

## Perianal Akrokordonların İnsülin Direnci ile İlişkisi

### The Relation of Perianal Acrochordons with Insulin Resistance

Mustafa Tahtacı<sup>1</sup>, Reyhan Ersoy<sup>1</sup>, Osman Ersoy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

#### Öz

**Amaç:** Akrokordonlar derinin sık rastlanılan benign tümörleridir. Anal bölgenin muayenesinde perianal akrokordonlar sıklıkla görülmektedir. Anormal lipid ve glukoz metabolizmasının akrokordon gelişiminde rol oynayabileceğini öne sürülmektedir. Perianal akrokordonların insülin direnci ile ilişkisi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı perianal akrokordon ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya perianal akrokordon saptanan 21 olgu ve yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) benzer 21 kontrolü dahil edildi. Olguların serum açlık glukoz, total kolesterol, düşük-dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek-dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve trigliserid (TG) düzeyleri ölçüldü. İnsülin direnci, homeostasis model insülin rezistans ölçüm modeli (HOMA-IR) metodu ile hesaplandı. HOMA-IR düzeyi 2,5 üzerinde olması insülin direnci olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Perianal akrokordon saptananlar ve kontrolleri arasında total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Perianal akrokordon hasta grubunda ortalama HOMA-IR anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,007$ ). İnsülin direnci olan hastaların oranı, perianal akrokordonlu hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,022$ ).

**Sonuç:** Akrokordonların insülin direnci ile yakın ilişkili olduğu belirtilmesine karşın literatürde anal akrokordonların değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Çalışma perianal akrokordonların insülin direnci ile ilişkisini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Anal muayene, akrokordon, insülin direnci

#### Abstract

**Objectives:** Acrochordons are common benign tumors of the skin. Perianal acrochordons are frequently observed in the examination of the anal region. Abnormal lipid and glucose metabolism are suggested to play a role in the development of acrochordons. The association of perianal acrochordons with insulin resistance is unknown. The aim of this study was to investigate the relationship between perianal skin tags and insulin resistance.

**Materials and Methods:** A total of 21 patients with perianal acrochordons and 21 age, gender and body mass index (BMI) matched controls were prospectively enrolled in the study. Serum glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and triglyceride (TG) were measured. Insulin resistance was evaluated by homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) method. HOMA-IR levels above 2.5 were considered as insulin resistance.

**Results:** There were no statistically significant differences between patients with perianal acrochordons and controls in terms of the glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and TG. Mean HOMA-IR was significantly higher in the patient group of perianal acrochordon ( $P=0.007$ ). The proportion of patients with insulin resistance was significantly higher in patients with perianal acrochordons than controls ( $p=0.022$ ).

**Conclusion:** Although acrochordons are closely related to insulin resistance, there are no studies evaluating perianal acrochordons in the literature. The results of this study showed that perianal acrochordons tags are associated with insulin resistance.

**Key words:** Anal examination, acrochordon, insulin resistance

#### Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Mustafa Tahtacı

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bilkent / Ankara / Türkiye

e-posta: drtahtaci@gmail.com

Geliş Tarihi: 27.06.2018

Kabul Tarihi: 12.09.2018

## Giriş

Akrokordonlar cilt katlantısı, molluscum pendulum, fibroepitelyal polip, papilloma veya skintag olarak isimlendirilen derinin yaygın olarak görülen benign tümörleridir. Genellikle cilt renginde ve saplı yumuşak karakterdedir. Sıklıkla boyun, koltuk altı ve fleksör yüzeylerde görülmektedir.<sup>1</sup> Perianal akrokordonlar benign anal bozuklukları olan hastaların üçte birinde görülen anal kitlelerdir.<sup>2</sup> Perianal akrokordonlar anal bölgenin inspeksiyonunda son derece yaygın görülmesine karşın klinik olarak önemsenmemektedir

