

An investigation of the palmar distribution of sweat glands pores in women with hypertension in Khorasan province

Khosravi A(MSc)¹, Behnam Rassouli M(PhD)^{1*}, Mahdavi Shahri N(PhD)¹, Dadgar AA(MD)²,
Ejtehadī H(PhD)¹

1- Department of Biology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

2- Department of Heart of Imam Reza Hospital of Mashhad , Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received 18 March 2010 Accepted 14 Apr 2010

Abstract

Background: Essential hypertension which affects nearly one billion people worldwide is a multifactorial disorder influenced by genetic and environmental factors. In human, around week 14 of pregnancy, sweat gland appear along the apices of the epidermal ridges and once formed on the ridges, they are fixed there and never degenerate or move. This study, by comparing the palmar distribution of sweat gland pores in hypertensive and normotensive individuals, examines the relationship between the number of palmar sweat gland pores and hypertension.

Materials and Methods: In this fundamental study, by using a digital microscope, the number of palmar sweat gland pores was counted in a circle area (12.5-16.8 mm²) of certain anatomical regions (a, b, and c triradials and fingers) in 75 hypertensive and 55 normotensive individuals.

Results: The results showed that the mean count of sweat gland pores on fingers and b triradial in hypertensive individuals was significantly lower than that in normotensive individuals.

Conclusion: The findings of the present study indicate a significant relationship between the number of fingertip sweat glands pores and hypertension. Therefore, the examination of the palmar distribution of sweat gland pores in hypertensive individuals with a familial background of hypertension can be helpful in prognosis and early detection of this disorder.

Keywords: Dermatoglyphic, Hypertension, Sweat gland

*Corresponding author:

Address: Department of Biology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Email: behnam@um.ac.ir

بررسی تعداد منافذ غدد عرق دست زنان مبتلا به فشار خون بالا ساکن در خراسان

آمنه خسروی¹، دکتر مرتضی بهنام رسولی^{2*}، دکتر ناصر مهدوی شهری³، دکتر علی اصغر دادگر⁴، دکتر حمید اجتهادی⁵

- 1- دانشجوی کارشناس ارشد زیست شناسی، گروه زیست شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
- 2- استادی، دکترای فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
- 3- استادی، دکترای بافت شناسی، گروه زیست شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
- 4- استادی، فوق متخصص قلب و عروق، بخش قلب بیمارستان امام رضا (ع) مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- 5- استادی، دکترای زیست شناسی، گروه زیست شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت 88/12/27، تاریخ پذیرش 89/1/25

چکیده

زمینه و هدف: فشارخون بالا که حدود یک میلیارد نفر در دنیا به آن مبتلا هستند، یک بیماری چند فاکتوری است که هم عوامل ژنتیکی و هم عوامل محیطی در آن نقش دارند. در انسان در هفته چهاردهم دوران جنینی غدد عرق روی پوست شکل می گیرند و بعد از شکل گیری تا پایان عمر جایجا نمی شوند و از بین هم نمی روند. در این تحقیق برای اولین بار، منافذ کانال های غدد عرق دست افراد دچار فشار خون بالا شمارش و با مقایسه آن با افراد سالم به وجود یا عدم وجود رابطه بین تعداد این منافذ با بیماری فشارخون بالا پرداخته شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه بنیادی در 75 فرد دچار فشار خون بالا با میانگین سنی 60 سال و 55 فرد سالم با میانگین سنی 49 سال، با استفاده از یک میکروسکوپ دیجیتال تعداد منافذ غدد عرق در مواضع آناتومیکی یکسان و مشخص دست (نوک انگشتان و سه خطی های a,b,c,d) در دایره ای به مساحت 16/80-12/50 میلی متر مربع شمارش شد و نتایج حاصل با استفاده از آزمون تی تست و آنالیز واریانس یک طرفه مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها: نتایج حاصل نشان می دهند که میانگین تعداد منافذ غدد عرق در نوک انگشتان هر دو دست و موضع سه خطی b دست راست در افراد با فشار خون بالا به طور معنی داری کمتر از افراد سالم است.

