیان^۲، دکتر عزت الله رحیمی^۳

۱- استادیار، متخصص کودکان، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، (مؤلف مسؤول) تلفن: ۰۸۷۱-۳۲۸۵۹۱۳، ghotbinahid@yahoo.com

۲- متخصص کودکان، تربت حیدریه

۳- دستیار بیماریهای داخلی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

خلاصه

زمینه و هدف: هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک یک اختلال ارثی متابولیک است. این اختلال متابولیک با عوارض و پیامدهای زیادی همراه است. از جمله تأثیر هیپرکلسیوری بر کاهش تراکم استخوان می باشد. این مطالعه با هدف تعیین شیوع هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک در کودکان دبستانی سنندج انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه یک مطالعه توصیفی- تحلیلی است که ۵۰۶ نفر از دانش آموزان ابتدائی شهر سنندج در سال ۱۳۸۴ که با روش نمونه گیری تصادفی خوشه ای انتخاب شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. کسانی که نسبت Ca/Cr در نمونه ادرار صبحگاهی بیش از ۰/۲ داشتند به عنوان تست مثبت برای غربالگری در نظر گرفته شدند. ۳۲ نفر در مرحله دوم مورد آزمایش قرار گرفتند. کسانی که در ادرار ۲۴ ساعته دفع ادراری کلسیم بیش از ۴ mg/Kg داشتند به عنوان هیپرکلسیوریک در نظر گرفته شدند که شامل ۳ پسر و ۱۲ دختر بودند. داده های گرد آوری شده وارد نرم افزار آماری SPSS win شده و با استفاده از آمار توصیفی به صورت جداول توزیع فراوانی ارائه شد. همچنین جهت تحلیل داده ها از تست های آماری T test و X^2 استفاده شد.

یافته ها: کودکان شامل ۲۴۸ دختر و ۲۵۸ پسر بودند. آنهاییکه نسبت کلسیم به کراتینین ادرار بالاتر از ۰/۲ داشتند شامل ۳۲ نفر که شامل ۱۱ پسر و ۲۱ دختر بودند که از میان اینها ۱۵ نفر شامل ۳ پسر و ۱۲ دختر دفع کلسیم ادراری بیش از ۴ mg/Kg/day داشتند که شامل ۳ درصد کل دانش آموزان (۱/۲ درصد پسران و ۴/۸ درصد) دختران بودند.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که شیوع هیپرکلسیوری در دختران بیشتر از پسران بود. با توجه به تأثیر هیپرکلسیوری بر تراکم استخوان و رشد استخوانی که بخصوص در دختران اهمیت بیشتری دارد لازم است این موضوع در یک مطالعه جامع تر مورد بررسی قرار گیرد.

کلید واژه ها: هیپرکلسیوری، سنگ ادراری، تراکم استخوان

وصول مقاله: ۸۶/۱۰/۲۳ اصلاح نهایی: ۸۷/۳/۲۹ پذیرش مقاله: ۸۷/۴/۱۵

مقدمه

این اختلال متابولیک با عوارض و پیامدهای زیادی همراهی دارد که اهمیت بالینی پیدا می کند (۵ و ۴). بنابراین توجه متخصصین اطفال را به خود جلب نموده و بررسی های متعددی در این زمینه انجام شده است.

از جمله علائم بالینی هیپرکلسیوری عبارت است از: تکرر ادرار، سوزش ادرار، بی اختیاری ادرار شبانه، درد

هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک یک اختلال ارثی متابولیک است. تعریف هیپرکلسیوری عبارت است از دفع بیش از ۴ میلی گرم کلسیم به ازای هر کیلو گرم وزن در روز می باشد در حالی که کلسیم سرم نرمال است (۱-۳).

روش بررسی

جامعه آماری شامل کلیه دانش آموزان ابتدائی شهر سنندج در سال ۱۳۸۴ بود. در این مطالعه تعداد ۵۰۶ نفر شامل ۲۴۸ دختر و ۲۵۸ پسر که با روش نمونه گیری تصادفی خوشه ای انتخاب شدند، بدین صورت که در هر ناحیه از شهر سنندج سه مدرسه انتخاب و تمامی دانش آموزان مدارس فوق که حاضر به همکاری شدند به عنوان نمونه انتخاب گردیدند.

در ابتدا کلیه اولیاء دانش آموزان دعوت شدند و توسط مربیان بهداشت مدارس توضیحات لازم در مورد اهمیت تحقیق و طریقه پر کردن پرسشنامه و گرفتن نمونه ادرار داده شد.

