

Psöriazis hastalarında yama testinin duyarlılığı

The sensitivity of patch test in patients with psoriasis

Yavuz Yeşilova¹, Engin Yavuz², Bilal Sula³

¹S.B. Dr Yusuf Azizoğlu Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniği Silvan, Diyarbakır,

²Sağlık Bakanlığı, Mardin Devlet Hastanesi, Mardin, Dermatoloji Kliniği

³Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Kliniği, Diyarbakır- Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 13.03.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 06.05.2010

ABSTRACT

Objectives: Allergic diseases play an important role in the natural course of psoriasis. Atopic sensitization and contact dermatitis are common in patients with psoriasis. Since the symptoms are prolonged in patients who are resistant to therapy and exposure to itchy and external factors are common among these patients, the effects of contact allergens on triggering psoriasis are investigated. Contact allergens have an important role in activation and remission of psoriasis. We aimed to investigate contact sensitization rates in patients with psoriasis in the study.

Material and Methods: Contact sensitization was investigated with the application of European standard series in twenty patients with psoriasis, twenty patients with contact dermatitis, and twenty healthy persons.

Results: Among the whole study cases, positivity rate of patch test against one allergen at least was 25%. rate of patch test was 25% in patients with psoriasis, 35% in patients with contact dermatitis, and 15% in healthy persons. There were no significant differences between the groups according to sensitization to one or more allergens ($p>0.05$). There were no significant difference in clinical subgroup of psoriatic patients according to contact sensitization ($p>0.05$). The allergens in patients with psoriasis on patch test were as the followings: phenyldiamine, potassium dichromat, nickel, and cobalt.

Conclusion: We think that the patch test has a major role in the diagnosis and elimination of allergens in patients with the chronic and resistant diseases and palmoplantar and flexural psoriasis.

Key words: Psoriasis, contact dermatitis, patch test

ÖZET

Amaç: Psoriazisin doğal seyirinde allerjik hastalıklar önemli bir rol oynamaktadır. Psoriazis hastaları arasında atopik sensitizasyon ve kontakt dermatit sık görülmektedir. Tedaviye dirençli hastalarda şikâyetlerinin uzun süreli olması, kaşıntılı ve dış etkenlere devamlı maruz kalınması gibi nedenlerle kontakt allerjenlerin psoriazis üzerine tetikleyici etkisi araştırmalarda tartışılmaktadır. Kontakt allerjenlerin psoriazisin aktivasyonu ve devamında önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada psoriazis hastalarında yama testinin kontakt duyarlılığını saptanmayı amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Yirmi psoriazis hastası ile yirmi kontakt dermatit hastası ve yirmi sağlıklı bireye "Avrupa standart serisi" ile yama testi uygulandı.

Bulgular: Tüm hastalarda, bir veya birden fazla allerjene karşı yama testi pozitifliği oranı %25 olarak bulundu. Yama testi pozitifliği oranı psoriazis hastalarında %25, kontakt dermatit hastalarında %35 ve sağlıklı kişilerde %15 olarak saptandı. Hem bir allerjen hem de birden fazla allerjene karşı duyarlılık açısından gruplar arasındaki farklılıklar önemsizdi ($p>0.05$). Psoriazis hastalarında klinik tipler arasındaki kontakt duyarlılıkları bakımından farklılıklar önemsizdi ($p>0.05$). psoriazis hastalarında yama testinde saptanan allerjenler fenilendiamin, potasyum dikromat, nikel ve kobaltdı.

Sonuç: Uzun süreli hastalık öyküsü olan psoriazis hastaları, palmoplantar ve fleksural psoriazis hastaları ve tedaviye dirençli psoriazis hastalarında allerjenlerin tespiti ve uzaklaştırılmasında yama testinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Psoriazis, kontakt dermatit, yama testi

GİRİŞ

Psoriasis keskin sınırlı, eritemli papül veya plaklar üzerinde yerleşmiş, gümüş rengi skuamla karakterize bir kronik inflamatuvar deri hastalığıdır. Diz, dirsek, saçlı deri, sakral bölge ve tırnaklar sık tutulan bölgelerdir¹.