Deri metabolik bozukluklardan hormon, adipokin ve sitokinler yoluyla etkilenen ana organlardan biridir.<sup>3</sup> Diyabet ile akrokordon arasındaki ilişki 1951 yılında Touraine yeni bir kalıtsal zincir olarak tanımlanmıştır.<sup>4</sup> Akrokordonlar genel olarak aşırı kilolu bireylerde daha sık görülmektedir.<sup>5</sup> Aşırı kilolu bireylerde akrokordon gelişiminde hiperinsülinemi ve leptin düzeyinde artışın rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Akrokordonların metabolik sendrom (MetS) gibi hiperinsülinemi ile giden durumlarla yakın ilişkili olduğu ve MetS erken tanısında rol oynayabileceği bildirilmektedir.<sup>6</sup> Akrokordon yerleştiği bölge ile klinik ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, özellikle kadın meme altındaki akrokordonların karbonhidrat metabolizma bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.<sup>7</sup>

Perianal akrokordonların MetS ve insülin direnci ile ilişkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada perianal akrokordonların metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## Materyal ve Metot

Çalışmaya Eğitim ve Araştırma hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine 2014 ve 2016 yılları arasında başvuran, anal bölge inspeksiyonunda akrokordon tespit edilen 21 olgu ve tespit edilmeyen yaş cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) benzer 21 kontrolü bu prospektif vaka-kontrollü çalışmaya dahil edildi. Akrokordon tespit edilen olgular grup 1 ve tespit edilmeyen olgular grup 2 olarak sınıflandırıldı. Dışlama kriterleri 18 yaş altında olma, glukoz metabolizmasını değiştirebilecek ilaç kullanımı, diyabet, cushing hastalığı gibi endokrin bozukluk öyküsü, perianal yerleşim dışı akrokordon bulunması, inflamatuvar bağırsak hastalığı, gebelik ve laktasyon olarak belirlendi. Çalışma için etik kurul onayı alındı.

Tüm olguların boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Bel çevresi bez mezura kullanılarak 12. kosta alt sınırı ile spina ischiadica major arasında kalan mesafenin tam ortasından paralel olarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (kilogram) boyun metre cinsinden karesinde bölünmesi ile elde edildi. Olgulardan bir gecelik açlığı takiben biyokimyasal inceleme için venöz kan örnekleri alındı. Açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve insülin düzeyleri değerlendirildi. Plasma insülin seviyeleri ADIVA Centaur insülin kit (Bayer AB, Gothenburg, Sweden) kullanılarak ölçüldü. İnsülin direnci değerlendirmesi için Homeostasis model assessment of insülin resistance (HOMA-IR) kullanıldı. HOMA-IR şu formüle göre değerlendirildi  $HOMA-IR = \frac{Açlık\ insülini\ (\mu U/L) \times Açlık\ kan\ glukozu\ (mg/dL)}{405}$ .<sup>8</sup> HOMA-IR indeksi  $\geq 2,5$  olması insülin direnci olarak kabul edildi. Metabolik sendrom tanısı modifiye National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) kriterlerine göre konuldu.<sup>9</sup> Buna göre izleyen kriterlerin en az üçünün bulunması ile MetS tanısı konuldu: hiperglisemi

(açlık kan şekeri  $\geq 100$  mg/dL), hipertrigliseridemi (trigliserid  $\geq 150$  mg/dL), düşük HDL kadınlar ve erkekler için sırasıyla ( $< 50$  mg/dL,  $< 40$  mg/dL), hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg) ve abdominal obezite kadın ve erkekler için sırasıyla (Bel çevresi  $\geq 88$  cm, Bel çevresi  $\geq 102$ ).

### İstatiksel analiz

Değişkenler sıklık, ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (25. Persantil-75. persantil) değerleri olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılım özelliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U veya t testi testleri kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlam düzeyi  $p < 0.05$  kabul edildi. İstatiksel analizler SPSS version 17.0 (SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı.