نتیجه گیری: یافته های این تحقیق نشان می دهد که رابطه معنی داری بین تعداد منافذ غدد عرق در نوک انگشتان و فشار خون بالا وجود دارد. بنابراین در افراد با سابقه فامیلی ابتلا به فشارخون بالا، بررسی توزیع منافذ کانال های غدد عرق می تواند در پیش آگاهی و تشخیص اولیه بیماری کمک نماید.

واژگان کلیدی: الگوهای خطوط پوستی دست، غدد عرق، فشارخون بالا

*نویسنده مسئول: مشهد، دانشگاه فردوسی مشهد، گروه زیست شناسی

Email: behnam@um.ac.ir

مقدمه

غدد عرق ضمن دفع دمای اضافی بدن، مقداری مایع و مواد زائد نیز دفع می‌کنند. از آنجا که میزان فشارخون به حجم خون و در واقع به حجم آب بدن بستگی دارد، هدف از انجام این مطالعه بنیادی بررسی رابطه بین تعداد منافذ کانال‌های غدد عرق با بیماری فشارخون بالا بوده است. بدین منظور تعداد منافذ کانال‌های غدد عرق، در نوک انگشتان و محدوده سه خطی‌های a, b, c, d کف دست افراد با فشار خون بالا و افراد سالم شمارش و با یکدیگر مقایسه شده است.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش بنیادی 75 نفر از زنان دچار فشار خون بالا، تحت نظر پزشک با میانگین سنی 60 سال که به مدت طولانی دارای فشارخون بالا بوده و در زمینه ابتلا به این بیماری سابقه فامیلی داشتند، انتخاب و با جلب رضایت کامل ایشان از نوک انگشتان و مواضع سه خطی‌های a, b, c, d هر دو دست آنان عکس‌برداری شد. دلیل انتخاب بیماران زن این بود که در طی مرحله نمونه‌برداری تعداد بیماران مرد خیلی کم بود و از نظر آماری امکان استناد به آنها و یا مقایسه آنها با گروه زنان وجود نداشت و به همین دلیل نمونه‌های مربوط به بیماران مرد حذف شدند. طول مدت زمان ابتلای این افراد به بیماری بین 5 تا 35 سال بوده است.

پس از نمونه‌برداری از 36 بیمار و به منظور حصول اطمینان از آزمون‌های آماری مربوطه، با استفاده از فرمول زیر حداقل تعداد نمونه لازم برای مقایسه دو گروه سالم و بیمار محاسبه گردید (12).

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha/2} \cdot \delta}{E} \right]^2$$

با منظور نمودن درجه اطمینان 95 درصد تعداد نمونه مورد نیاز 34 به دست آمد. برای گروه کنترل (سالم) نیز محاسبه مشابه انجام شد و تعداد افراد سالم مورد نیاز 23 به دست آمد. در عین برای کاهش اثر سایر متغیرها و درجه

بیماری‌های قلبی - عروقی از جمله بزرگ‌ترین عوامل مرگ و میر در جهان امروز به شمار می‌آیند. یکی از بیماری‌های قلبی - عروقی، بیماری پرفشاری خون یا فشارخون بالا است که حدود یک میلیارد نفر در دنیا به آن مبتلا هستند (1).

اگرچه سن، یکی از فاکتورهای خطر فشارخون بالا است و با افزایش سن فشار خون نیز به طور فیزیولوژیک بالا می‌رود ولی در شرایط پاتولوژیک، فشارخون بالا یک بیماری چند فاکتوری است و بروز آن تحت تاثیر عوامل ژنتیکی و محیطی قرار دارد (2). در این رابطه 30 تا 50 درصد اشکال فشار خون به عوامل ژنتیکی و بقیه به عوامل محیطی مربوط می‌شوند (3). استرس و رژیم غذایی از جمله عوامل محیطی هستند که به طور معنی‌داری بر روی فشار خون اثر می‌گذارند (4، 5).

در انسان، ظهور و تکامل خطوط پوستی در دوران جنینی صورت می‌گیرد و الگوی خطوط پوستی تا پایان عمر تغییر نمی‌کند (6). منافذ کانال‌های غدد عرق نیز در هنگام تشکیل و تکامل پوست، در اولین مراحل رشد جنینی، و بر روی خطوط پوستی ظاهر می‌گردند (7). نتایج حاصل از تحقیقات به عمل آمده نشان داده‌اند که این منافذ پس از این که روی شیارهای پوستی ایجاد شدند در آن مکان تثبیت شده و پس از آن ناپدید و یا جابجا نمی‌شوند و به طور خود به خودی نیز به وجود نمی‌آیند (8).