Psoriazisin etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde, uygun tetikleyici faktörlerin araya girmesi sonucu hem immün sistemin aktivasyonu, hem inflamasyonu sınırlayan mekanizmaların bozukluğu hem de keratinositlerin hiperreaktif durumda olması suçlanmaktadır². Psoriasis kutanöz ve sistemik hastalıkların birçoğu ile ilişkilidir. Psoriasis ile kontakt dermatit ilişkisini bildiren birçok yayın vardır.³⁻⁵ Psoriasisde, tedaviye direnç ile lezyonların lokalizasyonu, kontakt allerji veya lokal tetikleyici faktörlerin ilişkili olduğunu düşünülmektedir. Allerjenler muhtemelen lenfosit fonksiyonunu değiştirir ve epidermal yenilenme hızını artırır.⁴ Psoriasis hastalarında kontakt dermatit değişik oranlarda bildirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda kontakt dermatit genel popülasyona göre psoriasis hastalarında 3 kat daha fazla görülmektedir.⁵ Bu çalışmada yama testi pozitifliği açısından psoriasis hastaları ile kontak dermatitli hastalar ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını anlamaya çalışılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Dermatoloji polikliniğimize başvuran Mayıs 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında yirmi psoriasis hastası (Grup 1), yirmi kontakt dermatit hastası (Grup 2) ve yirmi sağlıklı birey (Grup 3), toplam altmış kişi çalışmaya dahil edildi. Bireyler seçilirken cinsiyet, sosyoekonomik, sosyokültürel duruma bakılmaksızın rastgele örnekleme yöntemi esas alındı. Hastalara ve gönüllü bireylere çalışma hakkında bilgiler verildi ve onamları alındı. Çalışmaya alınan hastalarda hastalığın başlama yaşı, hastalığın süresi, topikal ilaçlar ve diğer allerjenlere intolerans gibi detaylı bilgiler alındı. Yaygın hastalığı ve sırt bölgesinde lezyonları olan hastalar, püstüler psoriazisi olan hastalar, çalışmaya başlamadan dört hafta öncesine kadar immün süpresif ilaç veya oral kortikosteroid ile bir hafta öncesine kadar topikal kortikosteroid kullanan hastalar, gebe ve menstruasyon dönemindeki kadın hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastalara Avrupa standart serisi ile sırtın üst kısmına

yama testi uygulandı. Hastalar 48., 72. ve 96. saatlerde değerlendirildi. Kızarıklık bir pozitiflik; kızarıklık ve papüller iki pozitiflik; kızarıklık, papül ve veziküller üç pozitiflik; test alanında irritasyon dört pozitiflik olarak yorumlandı.

Verilerin istatistik değerlendirmesinde SAS 9.12 istatistik yazılım programı kullanıldı. Çalışmada incelenen değişkenler için ilk olarak tanıtıcı İstatistiksel hesaplamalar yapıldı. Daha sonra grup oranları arasındaki farklılığı ortaya koymak için oran karşılaştırmaları testi (proportions test) kullanıldı. Ayrıca yama testi pozitif olan hastaların ortalama hastalık başlama yaşları ile yama testi negatif olan hastaların ortalama hastalık başlama yaşları arasındaki farklılık t-testi (two sample t-test) ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların cinsiyet ve yaşlarına ait tanıtıcı istatistikler Tablo 1’de özetlendi. Kontakt anamnezi veren hastalar birinci grubun %25’ini (n=5), ikinci grubun %35’ini (n=7) ve üçüncü grubun ise %10’nu (n=2) oluşturdu. Gruplardaki kontakt anamnezi veren hastaların oranları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

Tablo 1. Hastaların cinsiyet ve yaşlarına ait tanıtıcı istatistikler

	Erkek	Kadın	Yaş ortalaması (yıl)
Total hasta (n=60)	(n=33)	(n=27)	32.8±19.1
Grup 1 (n=20)	12	8	30.9±18.7
Grup 2 (n=20)	8	12	33.7±18.8
Grup 3 (n=20)	13	7	32.9±20.1