### Bulgular

Çalışmaya 21 anal akrokordonu olan (Grup 1) ve 21 kontrol (Grup 2) olmak üzere toplam 42 olgu dahil edildi. Olguların demografik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi. Grup 1 ve grup 2 olguların yaş ortalaması (ortanca (25. Persantil-75. persantil)) ve kadın olguların yüzdesi sırasıyla; 45(34-54), %66,7 ve 45(40-57), %57,1 olarak bulundu. Grupların yaş ortalaması ve cinsiyet oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla,  $p=0,385$  ve  $p=0,751$ ). Grupların ortalama VKİ ve bel çevresi arasında da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0,951$  ve  $p=0,163$ ). Her iki grupta ortalama açlık kan şekeri, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla,  $p=0,268$ ;  $p=0,572$ ;  $p=0,060$ ;  $p=0,152$ ). Gruplardaki hipertansiyonlu olguların oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,500$ ). Grup 1 ve Grup 2 olguların açlık insülin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,521$ ). Grup 1 ve grup 2 olguların ortalama HOMA-IR değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,007$ ). Grup 1'de insülin direnci olan olguların oranı grup 2'ye göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla, %52,4 ve %14,3  $p=0,02$ ). Gruplar 1 ve Grup 2'de MetS olan olguların oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, %35 ve %23,8  $p=0,66$ ) (Tablo 1).

### Tartışma

Meme altı akrokordonların karbonhidrat metabolizması ile yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Perianal akrokordonlar son derece sık görülmesine rağmen karbonhidrat metabolizması ile ilişkisi bilinmemektedir. Çalışma perianal akrokordonun insülin direnci ile yakın ilişkili olduğunu göstermektedir.

Akrokordonlar derinin yumuşak kıvamda, deriyle aynı renkte veya hafif pigmente görünümde genellikle sapsız fibröz asemptomatik lezyonlarıdır. Lezyonların ortalama çapı 2 mm civarında olsa da literatürde 12 cm büyüklüğünde giant akrokordonlarda bildirilmiştir.<sup>10</sup> Lezyonlar en sık aksillada görülmekle beraber göz kapakları, boyun, kasık ve gövde diğer sık görülen yerleşim yerleridir.<sup>11</sup> Perianal akrokordonlar genellikle sapsız olarak anüs girişinde bulunmaktadır. Rektal incelemede perianal akrokordonlar sık görülmesine karşın inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkisi dışında klinik önemi değerlendirilmemiştir.<sup>12</sup> Akrokordon insidansı kadın ve erkek cinsiyeti açısından farklılık göstermemekte yaş açısından ise daha çok orta yaş ve ileri yaşta görülmektedir.<sup>13</sup> Çalışmamızda cinsiyet dağılımı açısından kontrol grubuyla

anlamli farklılık saptanmadı. Literatürle uyumlu olarak olguların yaş ortalaması orta yaş grubundaydı.<sup>13</sup>

**Tablo 1.** Perianal akrokordonlu olgular ve kontrollerinin demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Perianal akrokordon (n=21)	Kontrol (n=21)	P
Kadın/Erkek	14/7	12/9	0,751
Yaş (yıl)	45(34-54)	45(40-57)	0,385
Bel çevresi(cm)	92,04±15,4	98,28±12,91	0,163
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,70(25,15-33,34)	28,08(26,49-30,11)	0,951
Glukoz (mg/dL)	89,14±12,61	85,47±8,06	0,268
LDL (mg/dL)	119,51±38,29	125,49±29,14	0,572
HDL (mg/L)	56,50±16,32	48,23±10,62	0,060
Trigliserid (mg/L)	85(64-110)	111(78-141)	0,152
İnsülin (µU/ L)	8,13(5,12-11,56)	8,18(4,57-9,86)	0,521
HOMA-IR	2,51(1,92-3,09)	1,58(1-2,23)	*0,007
Hipertansiyon (%)	4(19)	3(14,3)	0,500
İnsülin direnci (%)	11(52,4)	3(14,3)	*0,022
Metabolik sendrom (%)	7(33,3)	5(23,8)	0,733

Değerler n (%) ve dağılım özelliğine göre ortalama± standart sapma veya ortanca (25. persantil-75. persantil) olarak verilmiştir.

VKİ vücut kitle indeksi; HDL yüksek dansiteli lipoprotein; LDL düşük dansiteli lipoprotein; HOMA-IR Homeostasis Model Assessment -insülin resistance.

