



Özgün Araştırma / Original Article

Hemodiyaliz Hastalarında Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Enver Yüksel ¹, Şafak Kaya ², Emrah Günay ¹

1 Diyarbakır Gaziyaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bölümü Diyarbakır, Türkiye

2 Diyarbakır Gaziyaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları Bölümü Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 11.01.2020; Revizyon: 17.07.2020; Kabul Tarihi: 21.07.2020

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hemodiyaliz hastalarında kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını (KİKDE) incelemektir.

Yöntemler: Çalışmamızda hastanemizde 1 Ocak 2013 ve 1 Nisan 2019 tarihleri arasında kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları gelişen hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 18 yaş üstü, kan ve kateter kültürlerinde aynı mikroorganizma üremesi saptanan hastalar alındı. 18 yaş altı, kan ve kateter kültürlerinde farklı mikroorganizma üremesi saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma kriterlerini karşılayan 65 hastadan 109 kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu vakası alındı.

Bulgular: Çalışmaya 109 kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları epizodu alındı. Kan kültürlerine bakıldığında 10'unda (%9,2) Klebsiella pneumoniae, 9'unda (%8,3) Escherichia coli, 23'ünde (%21,1) metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok (MRKNS), 1'isinde (%0,9) metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok (MSKNS), 15'inde (%13,8) metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA), 23'ünde (%21,1) metisiline duyarlı Staphylococcus aureus (MSSA), 5'inde (%4,6) Acinetobacter spp, 7'sinde (%6,4) Enterobacter spp., 5'inde (%4,6) Streptococcus spp., 6'sında (%5,5) Enterococcus faecalis, 2'sinde (%1,8) Stenotrophomonas maltophilia, 2'sinde (%1,82) Pseudomonas aeruginosa, ve 1'inde (%0,9) Morganellamorgani üremesi saptandı.

Sonuç: Hemodiyaliz hastalarında ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan KİKDE'nin tedavisi hayati önem arz etmektedir. Bu nedenle her hastane ve diyaliz merkezleri kendi etken dağılımlarını bilmelidir. Böylece kültür sonuçları çıkana kadar başlanacak olan ampirik tedavi seçiminde uluslararası kılavuzlara ek olarak merkez verileri de değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları, santral venöz kateter.

DOI: 10.5798/dicletip.800259

Correspondence / Yazışma Adresi: Enver Yüksel, Diyarbakır Gaziyaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bölümü Diyarbakır, Türkiye e-mail : ferhat_enver@hotmail.com

Evaluation Of Catheter-Related Bloodstream Infections In Hemodialysis Patients

Abstract

Objective: The purposes of this study was to investigate catheter-related bloodstream infections (CRBSI) in hemodialysis patients.

Methods: Our study was planned as a retrospective study. Patients who developed catheter-related bloodstream infections between January 2013 and april 2019 were included. The study included patients over the age of 18 who had the same microorganisms in their blood and catheter cultures. Patients who were under 18 years of age with different blood and blood cultures were excluded from the study. 109 episodes of catheter-related blood circulation infections were taken from 65 patients who met the study criteria.

Results: In total, we identified 109 episodes of catheter-related bloodstream infections. Ten of them caused by Klebsiella pneumoniae, 9 were caused by Escherichia coli, 24 were caused by Staphylococcus, including 23 by methicillin-resistant coagulase negative Staphylococcus and 1 by methicillin-sensitive coagulase negative Staphylococcus, 28 were caused by staphylococcus aureus, including 15 by methicillin resistance staphylococcus aureus and 23 methicillin sensitive Staphylococcus aureus, 5 them caused by Acinetobacter sp., 7 of them caused by Enterobacter sp., 5 of them caused by Streptococcus sp., 6 of them caused by Enterococcus faecalis, 2 of them caused by Stenotrophomonas maltophilia, 2 of them caused by Pseudomonas aeruginosa, and 1of them caused by Morganella morgani.

Conclusion: As a result, treatment of catheter-related bloodstream infections, which leads to serious morbidity and mortality in hemodialysis patients, is vital. For this reason, every hospital and dialysis centers should know their own distribution of agents. Thus, in addition to international guidelines, center data can be evaluated in the selection of empirical treatment to be initiated until culture results are obtained

Keywords: Hemodialysis, catheter-related bloodstream infections, central venous catheter.