Yama testinde kullanılan allerjenler ve alınan yanıtlar Tablo 2’de verilmiştir. Tüm hastalarda bir veya birden fazla allerjene karşı yama testi pozitifliği oranı %25 (n=15) olarak saptandı. Yama testi pozitiflik oranı birinci grupta %25 (n=5), ikinci grupta %35 (n=7) ve üçüncü grupta %15 (n=3) olarak saptandı. Gruplardaki hastaların yama testi pozitiflik oranları arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Gruplardaki hastaların yama testinde pozitif olan allerjenlerin oranları Tablo 3’de özetlendi. Yama testinde bir allerjene pozitiflik veren hasta-

ların oranı birinci grupta %20 (n=4), ikinci grupta %25 (n=5) ve üçüncü grupta %10 (n=2) olarak bulundu. Gruplar arasında, yama testinde bir allerjene pozitiflik veren hasta oranları arasında önemli bir istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). Yama testinde birden fazla allerjene pozitiflik veren hasta oranları, birinci grupta %5 (n=1), ikinci grupta %10 (n=2) ve üçüncü grupta %5 (n=1) olarak saptandı ($p>0.05$).

Tablo 2. Gruplardaki hastaların yama testinde pozitif olan allerjenler

Antijenler	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Potasyum dikromat	1	3	1
PPD* Baz	3	1	3
Tiuram	0	0	0
Neomisin	0	0	0
Kobalt	1	2	0
Benzokain	0	0	0
Nikel	1	1	1
Klokinol	0	0	0
Kolofoni	0	1	0
Paraben	0	0	0
IPPD**	0	1	0
Yün alkoller (Wool alcohols)	0	0	0
Merkapto miks	0	0	0
Epoksi resin	0	0	0
Peru Balzamu	0	0	0
4-tert-Butilfenol formaldehid Resin	0	0	0
2-merkaptobenzotiyazol	0	1	0
Formaldehid	0	0	0
Sesquiterpens lakton miks	0	0	0
Qaternium 15	0	0	0
2-Metoksil-6-n-pentil-4-Benzokinon	0	0	0
Cl+Me-Isotiazolinone/Me- Isotiazolinone	0	0	0
Budesonide	0	0	0
1,2-Dibromo-2,4-dikyanobutan	0	0	0
Tiksokortol-21-pivalat	0	0	0
Fragranse miks II	0	0	0

*Fenilendiamin baz, **N-Isopropil-N-fenil-4-fenilendiamin

Grup 1 hastalarının %65'inde (n=13) saçlı deri tutulumu, %25'inde (n=5) gövde tutulumu ve %10'nunda (n=2) palmoplantar tutulum saptandı. Saçlı deri tutulumu olan hastaların %23'ünde (n=3) yama testi pozitifliği saptanırken, gövde tutulumu olan hastaların %20'sinde (n=1) ve palmoplantar tutulumu olan hastaların %50'sinde (n=1) yama testi pozitifliği saptandı. Grup 1 hastaların tutulum alanları ile yama testi pozitifliği oranları arasında istatistiksel farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Grup 1 hastaların %50'sinin (n=10) hastalık süresi 5 yıldan uzun saptandı. Hastalık süresi 5 yıldan uzun olan hastaların %20'sinde (n=2) bir veya birden fazla allerjene karşı yama testi pozitifliği saptanırken, hastalık süresi 5 yıldan kısa olanlarda bu oran %30'du. Hastalık süresi 5 yıldan uzun olan hastaların yama testi pozitifliği oranları ile hastalık süresi 5 yıldan kısa olan hastaların yama testi pozitifliği oranları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Grup 1'de yama testi pozitif olan hastaların ortalama hastalık başlama yaşları 6.4 ± 2.5 , yama testi negatif olan hastaların ortalama hastalık başlama yaşları 7.4 ± 1.5 olarak saptandı ($p>0.05$).