\*İstatiksel olarak anlamlıdır

Akrokordonlar ile VKİ arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda akrokordonun fazla kilolu veya obez olgularda daha fazla görüldüğü bildirilmektedir.<sup>13</sup> Çalışmamızda perianal akrokordon grubunda ortalama VKİ kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına karşın gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum insülin direnci ile akrokordon arasındaki ilişkinin net olarak belirlenebilmesi için kontrol grubundaki olguların VKİ açısından benzer olgulardan seçilmesine bağlandı. Akrokordonların diabetes mellitus, akromegali ve crohn hastalığı gibi durumlarla ilişkili olduğu öne sürülmektedir.<sup>14</sup> Çalışmadan dışlanma kriteri olarak glukoz metabolizmasını etkileyecek hastalıklar ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları belirlendiği için perianal akrokordon ve kontrol grubunda diabetes mellitus, akromegali ve crohn hastası bulunmamaktaydı. Akrokordonların hiperlipidemi ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar olmasına karşın lipid parametreleri ile ilgisinin olmadığını bildirildiği çalışmalarda bulunmaktadır.<sup>15</sup> Akrokordonların lipid parametreleri ile ilişkisi olmadığı fakat akrokordon sayısının fazlalığının lipid parametrelerini etkileyebileceği belirtilmektedir. Eshghi ve arkadaşları akrokordonu bulunanlarda HDL dahil tüm lipid parametrelerinin yüksek bulunabileceğini ve dislipidemi açısından bu hastaların araştırılması gerektiğini önermişlerdir.<sup>16</sup>

Çalışmamızda akrokordon grubunda lipid parametreleri düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürdeki çalışmalar ve yaptığımız çalışma, akrokordon hastalarında lipid parametrelerinin değerlendirildiği daha geniş hasta popülasyonunu dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Akrokordonların metabolik sendromun bir deri belirtici olarak kullanabileceği ve akrokordon saptanan hastalarda yaşam tarzı değişikliği yapılması gerektiği belirtilmektedir.<sup>17</sup> Çalışmamızda perianal akrokordonlu hastalarda MetS olan olgu sayısı kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum hasta grubuna benzer VKİ olan hastaların kontrol grubunda olmasından kaynaklanabilir. Benzer olarak MetS belirteçlerinden olan bel çevresi açısından da gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Akrokordon gelişiminde östrojen ve androjen reseptörlerinin keratinosit, fibroblastlar ve mast hücreleri üzerinde etkisi, mast hücrelerinin ezinofil aracılı fibrozis oluşturması, kronik irritasyon ve insülin direnci gibi faktörlerin rol oynayabileceği belirtilmektedir.<sup>18,19</sup> Akrokordonlar diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak insülin direnci ile kuvvetli ilişkili olduğu belirtilmektedir.<sup>20</sup> Boyun, aksilla ve özellikle kadın meme altındaki akrokordonların insülin direnci ile yakın ilişkili olduğu bildirilmektedir.<sup>7,17</sup> Perianal akrokordon ile insülin direncinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda perianal akrokordon grubunda insülin direnci saptanan olgu sayısı anlamlı yüksek bulundu. İnsülinin akrokordon oluşumundaki rolü üzerine patofizyolojisi halen tartışmalıdır. Hiperinsülinemi insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) artışı ve azalan insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) ile ilişkilendirilmektedir. IGF-1 keratinositlerdeki reseptörlere bağlanarak epidermal hiperplazi tetiklemektedir ve IGFBP-3'deki azalma ise normal olarak aktive edilen anti-proliferatif genlerin transkripsiyonunu azaltabilmektedir. Bu endokrin bozukluklar hücresel proliferasyonu değiştirirerek deride akrokordon gibi oluşumlara yol açtığı öne sürülmektedir.<sup>21</sup> Buna karşın ülkemizde yapılan çalışmada akrokordonlu hastalarda insülin direnci görülmesine karşın serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin akrokordon etyopatogenezinde rol oynamadığı bildirilmiştir.<sup>22</sup> Perianal akrokordonlu hastalarda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda sonuçlarımıza etki edecek çeşitli kısıtlamalar mevcuttur. Bunlardan ilki çalışmaya dahil edilen olgularda perianal akrokordonların yerleşim süresi bilinmemektedir. Dolayısıyla akrokordonların yerleşim süresi ile klinik etkisi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. İkinci olarak, bu pilot çalışmada katı dışlama kriterleri nedeniyle dahil edilen olgu sayısı yeterli değildir.