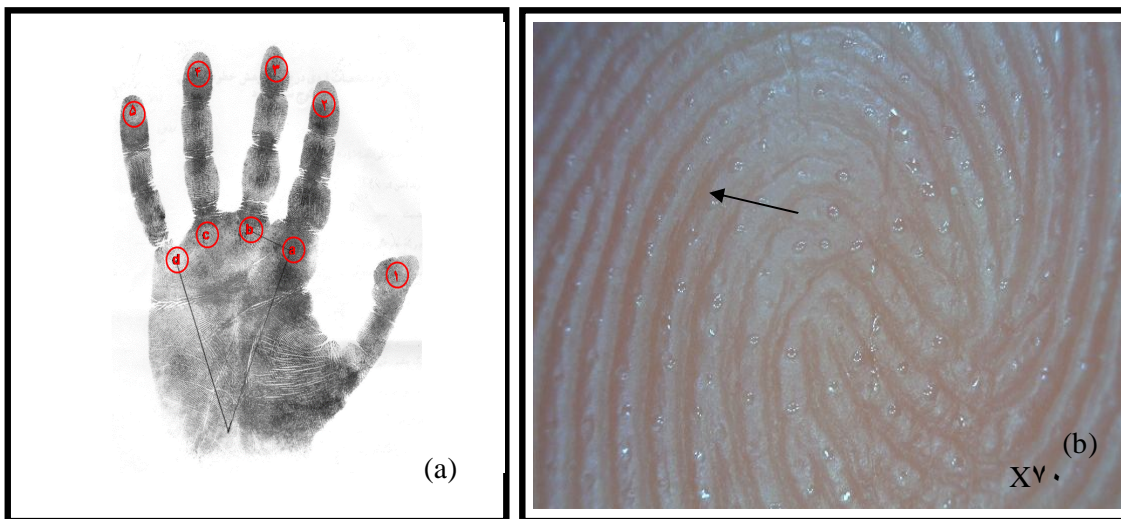
امروزه از خطوط پوستی علاوه بر تشخیص هویت، در تشخیص و پیش‌آگاهی بیماری‌ها نیز استفاده می‌شود. این موضوع به ویژه مورد توجه آنروپولوژیست‌ها و بیولوژیست‌ها، که در جستجوی یافتن ارتباط بین این خطوط و بیماری‌های مختلف هستند، می‌باشد. اگرچه تاکنون مطالعات متعددی درباره الگوهای خطوط پوستی در افراد با فشار خون بالا انجام شده است ولی در هیچ یک از آنها شمارش منافذ کانال‌های غدد عرق انجام نشده است (9-11).

در این پژوهش با بزرگنمایی 70 برابر از نوک انگشتان و سه خطی های a,b,c,d هر دو دست عکس برداری شد و بر روی آنها دایره ای به شعاع $2/3 - 2$ میلی متر (مساحت $12/50 - 16/80$ میلی متر مربع) طوری مشخص شد که مرکز دایره بر مرکز سه خطی های کف دست و الگوهای نوک انگشتان منطبق باشد (شکل 1). سپس تعداد منافذ کانال های غدد عرق در این مساحت شمرده شد. در بعضی از نمونه های متعلق به افراد مسن که به دلیل کهولت سن، منافذ غدد عرق در آنها واضح نبود با استفاده از نرم افزار فتوشاپ میزان کنتراست عکس ها افزایش و سپس شمارش انجام گردید. در شکل 1a پرینت کاملی از کف دست و موضعی که در این پژوهش مورد توجه بوده اند و در شکل b 1 منافذ غدد عرق در نوک انگشت سبابه نشان داده شده است.

اطمینان بیشتر از نتایج آزمون های آماری نمونه برداری ادامه یافت و در مجموع از 75 فرد دچار فشار خون بالا و 55 فرد سالم نمونه برداری شد.