Grup 1'de tip 1 ve tip 2 psoriasis hastalarının yama testi pozitifliği oranları Tablo 3'de özetlendi. Yama testi pozitifliği tip 1 hastaların %17'si (n=3) ve tip 2 hastaların %66'sında (n=2) saptandı ($p>0.05$).

Tablo 3. Tip 1 ve tip 2 psoriasis hastalarının yama testi pozitifliği oranları

	Hasta sayısı	Yama testi pozitifliği	P
Tip 1 psoriasisli hastalar	17	3	>0.05
Tip 2 psoriasisli hastalar	3	2	>0.05

TARTIŞMA

Psoriasisin doğal seyrinde allerjik hastalıklar önemli bir rol oynamaktadır. Psoriasis hastaları arasında atopik sensitizasyon ve kontakt dermatit sık görülmektedir.⁶ Tedaviye dirençli hastalarda şikâyetlerinin uzun süreli olması, kaşıntılı olması ve dış etkenlere devamlı maruz kalınması gibi nedenlerle kontakt allerjenlerin psoriasis üzerine tetikleyici etkisi araştırmalarda tartışılmaktadır.^{3,7} Kontakt allerjenler psoriasisin aktivasyonu ve devamında önemli rol

oynayabilir. Aynı zamanda uzun süreli topikal kortikosteroid ve keratolitik kullanımı psoriasis hastalarının derisinde incelmeye yol açmaktadır. İncelen deriyle birlikte çeşitli allerjenlerin penetrasyon artışı olur. Bu yüzden bu hastalarda kontakt dermatit sık görülmektedir.⁸ Özellikle palmoplanter ve fleksural tip psoriasis hastalarında kontakt dermatit sık gözlenmektedir.⁹

Literatürde psoriasis'de yama testinin sıklığını gösteren çalışmalar Tablo 4'de özetlendi. Heule ve ark. psoriasis'in değişik klinik tiplerinde uyguladıkları yama testinde %68 oranında pozitiflik, Uz ve ark. 65 psoriasis hastasının %32'sinde pozitiflik saptamışlardır.^{3,8} Malhotra ve ark. 51 psoriasis hastasında yama testi pozitifliği oranını %23 olarak bildirmektedir.⁹ Bir diğer çalışmada ise Barile ve ark. 305 psoriasis hastasının %24'ünde yama testini pozitif olarak rapor etmektedir.¹⁰ Pasic ve ark.²⁵ allerjenden oluşan Hermal-Trolab allerjen seti ile psoriasis hastalarında %13 oranında yama testi pozitifliği bildirmişler.¹¹ Fleming ve ark. psoriasisli hastalarda Avrupa standart serisi ve 32 maddelik bir psoriasis serisi ile yaptıkları yama testinde en az bir allerjene karşı %25 oranında pozitiflik bulmuşlardır.¹² Yaptığımız çalışmamızda psoriasisli hastalarının %25'inde yama testi pozitifliği saptandı.

Tablo 4. Literatürde psoriasis'de yama testinin sıklığını gösteren çalışmalar

Yazar	Yayınlanma yılı	Yama testi pozitifliği
Jovanovic M ve ark.16	2009	%18
Uz ve ark.8	2008	%32
Caca-Biljanovska ve ark.7	2005	%22
Malhotra ve ark.9	2002	%23
Pigatto PD ve ark. 14	2000	%22
Stinco ve ark.6	1999	%26
Heule ve ark.3	1998	%68
Clark AR ve ark. 15	1998	%20
Barile ve ark.10	1996	%24
Fleming ve ark.12	1996	%25
Pasic ve ark.11	1989	%13

Uz ve ark. psoriasis hastalarının %10'unda birden fazla maddeye karşı pozitif reaksiyon tespit etmişlerdir.⁸ Pasic ve ark.²⁵ allerjenden oluşan

Hermal-Trolab allerjen seti ile birden fazla maddeye karşı %9 oranında duyarlılık saptamıştır.¹¹ Çalışmamızda psoriasis hastalarında uyguladığımız yama testinde en az bir allerjene karşı %20 hastada ve birden fazla allerjene karşı %5 hastada saptanan pozitiflik oranları, literatürde bildirilen oranlar ile benzerlik göstermektedir.