در ابتدا یک پرسشنامه در اختیار همه دانش آموزان قرار گرفت که در آن سوابق شخصی و خانوادگی کودک در مورد بیماریها از جمله بیماریهای کلیوی و سابقه مصرف دارو توسط کودک و داشتن علائم و نشانه های مربوط به هیپرکلسیوری سؤال شده بود که پرسشنامه ها توسط والدین پر شده و به مدرسه فرستاده می شد.

از دانش آموزان یک نمونه ادرار صبحگاهی گرفته شد و از نظر کلسیم و کراتینین نیز مورد بررسی قرار گرفتند.

کسانی که نسبت Ca/Cr در نمونه ادرار صبحگاهی بیش از ۰/۲ داشتند به عنوان تست مثبت برای غربالگری در نظر گرفته شدند که شامل ۳۲ نفر (۱۱ پسر و ۲۱ دختر) بودند.

از این میان یک نفر از پسران به دلیل مهاجرت از استان برای ادامه آزمایشات در دسترس نبود و از مطالعه بعدی حذف شد.

شکم، وجود خون در ادرار^۱ و تشکیل سنگ کلیه (۷و۶). لازم است یادآوری شود که شایعترین علت هماچوری با منشاء غیر گلومرولی هیپرکلسیوری می باشد.

با وجود اهمیت علایم فوق و امکان بوجود آمدن عوارض شدید ناشی از سنگ کلیه، آنچه باعث نگرانی بیشتر می شود تأثیر هیپرکلسیوری بر کاهش تراکم استخوان می باشد (۹، ۸، ۴).

بیشترین تراکم استخوان در زمان کودکی بدست می آید و در نوجوانی به حداکثر می رسد بنابراین اختلال در تشکیل استخوان در این سن می تواند منجر به بروز عوارض جدی در دوره بزرگسالی شود و زمینه را برای پوکی استخوان و شکستگی ناشی از آن فراهم کند (۴).

در یک مطالعه نشان داده شده که هیپرکلسیوری با افزایش بروز عفونت ادراری و عود آن در کودکان همراه است و این عارضه مستقل از سنگ کلیه می باشد. یعنی در کودکانی که هیپرکلسیوری بدون سنگ داشته اند بروز عفونت راجعه اداری بسیار بالا بوده است (۱۱، ۱۰).

شیوع هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک و میزان دفع کلسیم در ادرار در مناطق مختلف جغرافیایی کاملاً متفاوت گزارش شده است همچنین عامل نژاد نیز مؤثر می باشد (۱۵-۱۲، ۱۰، ۶). بنابراین به نظر می رسد تعیین شیوع هیپرکلسیوری در کودکان مناطق مختلف مهم است تا اهمیت بالینی آن مشخص شود. این مطالعه با هدف شناخت شیوع هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک در کودکان دبستانی سنندج انجام شد.

۳۱ نفر شامل ۱۰ پسر و ۲۱ دختر در مرحله دوم مورد آزمایش قرار گرفتند.

بدین ترتیب که ادرار ۲۴ ساعته آنان از نظر کلسیم و کراتینین و حجم مورد بررسی قرار گرفت. کسانی که دفع ادراری کراتینین در نمونه ادرار ۲۴ ساعته کمتر از ۱۰ mg/Kg داشتند به منزله آن بود که کودک موفق به جمع‌آوری صحیح ادرار ۲۴ ساعته نشده و جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته، مجدداً تکرار می‌شد.

کسانی که در ادرار ۲۴ ساعته دفع ادراری، کلسیم بیش از ۴ mg/Kg داشتند به عنوان هیپرکلسمیوریک در نظر گرفته شدند که شامل ۳ پسر و ۱۲ دختر بودند.

از کلیه ۱۵ کودک هیپرکلسمیوریک مجدداً ادرار صبحگاهی در آزمایشگاه گرفته می‌شد و بلافاصله توسط تکنسین آزمایشگاه مورد آزمایش قرار می‌گرفت. برای کشت ادرار و آنالیز کامل ادرار از نظر قند، پروتئین، گلبول سفید و گلبول قرمز و وزن مخصوص و PH ادرار مورد بررسی قرار گرفت.

و نمونه خون ناشتا جهت بررسی بیوشیمیایی Alkaline phosphatase – P- Ca- K- Na- Cr- Bun- FBS گرفته شد.

آزمایش گلوکز خون به روش GOD- PAP، کلسیم خون و ادرار به روش Cresol Phtalein، فسفر خون به روش UV، اوره به روش Complexon، کراتینین به روش DGKG، سدیم و پتاسیم به روش Flame photometry، کشت ادرار روی دو محیط Blood agar, EMB agar، پروتئین ادرار به روش توربیدومتری بر اساس کدورت سنجی انجام شد. و پروتئینوری بصورت میزان پروتئین ادرار بیش از ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر تعریف شد.