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda son dönem böbrek yetmezliği tedavi seçeneklerinden biri hemodiyalizdir. Türk Nefroloji Derneği 2017 kayıt sistemine göre 77311 renal replasman tedavisi gören hastanın 58635'i hemodiyalize girmektedir¹. Arterio-venöz fistül (AVF) en çok tavsiye edilen vasküler giriş yoludur². Arterio-venöz fistül şansı olmayan veya acil hemodiyaliz tedavisi gereken hastalar tercihen santral venöz kateter (SVK) takılarak hemodiyalize alınmaktadır. Uygulama yeri olarak subklavian, juguler veya femoral venler seçilebilir^{3,4}. Tünelsiz SVK' lerin kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları (KİKDE) için daha riskli olduğu kabul edilmektedir. Bu enfeksiyonlar hastalarda mortalite artışıyla beraber endokardit ve artrit gibi diğer komplikasyonların da artmasına sebep olmaktadır⁵⁻⁷.

Santral venöz kateterlerin diğer damar erişim yollarına kıyasla avantajları olmasına rağmen en önemli dezavantajı KİKDE gelişimidir. Kan dolaşım enfeksiyonları yapılan bir çalışmada %12'lik sıklıkla tüm hastane enfeksiyonları içinde en sık karşılaşılan dördüncü (%12) enfeksiyon olarak bildirilmiştir⁸. Hastane kaynaklı kan dolaşım enfeksiyonlarının %85'inin SVK'ye bağlı olduğu bildirilmektedir^{4,6,9}.

Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında en sık görülen etkenler koagülaz negatif stafilokok (KNS), Staphylococcus aureus, Enterococ sp. ve Candida türleridir¹⁰. Gram-negatif basiller KİKDE'lerin %20-50'sini oluşturmaktadır¹¹⁻¹³. Yapılan çalışmalarda KİKDE'lerin çoğunun yeterli önlemler alındığında engellenebildiği gösterilmiştir¹⁴.

Üremik tablo, yetersiz beslenme, komorbid hastalıklar, kateterin süresi, kateter yeri, yetersiz kateter bakımı, kateterin acil olarak

takılması, femoral venin kullanılması, ve sağlık çalışanlarından kaynaklanan bulaş gibi bir çok faktör bu enfeksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir^{15,16}. Ayrıca enfeksiyon gelişimine katkıda bulunabilecek bir diğer durum da kateter yerleştirilirken asepsi kurallarına uyulmamasıdır. Bu nedenle kateter takılırken el hijyeni, cilt hazırlığı, maksimum steril bariyer önlemleri, uygun yerleştirme bölgesi seçimi gibi uluslararası önerilere kesinlikle uymak gerekir¹⁵⁻¹⁶.

YÖNTEMLER

Bu çalışma hastanemiz etik kurulunun 25/10/2019 tarihli ve 358 sayılı kararı alındıktan sonra retrospektif olarak planlandı. Çalışmamız 1 Ocak 2013-1 Nisan 2019 tarihleri arasında hastanemiz veri sistemi taranarak son 6 yılda hemodiyalize giren, kateter ve perifer kan kültürlerinde üreme saptanan hastalar alınmıştır. Çalışma için belirlenen verilerde eksiklik saptanan, kateter kültürlerinde ve kan kültürlerinde farklı mikroorganizma üremesi saptanan ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 75 hastaya ait 124 KİKDE epizodu alındı. Üç hastanın yaşının 18 yaşından küçük olması, 3 hastanın kan ve kültür örneklerindeki üremelerinde farklı mikroorganizmaların saptanması ve 2 hastada da kültür antibiyogramlarına ulaşamaması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya 67 hastaya ait 109 KİKDE epizodu alındı. Kateter örneklerinin ekimleri tekniklerine uygun olarak yapılmış olup kültürler için BACTEC 9120 (Becton Dickinson, ABD) sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri "Clinical and Laboratory Standards Institute" kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza 109 KİKDE epizodu alındı. Hastaların yaş ortalaması 58,6±21,8 (19-99), 44'ü (%65,7) kadın, 23'ü (%33,3) erkek idi. Bu hastaların 58'inde (%89,9) juguler kateter,