Uz ve ark. kronik plak tip ve guttat tip psoriasis hastalarının %33'ü ve palmoplantar tip psoriasis hastalarının %28'inde yama testi pozitifliği saptamışlardır.⁸ Pasic ve ark. 65 palmoplantar psoriasis ve 61 palmoplantar olmayan psoriasis hastalarına uyguladıkları yama testinde, palmoplantar psoriasis hastalarının %20'sinde, palmoplantar olmayan psoriasis hastalarının, ise %6'sında en az bir maddeye karşı pozitif sonuç elde etmişler ve aradaki farklılık anlamlı olduğu için ($p<0.05$) palmoplantar psoriasis'in tetiklenmesi ve devamlılığında kontakt allerjenlerin rolüne dikkat çekmişlerdir.¹¹ Stinco ve ark. psoriasisli hastalara standart bir seri ve 16 maddelik bir psoriasis serisi ile yaptıkları yama testi sonucunda palmoplantar psoriasis hastalarının %33'ü, diffüz psoriasis hastalarının ise %23'ünde en az bir maddeye karşı pozitif sonuç tespit etmişler ancak klinik tipler arasında anlamlı fark bulamamışlardır.⁶ Fleming ve ark.¹² Avrupa standart serisi ve 32 maddelik bir psoriasis serisi ile yaptıkları yama testinde, palmoplantar psoriasisli hastaların %21'inde, fleksural tutulumlu hastaların %24'ünde pozitiflik saptamışlar ve klinik tipler arasında fark olmadığını bildirmişlerdir.¹² Caca-Biljanovska ve ark. palmoplantar psoriasis hastaların %39'u, palmoplantar tutulumu olmayan psoriasis hastaların %12'sinde yama testini pozitif saptamışlar.⁷ Çalışmamızda saçlı deri tutulumu olan psoriasis hastalarının %23'ü, gövde tutulumu olan psoriasis hastalarının %20'si ve palmoplantar tutulumu olan hastaların %50'sinde yama testi pozitifliği tespit edildi.

Malhotra ve ark.⁹ psoriasis hastalarının ortalama hastalık sürelerini 6.0 ± 6.1 yıl olarak saptamışlardır.⁹ Bu çalışmada yama testi pozitif olan hastaların hastalık süreleri 7.3 ± 6.6 yıl, yama testi negatif olan hastaların hastalık süreleri 5.6 ± 6.0 yıldır. Hastalık süresi 5 yıldan uzun olanların yama testi pozitifliği %65, hastalık süreleri 5 yıldan kısa olan psoriasis hastalarında %34 olarak tespit edilmiştir. Tip 1 ve tip 2 psoriasis hastalarında yama testi pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).⁹ Çalışmamızda hastalık süresi 5 yıldan

uzun olan hastalarda yama testi pozitifliği %20, hastalık süreleri 5 yıldan kısa olanlarda ise %30 olarak saptandı. Yama testi negatif olan hastaların hastalık süreleri, yama testi pozitif olan hastalara göre daha uzundu. Tip 1 psoriazis hastaların %17'si ve tip 2 psoriazis hastaların %66'sında yama testi pozitifliği mevcuttu.

Uz ve ark.¹² yama testinde psoriazis hastalarının %33'ünde nikel allerjisi saptamıştır⁷. Fleming ve ark. psoriazis hastalarının %42'si ve Stinco ve ark. ise %35'inde nikel allerjisi tespit etmiştir¹². Malhotra ve ark.⁹ psoriazis hastalarında yapılan yama testi sonucunda %6'sında nikel, %2'sinde potasyum dikromat, %0.5'inde kobalt ve %1.5'inde p-fenilendiamin allerjisi tespit etmişlerdir.⁹ Çalışmamızda yama testinde saptadığımız nikel allerjisi oranı Malhotra ve ark.⁹ ile uyumlu iken kobalt, potasyum dikromat ve p-fenilendiamin oranları yüksekti.

