

بررسی وضعیت مصرف هورمونهای جایگزینی در زنان یائسه مراجعه کننده به درمانگاههای مراکز آموزشی درمانی دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۱۳۷۹-۱۳۸۰

چکیده

با توجه به اثر هورمون درمانی جایگزینی در پیشگیری از بسیاری از عوارض یائسگی نظیر بیماریهای قلب و عروق، استئوپوروز و آتروفی ژنیتال و عدم توجه کافی به این روش درمانی در کشور ما، در این بررسی مقطعی، فراوانی مصرف هورمونهای جایگزینی و عوامل مربوط به آن در ۸۶۰ خانم یائسه که به درمانگاههای مراکز آموزشی درمانی دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۸۰-۱۳۷۹ مراجعه کرده بودند بررسی گردید. نتایج به دست آمده نشان داد که فقط ۱۵٪ زنان تحت درمان هورمونی قرار گرفته بودند که این گروه دارای سن پایین تر و سطح تحصیلات بالاتری بودند ($P < 0/005$)، در سابقه آنها هیستریکتومی شایعتر (۲۱/۸٪ در مقابل ۷/۳٪) و میانگین مدت زمان درمان هورمونی $26 \pm 5/24$ ماه بود. در گروهی که در زمان بررسی، درمان هورمونی دریافت نمی کردند ۱۷/۲٪ سابقه مصرف درمان هورمونی را داشتند که شایعترین علت قطع مصرف داروها در آنها بروز عوارض بخصوص خونریزی واژینال (۷۴/۷٪) بوده است. در گروهی که هیچ گاه تحت درمان هورمونی نبوده اند شایعترین علت عدم مصرف، فقدان آشنایی با این روش درمانی بوده است (۴۲/۹٪). با توجه به نتایج فوق ارتقای سطح آگاهی و تغییر نگرش زنان و پزشکان از طریق گسترش آموزشهای بهداشتی توسط رسانه های عمومی و برگزاری سمینارهای تخصصی در ترویج هورمون درمانی جایگزینی از اهمیت زیادی برخوردار می باشد.

*دکتر لادن حقیقی I

دکتر مریم زادمحمدی II

کلیدواژه ها: ۱- هورمون درمانی جایگزینی ۲- یائسگی ۳- استئوپوروز

مقدمه

در ۱۰۰ سال قبل از میلاد طول عمر مورد انتظار افراد حدود ۲۵ سال بود. این رقم در سال ۱۹۰۰ میلادی به ۴۹ سال و در سال ۲۰۰۰ میلادی برای زنان و مردان به ترتیب به ۷۹/۷ و ۷۲/۹ سال رسید (۱). در حال حاضر حدود ۹۰٪ جمعیت به سن بالاتر از ۶۵ سال می رسند بنابراین توجه به سلامت جسمانی و روانی این گروه از اهمیت زیادی برخوردار می باشد و باید در رأس برنامه ریزیهای بهداشتی - درمانی قرار گیرد. یکی از اقدامات موجود برای

ارتقای بهداشت زنان سالمند استفاده از هورمونهای جایگزینی (Hormone Replacement Therapy=HRT) می باشد. نکته مهم این است که اگر چه در حال حاضر اثر محافظتی HRT در مقابل بیماریهای قلبی عروقی، آلزایمر، استئوپوروز و تغییرات آتروفیک سیستم اورژنیتال بطور کامل شناخته شده است اما براساس برخی مطالعات این روش درمانی ممکن است موجب افزایش سرطان پستان گردد.

این مقاله خلاصه ای است از پایان نامه دکتر مریم زادمحمدی جهت دریافت مدرک دکترای تخصصی زنان و زایمان به راهنمایی دکتر لادن حقیقی، سال ۱۳۸۰.

(I) استادیار بیماریهای زنان و زایمان، بیمارستان شهید اکبرآبادی، خیابان مولوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسئول).

(II) دستیار بیماریهای زنان و زایمان، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

خشکی واژن و دیسپارونی، تغییر وضعیت خواب، دردهای استخوانی ناشی از استئوپوروز) و مصرف هورمونهای جایگزینی (در صورت مثبت بودن، نوع، محل تجویز، طول مدت مصرف و عوارض دارو و در صورت منفی بودن علل عدم مصرف یا قطع دارو) جمع‌آوری گردید. افرادی HRT^+ در نظر گرفته می‌شدند که حداقل در ۶ ماه اخیر تحت درمان هورمونی بودند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمونهای X^2 (کای - دو)، t ، Spearman، Kendall انجام شد.