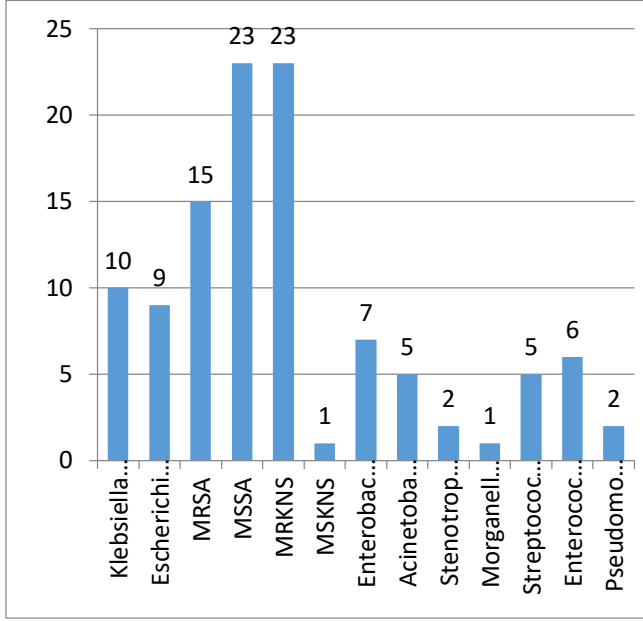
6'sında (%7,3) femoral kateter ve 3'ünde (%3,6) subklavian kateter mevcut idi. Hastaların komorbid durumlarına bakıldığında 27'si (%40) diyabetes mellitus, 44'ü (%65,6) hipertansiyon, 7'si (%10,4) koroner arter hastalığı, 5'i (%7,4) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 7'si (%10,4) serebrovasküler olay geçirmiş ve 1'i (%1,4) immunsupresif ilaçlar kullanıyordu.

Kan kültürü üremelerin incelendiğinde 10'unda (%9,2) *Klebsiella pneumoniae*, 9'unda (%8,3) *Escherichia coli*, 23'ünde (%21,1) MRKNS, 1'inde (%0,9) MSKNS, 15'inde (%13,8) metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), 23'ünde (%21,1) metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), 5'inde (%4,6) *Acinetobacter spp.*, 7'sinde (%6,4) *Enterobacter spp.*, 5'inde (%4,6) *Streptococcus spp.*, 6'sında (%5,5) *Enterococcus faecalis*, 2'sinde (%1,8) *Stenotrophomonas maltophilia*, 2'sinde (%1,82) *Pseudomonas aeruginosa*, ve 1'inde (%0,9) *Morganella morgani* üremesi saptandı (şekil:1). Hastaların kateter yerine göre üreyen mikroorganizmalar ise tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo I: Kateter yerine göre kültürde üreyen etkenler

Mikroorganizmalar	juguler	femoral	subklavian	total
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10			10
<i>Escherichia coli</i>	6	3		9
MRSA	14		1	15
MSSA	21	1	1	23
MRKNS	21	1	1	23
MSKNS	1			1
<i>Enterobacter sp.</i>	5	2		7
<i>Acinetobacter sp.</i>	5			5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2			2
<i>Streptococcus sp.</i>	5			5
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	1		6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2			2
<i>Morganella morgani</i>	1			1

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus Aureus*, MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus Aureus*, MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok, MSKNS: Metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok



MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus Aureus*, **MSSA:** Metisiline duyarlı *Staphylococcus Aureus*, **MRKNS:** Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok, **MSKNS:** Metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok

Şekil 1: Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında üreyen mikroorganizmalar

TARTIŞMA

Hemodiyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetmezliği hastalarının bağışıklık sistemleri, zayıf olduğu için enfeksiyona eğilimlidirler. Hastalar ya AVF yoluyla yada SVK takılarak hemodiyalize alınmalıdırlar. Santral venöz kateterler, sağlık bakımıyla ilişkili bakteriyemilerin en önemli nedenlerinden biri olup mortalite oranı %20-40 arasında değişmektedir¹⁷. Bu nedenle enfeksiyon oranları, etken mikroorganizmalar, olası risk faktörleri ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi ampirik tedavinin belirlenmesi ve mortalitenin azaltılması için önemlidir¹⁸.