Sonuç olarak çalışmamızda psoriazis hastalarında yama testi pozitifliğini kontak dermatitli hastalardan düşük, sağlıklı bireylerden yüksek gözlemledik. Tek tek allerjen bazında bakıldığında grup 1'de kobalt allerjeni dışında grup 3 ile aynı olduğu görülmektedir. Tip 2 psoriazis hastaları ile palmoplanter psoriazis hastalarında yama testi pozitifliği yüksekti. psoriazis hastalarında yama testinde p-fenilendiamin, potasyum dikromat, nikel ve kobalt pozitif tespit edilen allerjenlerdi. Kontakt dermatit psoriazisin provakasyonu ve devamında önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle uzun süreli hastalık öyküsü olan hastalar, palmoplanter ve fleksural psoriazis hastaları ile tedaviye dirençli hastalarda allerjenlerin tespiti ve uzaklaştırılmasında yama testi önem kazanmaktadır. Çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısının az olmasından dolayı sonuçların yorumlanmasında kısıtlılığa neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. Christophers E, Mrowietz U. Epidermis: Disorders cell kinetics and differentiation. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff

- K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: McGraw Hil Inc, 1999; 495-498.
2. Ergün T. Etiopathogenesis of psoriasis. *Turkderm* 2008; 42:18-22.
3. Huele F, Tohapary GJM, Bello CR, von Joost TH. Delayed type hypersensitivity to contact allergens in psoriasis. *Contact Dermatitis* 1998; 38:78-82.
4. Moss C, Friedmann PS, Shuster S. Impaired contact hypersensitivity in untreated psoriasis and the effects of photochemotherapy and dithranol/UVB. *Br J Dermatol* 1981;105:503-38.
5. Hensler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:982-6.
6. Stinco G, Frattasio A, de Francesco V, Bragadin G, Patrone P. Frequency of delayed-type hypersensitivity to contact allergens in psoriatic patients. *Contact Dermatitis* 1999; 40:323-4.
7. Caca-Biljanovska N, V'lkova-Laskoska M, Balabanova-Stefanova M, Grivceva-Panovska V. Frequency of delayed-type hypersensitivity to contact allergens in palmoplanter psoriasis. *Contributions, Sec Biol Med Sci* 2005;26:131-141.
8. Uz N, Aktan Ş, Ergin Ş, Şanlı B, Evliyaoğlu D. psoriazisli hastalarda kontakt duyarlılık. *Pamukkale Med J* 2008; 1:5-8.
9. Malhotra V, Kaur I, Saraswat A, Kumar B. Frequency of patch test positivity in patients with psoriasis. A prospective controlled study. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:432-5.
10. Barile M, Cozzani E, Anonide A, Usiglio D, Buttoni A., Guarrera M. Is contact allergy rare in psoriatics? *Contact Dermatitis* 1996; 35:113-4.
11. Pasic A, Lipozencic J, Kinsky A, Ben-Ghaziel M. Contact allergy in psoriatic patients with palmar and plantar lesions. *Acta Dermatol Venereol (Stockh) Suppl* 1989; 146:66-8.
12. Fleming CJ, Burden AD. Contact allergy in psoriasis. *Contact Dermatitis* 1997; 36:274-6.
13. Tunalı Ş, Acara, Sarıcaoğlu, Palaz, Tokgöz N. Kontakt Dermatitli 400 Hastada Yama Testi Sonuçları. *T Klin J Dermatol* 1995; 5:71-7.
14. Pigatto PD. Atopy and contact sensitization in psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl* 2000; 211:19-20.
15. Clark AR, Sherertz EF. The incidence of allergic contact dermatitis in patients with psoriasis vulgaris. *Am J Contact Dermatitis* 1998; 9:96-9.