سپس همه بیماران تحت بررسی سونو گرافیک دستگاه ادراری برای سنگ، نفروکلسمینوز و آنومالی‌های احتمالی قرار گرفتند.

داده‌های گردآوری شده وارد نرم افزار آماری SPSS win شده و با استفاده از آمار توصیفی به صورت جداول توزیع فراوانی درآمد. همچنین جهت تحلیل داده‌ها از تستهای آماری T test و X^2 استفاده شد.

یافته‌ها

از ۵۰۶ کودک دبستانی شرکت‌کننده در طرح شامل ۲۴۸ دختر و ۲۵۸ پسر در آزمایشات اولیه از ادرار صبحگاهی راندم، ۳۲ نفر نسبت کلسیم به کراتینین بیش از ۰/۲ داشتند که شامل ۱۱ پسر (۱/۲ درصد) و ۲۱ دختر (۴/۸ درصد) که نسبت دختران بیش از پسران بود ($p < 0.052$). ۳۲ نفر از نظر کلسیم و کراتینین ادرار ۲۴ ساعته مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۱۵ نفر شامل ۳ پسر و ۱۲ دختر دفع کلسیم ادراری بیش از ۴ mg / day داشتند.

از همه ۱۵ نفر بیمار مجدداً آزمایش کامل ادرار و کشت ادرار صبحگاهی گرفته شد و نمونه خون ناشتا جهت بررسی بیوشیمیایی {Na – Ca – Bun – FBS – K – Cr – P} آلکالین فسفاتاز سرم گرفته شد. یک مورد فسفر پائین (سطح سرمی فسفات زیر ۳ mg/dl) داشت که جهت بررسی بیشتر فرستاده شد. کشت ادرار در هیچ کدام مثبت نشد. همچنین پروتئینوری (میزان پروتئین ادرار بیش از ۳۰ mg/dl) در هیچ کدام گزارش نشد. ۳ مورد هماچوری میکروسکوپیگ گزارش شده بود که یک مورد از آنان در سونوگرافی انجام شده دارای لگنچه Bifida بود که در آزمایشات متوالی که از نظر آنالیز ادرار انجام شد، گاه RBC many گزارش

مطالعه در جدول (۲) و شاخصهای توصیفی آزمایشات بیوشیمیایی بیماران هیپرکلسیوریک در جدول (۳) ذکر شده است.

جدول ۱: توزیع فراوانی علائم و نشانه‌های بالینی (در ۱۵ نفر)

بدون علامت	۹ نفر	(٪۶۰)
بی اختیاری ادرار	۲ نفر	(٪۱۳)
تکرر ادرار	۱ نفر	(٪۶/۵)
شب ادراری	۲ نفر	(٪۱۳)
سوزش ادرار	۱ نفر	(٪۶/۵)
هماچوری میکروسکوپی	۲ نفر	(٪۱۳)

در بعضی افراد دو علامت وجود داشت در این ۱۵ نفر در ۳ نفر سابقه سنگ ادراری در خانواده (۲۰٪) گزارش شد. از نظر سنی ۶ نفر سن ۷ سال، ۷ نفر ۸ ساله و ۲ نفر ۱۰ ساله بودند.

می‌شد که با توجه اینکه بیمار مبتلا به لگنچه Bifida بود با تروما ممکن است دچار هماچوری شود بنابر آن گذاشته شد که احتمال می‌رود هماچوری ناشی از لگنچه Bifida باشد و فقط ۲ مورد دیگر از بیماران به حساب هماچوری ناشی از هیپرکلسیوری گذاشته شدند. سونوگرافی کلیه و مجاری ادراری از همه ۱۵ بیمار گرفته شد. سنگ و یا نفروکلسینوز در هیچ کدام گزارش نشد.

فقط یک نفر از دختران دارای لگنچه Bifida بود که پدر بیمار نیز دچار آنومالی کلیه بود. در یک مورد از دختران جدار مثانه ضخم گزارش شده و احتمال سیتیت مطرح شده بود.

توزیع فراوانی علایم و نشانه‌های بیماری در جدول (۱) آورده شده است. همچنین مقایسه شاخصهای آماری کلسیم به کراتینین ادراری در پسران و دختران مورد

جدول ۲: مقایسه شاخصهای آماری Ca/Cr ادراری در پسران و دختران مورد مطالعه

جنس	تعداد	میانگین (Ca/Cr)	انحراف معیار (Ca/Cr)	Pvalue
پسر	۲۵۸	۰/۱۱۲۲۸	۰/۰۶۱۲۸	p<0.001
دختر	۲۴۸	۰/۱۳۳۹۰	۰/۰۶۴۶۰	

سطح کلسیم در دختران بطور معنی‌داری بیشتر از پسران است.