نتایج

در این بررسی ۱۲۹ نفر (HRT^+ ۷۳۱ نفر) و HRT^- ۸۰ نفر بودند.

میانگین سنی کل نمونه‌های مورد پژوهش $57/53 \pm 6/26$ سال و حداقل و حداکثر سن به ترتیب ۵۰ و ۸۰ سال بود. میانگین سنی زنان HRT^+ $56/5 \pm 0/88$ سال، حداقل و حداکثر سن به ترتیب ۵۰ و ۷۵ سال، میانگین سنی زنان HRT^- $58/99 \pm 0/48$ سال و حداقل و حداکثر سن به ترتیب ۵۰ و ۸۰ سال بود. براساس آزمون t میانگین سن افراد HRT^+ و HRT^- با هم تفاوت داشت ($P < 0/005$). میانگین سن یائسگی در کل زنان مورد بررسی $50/14 \pm 6/48$ سال، در گروه HRT^+ $49/99 \pm 0/62$ سال و در گروه HRT^- $50/39 \pm 0/24$ سال بود. براساس آزمون t میانگین سن یائسگی در ۲ گروه HRT^+ و HRT^- اختلاف معنی‌داری داشت ($P < 0/005$).

براساس آزمون Spearman و Kendall نیز بین سن افراد HRT^+ و همچنین سن یائسگی و HRT^- ارتباط معنی‌داری وجود داشت. در ۹۴ نمونه مورد پژوهش (۹۱٪) یائسگی به دنبال هیستریکتومی و خروج تخمدانها بوده است که از این گروه ۴۱ نفر (۴۳٪) HRT^+ بودند.

در گروهی که بطور طبیعی یائسه شده بودند ۸۸ نفر (۱۱/۵٪) HRT^+ بودند. براساس آزمون X^2 و Spearman و Kendall فراوانی مصرف هورمونهای جایگزینی در گروهی که به دنبال جراحی یائسه شده بودند

در سال ۱۹۹۲ طبق نظریه کالج پزشکان آمریکایی به زنان یائسه با سابقه هیستریکتومی یا افرادی که در ریسک بیماریهای کرونری قلب بودند HRT توصیه می‌شد اما در حال حاضر اعتقاد بر این است که تمام زنان یائسه بجز تعداد اندکی از آنها از HRT سود می‌برند.

با توجه به نکات فوق، تصمیم‌گیری در مورد استفاده از HRT چندان ساده نیست و تحت تأثیر خصوصیات فردی و باورهای زنان و پزشکان آنها قرار دارد. لذا در این تحقیق فراوانی مصرف هورمونهای جایگزینی و عوامل مربوط به آن در زنان یائسه‌ای که به درمانگاه مراکز آموزشی دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۸۰-۱۳۷۹ مراجعه کرده بودند بررسی شد تا براساس آن بتوان با برنامه‌ریزیهای دقیق بهداشتی گروه بیشتری از زنان یائسه را تحت پوشش این داروها قرار داد و بدین ترتیب موجب کاهش میزان مرگ و میر و ارتقای بهداشت و کیفیت زندگی آنها شده و در نهایت به بهبود وضع اقتصادی کشور کمک کرد.

روش بررسی

مطالعه حاضر که از نوع مشاهده‌ای - مقطعی بود با استفاده از پرسشنامه و با پرسش حضوری از زنان مراجعه کننده به ۴۸ درمانگاه از مراکز آموزشی دانشگاه علوم پزشکی ایران در طی سال ۸۰-۱۳۷۹ صورت گرفت. نمونه‌های مورد پژوهش افرادی با سن بیش از ۵۰ سال، دارای حداقل ۱ سال آمنوره و فاقد موارد منع مصرف هورمونهای جایگزینی بودند.

نمونه‌گیری به روش غیراحتمالی و از نوع مستمر sequential انجام شد و حجم نمونه با استفاده از فرمول $N = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$ ، $P = 0/28$ ، $Z = 1/96$ ، $d = 0/3$ حدود ۸۶۰ نفر برآورد گردید.