Sonuç olarak çalışmada perianal akrokordonlu hasta grubunda insülin direnci anlamlı yüksek saptandı. Perianal akrokordonlu hastaların insülin direnci açısından değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olabilir. Perianal akrokordonun uzun dönemde klinik etkisinin değerlendirildiği geniş ölçekli çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. Pariser RJ. Benign neoplasms of the skin. *Med Clin North Am* 1998;82:1285-307.
2. Spanos CP. Anal skin tags: removal made simple. *Colorectal Dis.* 2012;14(10):e747-8.
3. Uzuncakmak TK, Akdeniz N, Karadağ AS. Cutaneous manifestations of obesity and themetabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018;36:81-8.

4. Touraine A. A new hereditary chain; cutaneous fibromas, diabetes, obesity. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)* 1951;78:409-16.
5. García Hidalgo L. Dermatological complications of obesity. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:497-506.
6. Wali V, Wali VV. Assessment of Various Biochemical Parameters and BMI in Patients with Skin Tags. *J Clin Diagn Res* 2016;10:9-11.
7. Rasi A, Soltani-Arabshahi R, Shahbazi N. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism: a case-control study. *Int J Dermatol* 2007;46:1155-9.
8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
9. Grundy SM, Grundy SM, Cleeman JI et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
10. Abbasi F, Pourghasem G, Rezaei M. Giant skin tag. *J Surg Pak* 2011;16:183-4.
11. Banik R, Lubach D. Skin tags: localization and frequencies according to sex and age. *Dermatologica* 1987;174:180-3.
12. Bonheur JL, Braunstein J, Korelitz BI, Panagopoulos G. Anal skin tags in inflammatory bowel disease: new observations and a clinical review. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1236-9.
13. Jusuf NK, Putra IB, Kartayana J. The Correlation between Body Mass Index with the Occurrence of Skin Tag. *Open Access Maced J Med Sci* 2017;5:271-4.
14. Erdoğan BS, Aktan S, Rota S, Ergin S, Evliyaoğlu D. Cilt etiketleri ve aterosklerotik risk faktörleri. *J Dermatol* 2005;32:371-5.
15. Rasi A, Faghihi A, Rahmanzadeh Y, Hassannejad H. A comparison study of lipid profile levels between skin tags affected people and normal population in Tehran, Iran. *Adv Biomed Res* 2014;3:109.
16. Eshghi G, Alirezaei P, Ghalavand H, Khezrian L. Comparison of Serum Lipid Levels in Skin Tag Affected Patients with Healthy Individuals. *Avicenna J Clin Med* 2016;23:34-9 .
17. Shah R, Jindal A, Patel N. Acrochordons as a cutaneous sign of metabolic syndrome: a case-control study. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4:202-5.
18. Abdou AG, Maraee AH, Antar AG, Fareed S. Role of mast cells in skin tag development: an immunohistochemical study. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2014;36:222-30.
19. Bakry OA, Samaka RM, Shoeib MA, Maher A. Immunolocalization of androgen receptor and estrogen receptors in skin tags. *Ultrastruct Pathol* 2014;38:344-57.
20. Tamega Ade A, Aranha AM, Guiotoku MM, Miot LD, Miot HA. Association between skin tags and insulin resistance. *An Bras Dermatol* 2010;85:25-31.
21. Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003;136:95-112.
22. Harbutluoğlu MK, Karaman G, Şendur N et al. Molluskum pendulum ile karbonhidrat metabolizması bozukluğu arasındaki ilişkinin araştırılması. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 2011,45:188-92.