لازم به ذکر است که افراد گروه کنترل نیز از زنان فارس ساکن در استان خراسان رضوی انتخاب شدند و این افراد سابقه فامیلی ابتلا به فشارخون بالا (حداقل در مورد والدین) نداشته و میانگین سنی آنان نیز 49 سال بود. بدین منظور در هنگام نمونه برداری از نژاد دو نسل قبل آنها سؤال می شد و افرادی در جمعیت آماری وارد شدند که پدر و پدربزرگ و مادر و مادربزرگ آنها از نژاد فارس بودند.

برای عکسبرداری از کف دست و نوک انگشتان از میکروسکوپ دیجیتال مدل دینو- لیت پالس آم-313 (ساخت کشور تایوان) که با اتصال به کامپیوتر و توسط نرم افزار مربوطه فعال می شد، استفاده شد. این میکروسکوپ قادر بود اشیاء را با بزرگنمایی 5 تا 230 برابر در صفحه مانیتور کامپیوتر نشان دهد و از آنها عکس و فیلم تهیه کند.



شکل 1. مواضع آناتومیکی مورد توجه در این پژوهش: نوک انگشتان و سه خطی های a,b,c,d کف دست (a) نمونه ای از عکس های گرفته شده از نوک انگشت (x70) (b) نوک فلش یکی از منافذ را نشان می دهد.

از آزمون تی تست مستقل و فاصله اطمینان استفاده گردید. همچنین برای بررسی وضعیت تقارن دست راست و چپ در دو گروه به طور جداگانه از آزمون تی تست وابسته برای

داده ها به نرم افزار صفحه گسترده اکسل وارد شد، سپس برای مقایسه میانگین تعداد منافذ غدد عرق در دو گروه سالم و بیمار در نرم افزار آماری مینی تب (Minitab)

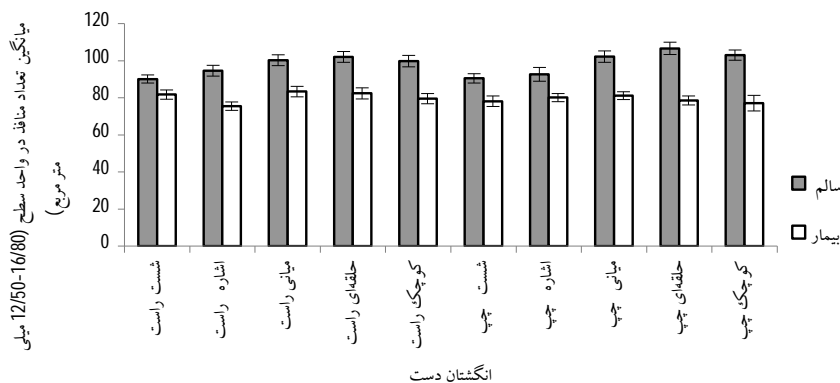
ندارد. بنابراین نوع الگوی نوک انگشت تاثیری بر تعداد منافذ عرق موجود در آن انگشت ندارد.

میانگین تعداد منافذ غدد عرق در نوک انگشتان مختلف دست‌های راست و چپ دو گروه سالم و بیمار در نمودار 1 نشان داده شده است. نتایج حاصل از آزمون تی جهت مقایسه تعداد منافذ در نوک انگشتان مختلف دست در افراد سالم و بیمار نشان می‌دهد که از نظر میانگین تعداد منافذ کانال‌های غدد عرق در نوک انگشتان دست بین افراد سالم و بیمار تفاوت معنی‌دار وجود دارد ($p < 0/05$). به عبارت دیگر میانگین تعداد منافذ در نوک انگشتان دست افراد بیمار به طور معنی‌داری از افراد سالم کمتر است (نمودار 1).

میانگین‌ها در نرم‌افزار اکسل استفاده شد و سرانجام به منظور بررسی معنی‌دار بودن تفاوت‌های تعداد منافذ کانال‌های غدد عرق توزیع شده در الگوهای مختلف نوک انگشتان (پیچی، کیسه‌ای و کمائی) از آنالیز واریانس یکطرفه (آنووا) استفاده گردید.