جدول ۳: شاخصهای توصیفی آزمایشات بیوشیمیایی بیماران هیپرکلسیوریک

آزمایشات بیوشیمی	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
FBS	۷۰	۹۵	۷۹/۰۷	۸/۵۷
BUN	۶/۱	۱۳/۷	۹	۲/۵۰
Cr	۰/۴۳	۰/۸۹	۰/۵۸	۰/۱۳۷
Na	۱۳۵	۱۴۳	۱۳۹/۲	۲/۲۰
K	۳/۷	۴/۷	۴/۲	۰/۲۷
Ca	۸/۷	۱۰	۹/۵۳	۰/۴۲۵
P	۳/۷	۵/۸	۴/۹	۰/۵۷
Alcaline	۲۳۱	۱۰۰۹	۴۷۷	۱۹۳/۳۸

بحث

وقتی هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک تلقی می‌شود که با بررسی‌های آزمایشگاهی و رادیوگرافیک و کلینیکال علت زمینه‌ای پیدا نشود.

فراوانی هیپرکلسیوری در مطالعه ما شامل ۳ درصد کل افراد مورد مطالعه بود که در این مطالعه ۱/۲ درصد کل پسران و ۴/۸ درصد کل دختران هیپرکلسیوریک بودند.

نتایج فوق با نتایج مطالعه انجام شده توسط آقایان دکتر اشرف سیادت و دکتر محمد نبوی در منطقه ۶ آموزش و پرورش تهران قابل مقایسه می‌باشد که شیوع هیپرکلسیوری ۳/۶ درصد شامل ۲/۷ درصد پسران و ۴/۳ درصد دختران بود (۱۶). اما در مطالعه ما شیوع هیپرکلسیوری در دختران تقریباً ۴ برابر پسران بود که با نتایج مطالعه فوق متفاوت می‌باشد و نیازمند بررسی بیشتر است. این که عوامل نژادی عامل این اختلاف است یا عادات غذایی به خوبی مشخص نیست. در یک مطالعه انجام شده بر روی کودکان هیپرکلسیوریک آورده شده که به نظر می‌رسد مهمترین فاکتور مسئول هیپرکلسیوری در بچه‌ها دفع ادراری سدیم باشد (۱۷)، به همین دلیل هیپرکلسیوری می‌تواند در بیمارانی که مقدار زیادی سدیم در رژیم غذایی مصرف می‌کنند دیده شود (۱۸).

بنابراین در بررسی‌های بعدی مقایسه دفع ادراری سدیم در دختران و پسران مبتلا به هیپرکلسیوری برای رفع این ابهام می‌تواند کمک‌کننده باشد.

در مطالعه ما نسبت Ca/Cr در نمونه ادرار راندم بیش از ۰/۲ به عنوان تست مثبت برای غربالگری در نظر گرفته شد، در صورتی که این نسبت در مناطق مختلف جهان متفاوت است. در مطالعه‌ای که در ترکیه در شهر استانبول انجام شده است صدک ۹۵ نسبت Ca/Cr در

نمونه ادرار راندم برای گروه‌های سنی مختلف انجام شده که این عدد برای کودکان ۱۴-۷ سال ۰/۲۴ بود (۶). در حالی که این نسبت در سوئد برای کودکان ۱۰-۷ سال ۰/۴۲ (۱۹) در تایوان برای کودکان ۱۰-۷ سال ۰/۱۴ گزارش شد (۲۴).

بدین منظور در مطالعه ما صدک ۹۵ نسبت Ca/Cr در نمونه راندم ادرار صبحگاهی محاسبه شد. که این نسبت برای پسران دبستانی ۰/۱۹۸ و برای دختران دبستانی ۰/۲۵۳ بود.

از نظر علائم و نشانه‌های بالینی در مطالعه ما ۶۰ درصد کودکان هیپرکلسیوریک بدون علامت بودند که این رقم در مقایسه با مطالعه تهران که ۶۴ درصد کودکان مبتلا بدون علامت بودند اختلاف چندانی نداشت (۱۶).

علائم بالینی عبارت بود از: بی‌اختیاری ادرار ۲ نفر، تکرر ادرار ۱ نفر، شب ادراری ۲ نفر، سوزش ادرار ۱ نفر و هماچوری میکروسکوپی ۲ نفر که با آمار ارائه شده در سایر مطالعات کم و بیش متناسب است (۲۲-۱۹، ۱۱).