Hemodiyalize giren hastalarda enfeksiyon açısından en güvenilir damar yolu AVF iken en riskli olan femoral kateterlerdir. Zhang ve arkadaşlarının, 1160 hastadan oluşan 17 yıllık verilerin incelendiği retrospektif bir çalışmada femoral ven yerleşimli kateterler, KİKDE için anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur¹⁹. Kidney Disease Improving Global Outcomes klavuzunun ilk sırada önerdiği SVK yeri juguler

kateterlerdir. Özellikle kalıcı juguler kateterler, diyalize giren hastalarda tromboz gibi komplikasyonlar açısından subklavian kateterlere göre daha güvenilir bulunmuştur²⁰. Bizim hastalarımızda femoral ve subklavian kateter kullanımı daha azdı. Hastanemizde 140 rutin hemodiyaliz hastasında yalnızca 1'i (%0,7) kalıcı femoral kateterle hemodiyalize alınmaktaydı. Bu yüzden femoral ve subklavian kateter ilişkili enfeksiyonlar değerlendirilememiştir.

Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarının risk faktörleri incelendiğinde hastaya ait faktörler katetere bağlı risk faktörlerinden daha önemlidir²¹. İmmünsüpresyon (malignite, nötropeni), uzun süreli total parenteral nütrisyon kullanımı, kronik böbrek yetmezliği ve diyabetes mellitus gibi komorbit durumlar KİKDE gelişimini kolaylaştırmaktadır²¹. Hastalarımızdan biri immünsüpresif tedavi kullanırken 27'si (%40) diyabetes mellitus hastası idi. SVK'lerin kalış süresi de enfeksiyon gelişimi açısından oldukça önemlidir. Hemodiyaliz hastalarında önerilen SVK'lerin en kısa süre çıkarılmasıdır.

Hastanelerde damar içi kateterler (DİK), hemodiyaliz tedavisinin yanı sıra hem medikal tedavide hemde nutrisyonel destek sağlamak için kullanılmaktadır²². Amerika Birleşik Devletlerinde Marschall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KİKDE olan 42 olgunun %57'sinde gram-pozitif bakteriler, %17'sinde gram-negatif bakteriler ve %14'ünden *Candida* türleri izole edilmiştir²³. Stafilokoklar (*Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus aureus*), DİK ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan etkenler olarak kabul edilse de *Enterococcus* ve *Candida* da sıklıkla karşımıza çıkmaktadır^{6,24}. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise KİKDE olarak değerlendirilen olgularda en sık *Acinetobacter* spp. saptanırken KNS ikinci sırayı almıştır¹⁸. Bizim çalışmamız spesifik bir hasta grubu olan hemodiyaliz hastaları ile sınırlı olup sadece

SVK'sı olan ve KİKDE saptanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızda KİKDE'de en çok saptanan mikroorganizma Staphylococcus aureus olup bunların 15'i (%39,4) MRSA idi. İkinci sıklıkta koagulaz negatif stafilocoklar yer almakta idi. KİKDE saptanan koagulaz negatif stafilocokların 23'ü (%95,8) metisiline rezistans idi.

KİKDE'lerde kateterin çıkarılıp çıkarılmaması konusunda farklı görüşler vardır²⁵⁻²⁸. Lorente ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çok merkezli prospektif çalışmada kateter enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda kateterin çıkarılmasının 30 günlük mortaliteyi azaltmadığı, bu nedenle her hastada önerilmediği bildirmektedir²⁶. Öte yandan Jensen ve arkadaşlarına göre ise KİKDE'de kateterin çıkarılmaması kötü prognoza sebep olur²⁷. Kateter çıkarılma kararı; etken mikroorganizmaya, tünel enfeksiyonun veya kateter giriş yeri enfeksiyonun olup olmamasına veya uygulanan tedaviye alınan yanıtı göre karar verilir²⁹. Tedavi süresi etkenin özelliğine, kateter çekilip çekilmemesine göre değişkenlik göstermektedir. KİKDE tanısı konulup tedavi kararı verildikten sonra sistemik antibiyotik başlanması esastır. Komplike olmayan hastalarda kateter çıkartıldıysa 5-7 gün, kateter çıkarılmadıysa 10-14 gün antibiyotik tedavisine devam edilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan KİKDE'nin tedavisi hayati önem arz etmektedir. Bu nedenle enfeksiyon oranları, etken mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları tedavinin etkinliği ve mortalitenin azaltılması açılarından önemlidir