یافته‌ها

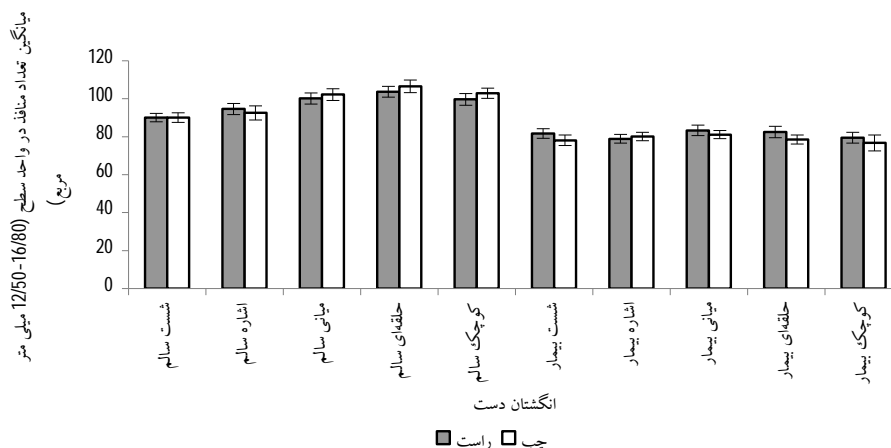
نتایج به دست آمده از آنالیز واریانس یکطرفه نشان می‌دهد که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری در تعداد منافذ کانال‌های غدد عرق در الگوهای مختلف خطوط پوستی نوک انگشتان (پیچی، کیسه‌ای و کمائی) وجود



نمودار 1. بررسی میانگین تعداد منافذ عرق در نوک انگشتان هر دو دست افراد سالم و بیمار. * تفاوت معنی‌دار در سطح 5 درصد ($p < 0/05$), ** تفاوت معنی‌دار در سطح 1 درصد ($p < 0/01$) و *** تفاوت معنی‌دار در سطح 0/1 درصد ($p < 0/001$)

نتایج حاصل از این آزمون نشان می‌دهد. که از نظر تعداد منافذ غدد عرق در نوک انگشتان، به جز انگشت اشاره راست و چپ گروه بیمار، که از نظر تعداد منافذ نامتقارن است، بقیه انگشتان دست افراد بیمار و کلیه انگشتان دست افراد سالم متقارن اند (نمودار 2).

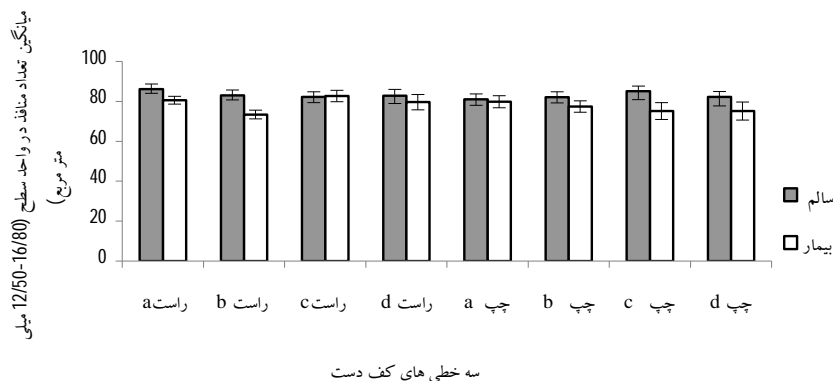
برای پی بردن به وضعیت تقارن بین دو دست از نظر تعداد منافذ غدد عرق، در هر دو گروه به طور جداگانه، از آزمون تی تست وابسته برای میانگین‌ها در نرم‌افزار آماری اکسل استفاده شد.



نمودار 2. بررسی وضعیت تقارن بین دو دست در هر دو گروه سالم و بیمار از نظر تعداد منافذ در نوک انگشتان « تفاوت معنی دار در سطح 5 درصد ($p < 0/05$).

کانال‌های غدد عرق سه‌خطی b دارای تفاوت معنی دار ($p < 0/05$) و سایر سه‌خطی‌ها فاقد تفاوت معنی دار است. میانگین تعداد منافذ عرق در سه‌خطی b دست راست افراد بیمار کمتر از افراد سالم است (نمودار 3).