سابقه سنگ کلیه در خانواده ۳ نفر از کودکان مبتلا به هیپرکلسیوری گزارش شد ولی هیچکدام از کودکان مبتلا به هیپرکلسیوری، در سونوگرافی انجام شده دچار سنگ کلیه نبودند. این در حالی است که در مطالعه آقای Moore سابقه فامیلی سنگهای کلیوی در ۵۰ درصد بچه‌ها وجود داشت (۲۳)، این اختلاف شاید بیشتر به این دلیل باشد که همه افراد خانواده کودکان مبتلا به هیپرکلسیوری، مورد مطالعه سونوگرافی قرار نگرفته‌اند و فقط کسانی که علامتدار شده‌اند سونوگرافی انجام داده‌اند و تشخیص سنگ کلیه داده شده است.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که شیوع هیپرکلسیوری در دختران بیشتر از پسران بود. با توجه به تأثیر هیپرکلسیوری بر تراکم استخوان و رشد استخوانی که بخصوص در دختران اهمیت بیشتری دارد لازم است این موضوع در یک مطالعه جامعتر مورد بررسی قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام گردیده است که بدینوسیله نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از این معاونت اعلام می‌دارند.

References

1. Aladjem M, Modan M, Lusky A, Georgi R, Orda S, Eshkol A and et al. Idiopathic hypercalciuria: a familial generalized renal hyperexcretory state. *Kidney Int* 1983; 24: 549-554.
2. Alon U S and Berenbom A. Idiopathic hypercalciuria of childhood: 4 to 11 year outcome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1011-1015.
3. Langman C B and Moore E S. (1984) Hypercalciuria in clinical pediatrics, A review. *Clin Pediatr (Phila)* 1984; 23: 135-137.
4. Penido M G, Diniz J S, Moreira M L, Tupinamba A L, Franca A, Andrade B H and et al. Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases. *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77: 101-104.
5. Perimenis P, Wemeau J L and Vantyghem M C. Hypercalciuria. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66: 532-539.
6. Ceran O, Akin M, Aktürk Z and Ozkozaci T. Normal urinary calcium/creatinine ratios in Turkish children. *Indian Pediatrics* 2003; 40: 884-887
7. Stojanovic VD, Milosevic BO, Djapic MB and Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1291-1295.
8. Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinamba AL, Franca A and Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 133-139.
9. Tasca A, Cacciola A, Ferrarese P, Ioverno E, Visona E, Bernardi C. and et al. Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology* 2002; 59: 865-869.
10. Cervera A, Corral MJ, Gomez Campdera FJ, De Lecea AM, Luque A and Lopez Gomez JM. Idiopathic hypercalciuria in children. Classification, clinical manifestations and outcome. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 271-278.
11. Vachvanichsanong P, Malagon M and Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 112-116.
12. Butani L and Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children. How valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 577-582.
13. Chen YH, Lee AJ, Chen CH, Chesney RW, Stapleton FB and Roy S. 3rd. Urinary mineral excretion among normal Taiwanese children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 36-39.
14. Selimoglu MA, Alp H, Bitlisli H, Orbak Z, Energin M and Karakelleoglu C. Urinary calcium excretion of children living in the east region of Turkey. *Turk J Pediatr* 1998; 40: 399-404.
15. Moore ES, Coe FL, McMann BJ and Favus MJ. Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978. 92: 906-910.
16. Siadatei A, Nabavi M. Prevalence and Symptoms of Idiopathic Hypercalciuria in Primary School Children of Tehran. *Specialists Tezis. op. Tehran Medical university* 1999 :31-44.
17. Broadus AE, Burtis WJ, Oren DA, Sartori L, Gay L, Ellison AF and et al. Concerning the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Contrib Nephrol* 1987; 58: 127-136.
18. Worcester EM, Gillen DL, Evan AP, Parks JH, Wright K, Trumbore L, and et al. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F 66-75.

19. Esbjorner E, and Jones IL. Urinary calcium excretion in Swedish children. *Acta Paediatr* 1995; 84: 156-159.
20. Gunn IR and Gaffney D. Clinical and laboratory features of calcium-sensing receptor disorders: a systematic review. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 441-458.
21. Weir MR. Atypical idiopathic hypercalciuria in an adolescent. *J Adolesc Health Care* 1988; 9: 498-500.
22. Kalia A, Travis LB and Brouhard BH. The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr* 1981; 99: 716-719.
23. Moore ES, Langman CB, Favus MJ, Schneider AB and Coe FL. Secondary hyperparathyroidism in children with symptomatic idiopathic hypercalciuria. *J Pediatr* 1983; 103: 932-935.