Etik Kurul Kararı: Bu çalışma hastanemiz etik kurulunun 25/10/2019 tarihli ve 358 sayılı kararı alındıktan sonra retrospektif olarak planlandı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Türk Nefroloji Derneği 2017 yılı Türk böbrek kayıt sistemi raporu.
2. Miguel SS, Chow J. Vascular dialysis access flow measurement: early intervention through early detection. J Ren Care 2009; 35: 185-91.
3. Henderson DK, Mandell GL, Bennett JE, et al. Infections caused by percutaneous intravascular devices. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone 2005: 3347-62.
4. Ulusoy S. Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği, Damar İçi Kateter Enfeksiyonlarının Önlenmesi Çalışma Grubu. Damar içi kateter enfeksiyonlarının önlenmesi kullanım kılavuzu. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2005; 9 (Ek 1): E3-32.
5. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. J Am Soc Nephrol. 2013 [cited 2017 Jan 10]; 24: 465-73.
6. Brasil. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Criterios diagnosticos relacionados a asistencia de saude. Serie: Seguranca do Paciente e Qualidade em Servicos de Saude 2017.
7. D'Amato-Palumbo S, Kaplan AA, Fein RS, et al. Retrospective study of microorganisms associated with vascular access infections in hemodialysis patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol cited 2017 Jan 10; 115: 56-61.
8. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. JAMA 1995; 274: 639-44.

9. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *CID* 2002; 35: 1281-307.
10. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 309-17.
11. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 848-54.
12. See I, Freifel AG, Magill SS. Causative organisms and associated antimicrobial resistance in healthcare-associated, central line-associated bloodstream infections from oncology settings, 2009-2012. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 1203-9.
13. Aydın M, Kaşıkçıoğlu C, Nargiz Koşucu S, et al. Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Etkenleri ve Antibiyotik Direnç Oranları *KLİMİK Journal*, vol. 29 no.2, 2016.
14. Yılmaz G, Koksall I, Aydın K, et al. Risk factors of catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition catheterization. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31: 284-7.
15. Grothe C, Belasco AGS, Bittencourt ARC, et al. Incidencia de infeccao da corrente sanguineas pacientes submetidos a hemodialise por cateter venoso central. *Rev Latino-Am* 2010, vol.18, n.1, pp.73-80. ISSN 1518-8345.
16. Borges PRR, Bedendo J. Risk factors associated with temporary catheter-related infection in patients on dialysis treatment. *Texto Contexto Enferm* 2017 Jan 14; 24: 680-5.
17. Bouza E, Burillo A. Catheter related infections diagnosis and intravascular Treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2002; 8: 265-74.
18. Aktaş E, Sarı EN, Seremet Keskin A, et al. Damar içi kateter ile ilişkili enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül.* 2011; 45: 86-92.
19. Zhang M, Xu Y, Jiang Z, et al. Study on risk factor of central venous catheter infection in ICU: 1 160 patients report. 2017; 29: 1082-6.
20. Kdigo Clinical Practice Guideline For Chronic Kidney Disease 2012.
21. Gürsoy B, Gelecek S, Yorgancı K. Santral venöz kateter enfeksiyonları. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2006; 6: 196-203.
22. Safdar N, Mermel LA, Maki DG. The epidemiology of catheter-related infection in the critically ill, pp: 1-22. Part of the Perspectives on Critical Care Infectious Diseases book series (CCID, volume 8).
23. Marschall J. Catheter-associated bloodstream infections: looking outside of the ICU. *Am J Infect Control* 2008; 36: S172.e5-8.
24. Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections: lessons for new designs. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 256-64.
25. N.P. O'Grady and D. Pittet. Catheter-related infections in the critically ill kluwer academic publishers. new york, boston ... boston. ©2004 springer science + business media, inc. visit springer's ebookstore at.
26. Lorente L, Martín MM, Vidal P, et al. Working Group on Catheter Related Infection Suspicion Management of GTEIS/SEMICYUC. Should central venous catheter be systematically removed in patients with suspected catheter related infection? *Crit Care.* 2014; 18: 564.
27. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, et al. Treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 25-32.
28. Tomar S, Lodha R, Das B, et al. Risk factors for central line associated bloodstream infections. *Indian Pediatr.* 2016; 53: 790-92
29. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1-45.