میانگین تعداد منافذ غدد عرق در سه‌خطی‌های کف دست راست و چپ در دو گروه بیمار و سالم در نمودار 3 نشان داده شده است. نتایج حاصل از آزمون تی، جهت مقایسه تعداد منافذ در سه‌خطی‌های کف دست در افراد سالم و بیمار، نشان می‌دهد که از نظر تعداد منافذ



نمودار 3. بررسی میانگین منافذ کانال‌های غدد عرق در موضع سه‌خطی‌های a, b, c, d کف دست‌های راست و چپ دو گروه سالم و بیمار « تفاوت معنی دار در سطح 5 درصد ($P < 0.05$).

بحث

افزایش فشار خون اولیه و درمان آن با داروهای ضد فشار خون به طور آشکاری با تنظیم یونی سلولی در ارتباط است. دفع عرق یکی از راه‌های کاهش الکترولیت‌ها و کاهش فشار اسمزی خون و در نتیجه کاهش فشارخون است به طوری که اگر میزان دفع الکترولیت‌ها توسط عرق

در ارتباط با وجود و یا عدم وجود تقارن بین دو دست، نتایج به دست آمده از آزمون تی تست وابسته برای میانگین‌ها نشان داد که در تعداد منافذ غدد عرق در موضع سه‌خطی‌های a, b, c, d در دو دست افراد بیمار و افراد سالم تقارن وجود دارد.

پایین تر است (13، 19). با توجه به وضعیت افراد مبتلا به بیماری سیستمیک فیبروزیس می توان چنین استدلال کرد که اگرچه راه اصلی دفع نمک و تنظیم الکترولیتی محیط داخلی کلیه ها هستند ولی سهم غدد عرق در تنظیم الکترولیتی محیط داخلی بدن نیز غیر قابل اغماض است. از اینرو می توان چنین نتیجه گیری کرد که پایین بودن تعداد غدد عرق در افراد با فشار خون بالا موجب می شود تا میزان الکترولیت هایی که از طریق عرق باید دفع شوند، کاهش یافته و از اینرو باعث افزایش فشار اسمزی و در نهایت افزایش فشار خون می شود.

نتیجه گیری

ظهور الگوهای خطوط پوستی دست و غدد عرق در دوران جنینی و ثبات آنها در طول حیات و همچنین اهمیت سابقه فامیلی در ابتلای به فشارخون بالای اولیه حاکی از اهمیت زمینه های ژنتیکی در ظهور الگوهای خطوط پوستی دست و بیماری فشارخون بالا است. بر این اساس می توان این فرضیه را مطرح کرد که عوامل کنترل کننده فراوانی و نحوه توزیع غدد عرق در پوست و عوامل ژنتیکی فشارخون بالا احتمالاً به طریقی با هم در ارتباط اند.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه پایان نامه دانشجویی مقطع کارشناسی ارشد می باشد و نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد به دلیل تامین بخشی از اعتبار مالی مورد نیاز این مطالعه و همچنین از خانم ها فغانی و پورجواد به دلیل همکاری شان در تهیه نمونه ها و بیماران عزیزی که امکان نمونه برداری را فراهم نمودند، تشکر و قدر دانی می نمایند.

منابع

1. Mein CA, Caulfield MJ, Dobson RJ, Munroe PB. Genetics of essential hypertension. Hum Mol Genet. 2004 Apr;13 Spec No 1:R169-75.

افزایش یابد فشار خون کاهش می یابد و برعکس (13). در انسان الگوهای خطوط پوستی دست از قبیل اشکال مختلف خطوط پوستی و همچنین منافذ غدد عرق در دوران جنینی شکل می گیرند و پس از تولد ثابت مانده و تا پایان عمر تغییر نمی کنند (8). بنابراین از این الگوها می توان، در قالب شاخصه های معتبر در تست های غربالگری، بررسی های اپیدمیولوژیک، و یا پیش آگاهی ابتلا به بعضی از بیماری ها استفاده کرد.

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان می دهد در افرادی که دارای فشارخون بالای اولیه هستند، تعداد منافذ غدد عرق به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل کمتر است و از آنجا که هر غده عرق دارای یک کانال و یک منفذ در سطح پوست می باشد، بنابراین در افراد با فشار خون بالا تعداد غدد عرق کمتر از افراد سالم است.

مقایسه حجم عرق و ترکیب یونی آن (سدیم و پتاسیم) در افراد مبتلا به افزایش فشار خون اولیه و افراد سالم نشان می دهد که حجم عرق و ترکیبات یونی آن به طور عمده به سطح کلسیم آزاد سیتوپلاسم سلول های ترشح کننده عرق و همچنین انتقال سدیم و پتاسیم در مجاری بازجذبی غدد عرق وابسته است (14). علاوه بر این غلظت عرق در افراد با فشار خون بالا نسبت به افراد سالم کمتر است، به طوری که ارتباط معکوسی بین فشار خون و غلظت سدیم عرق وجود دارد (15).

به طور معمول بخش عمده عرق را آب و الکترولیت هایی نظیر سدیم، کلر و پتاسیم تشکیل می دهد (16). اما در شرایط خاص مانند کم آبی و یا در بعضی از بیماری ها مانند بیماری سیستمیک فیبروزیس (cystic fibrosis) ترکیب عرق دستخوش تغییر می شود (17، 18). در بیماری سیستمیک فیبروزیس که یک بیماری اتوزومال مغلوب است غلظت الکترولیت های عرق حدود 1/5 تا 2 برابر افراد سالم است و علاوه بر این که فشارخون این بیماران نسبت به افراد سالم به طور معنی داری پایین است، میزان افزایش فشارخون ناشی از بالا رفتن سن نیز در این بیماران نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری

2. Martinez-Aguayo A, Fardella C. Genetics of hypertensive syndrome. *Horm Res.* 2009; 71(5): 253-9.
3. Marteau JB, Zaiou M, Siest G, Visvikis-Siest S. Genetic determinants of blood pressure regulation. *J Hypertens.* 2005 Dec;23(12):2127-43.
4. Rastegar A. [Most important risk factors in heart diseases]. 1 ed. mashhad: sokhan gostar; 2007.
5. Matthews KA, Katholi CR, McCreath H, Whooley MA, Williams DR, Zhu S, et al. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. *Circulation.* 2004 Jul;110(1):74-8.
6. Kamali M, Farhood D. [Finger printing (Dermatoglyphics)]. tehran: rasa; 1987.
7. Babler WJ. Embryologic development of epidermal ridges and their configurations. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1991;27(2):95-112.
8. Locard E. Les pores et l'identification des criminels. *Biologica: Revue Scientifique de Medicine.* 1912;2:357-65.
9. Palyzová D, Kuklík M, Beránková M, Schaumann B. Dermatoglyphics in juvenile hypertension. *Anthropol Anz.* 1991 Dec; 49(4): 361-6.
10. Reed T. On the association between adult blood pressure and dermatoglyphics as prenatal markers of development. *J Hypertens.* 1995 Jun; 13(6): 595-601.
11. Stevenson CJ, West CR, Pharoah PO. Dermatoglyphic patterns, very low birth weight, and blood pressure in adolescence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 Jan;84(1):F18-22.
12. Freund R, Wilson W. *Statistical methods:* Academic Press; 1993.
13. Lieberman J, Rodbard S. Low blood pressure in young adults with cystic fibrosis: an effect of chronic salt loss in sweat? *Ann Intern Med.* 1975 Jun;82(6):806-8.
14. Aladjem M, Fine BP, Lasker N, Bogden JD, Gardner JP, Kemp F, et al. Effects of essential hypertension and antihypertensive medications on sweat formation. *J Hypertens.* 1992 Jan; 10(1): 69-76.
15. Quintero-Atencio J, Vásquez-León H, Pino-Quintero LM. Association of sweat sodium with arterial-blood pressure. *N Engl J Med.* 1966 Jun; 274(22): 1224-8.
16. Huang CT, Chen ML, Huang LL, Mao IF. Uric acid and urea in human sweat. *Chin J Physiol.* 2002 Sep; 45(3):109-15.
17. LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *J Pediatr.* 1996 Dec; 129(6):892-7.
18. Green A, Kirk J, Group GD. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem.* 2007 Jan; 44(Pt 1):25-34.
19. Super M, Irtiza-Ali A, Roberts SA, Schwarz M, Young M, Smith A, et al. Blood pressure and the cystic fibrosis gene: evidence for lower pressure rises with age in female carriers. *Hypertension.* 2004 Dec;44(6):878-83.