اطلاعات توسط پرسشنامه‌ای که شامل سن، سطح تحصیلات، سن یائسگی، علت یائسگی (به دنبال هیستریکتومی و خروج تخمدانها، طبیعی)، سابقه مصرف قرصهای ضدبارداری، وجود علائم یائسگی (گرفتگی،

با گروهی که بطور طبیعی یائسه شده بودند اختلاف معنی‌داری داشت ($P < 0/005$). این بدین معنی است که مصرف HRT با نوع یائسگی ارتباط دارد ($CC = 0/28$). از نقطه نظر سطح تحصیلات، از کل نمونه‌های مورد پژوهش ۲۲۸ نفر بی‌سواد بودند، ۳۵۰ نفر تحصیلات ابتدایی، ۲۱۲ نفر تحصیلات متوسطه تا دیپلم و ۷۰ نفر تحصیلات بالاتر از دیپلم داشتند. وضعیت تحصیلی نمونه‌های مورد پژوهش برحسب مصرف هورمونهای جایگزینی در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود. براساس آزمونهای X2 و Spearman و Kendall سطح تحصیلات با مصرف HRT رابطه دارد ($P < 0/005$). ۳۸۵ نفر ($44/8\%$) از افراد مورد پژوهش سابقه مصرف قرصهای ضدبارداری را در دوران باروری خود داشتند. مدت مصرف این قرصها $6/52 \pm 0/56$ سال با حداقل ۱ سال و حداکثر ۲۰ سال بوده است. $21/4\%$ از افراد این گروه HRT^+ بودند در حالی که فقط $9/5\%$ افرادی

که سابقه مصرف این قرصها را نداشتند HRT^+ بودند. براساس آزمون X2، مصرف قرصهای ضدبارداری در دوران باروری با مصرف هورمونهای جایگزینی در زمان یائسگی ارتباط دارد ($CC = 0/154$) ($P < 0/005$). ۵۹۱ نفر ($68/7\%$) از افراد مورد پژوهش علائم یائسگی را ذکر می‌کردند که از این گروه ۹۵ نفر ($16/1\%$) HRT^+ بودند. از گروه فاقد علائم یائسگی، ۳۴ نفر ($12/6\%$) HRT^+ بودند. براساس آزمونهای X2، Spearman و Kendall وجود علائم یائسگی با مصرف HRT ارتباطی ندارد. در گروه HRT^+ میانگین مدت مصرف هورمونها $26 \pm 5/24$ ماه و حداقل و حداکثر مدت مصرف به ترتیب ۲ و ۱۲۰ ماه بوده است. در $73/9\%$ موارد داروها بطور منظم مصرف می‌شد. در $34/2\%$ موارد فقط از استروژن، در $34/8\%$ موارد از استروژن همراه با پروژسترون و در 31% موارد از استروژن + پروژسترون + کلسیم استفاده شده بود.

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب سطح تحصیلات و مصرف هورمونهای جایگزینی

کل	HRT^-	HRT^+		
۲۲۸	۲۱۲	۱۵	تعداد	
100%	$93/4\%$	$6/6\%$	% در ارتباط با تحصیلات	بی‌سواد
$26/5\%$	$29/1\%$	$11/6\%$	% در ارتباط با HRT	
$26/5\%$	$24/8\%$	$1/7\%$	% در کل	
۳۵۰	۳۱۴	۳۶	تعداد	
100%	$89/7\%$	$10/3\%$	% در ارتباط با تحصیلات	ابتدائی
$40/7\%$	$43/0\%$	$27/9\%$	% در ارتباط با HRT	
$40/7\%$	$36/5\%$	$4/2\%$	% در کل	
۲۱۲	۱۵۸	۵۴	تعداد	
100%	$74/5\%$	$25/5\%$	% در ارتباط با تحصیلات	متوسطه
$24/7\%$	$21/6\%$	$41/9\%$	% در ارتباط با HRT	
$24/7\%$	$18/4\%$	$6/3\%$	% در کل	
۷۰	۴۶	۲۴	تعداد	
100%	$65/7\%$	$34/3\%$	% در ارتباط با تحصیلات	بالاتر از دیپلم
$8/1\%$	$6/3\%$	$18/6\%$	% در ارتباط با HRT	
$8/1\%$	$5/3\%$	$2/8\%$	% در کل	
۸۶۰	۷۳۱	۱۲۹	تعداد	
100%	85%	15%	% در ارتباط با تحصیلات	کل
100%	100%	100%	% در ارتباط با HRT	
100%	85%	15%	% در کل	

مشابه (۲) میانگین سنی $61/4 \pm 6/7$ سال و حداقل و حداکثر سن ۵۰ و ۷۵ سال بوده است این اختلاف می‌تواند نشان دهنده تفاوت‌های ژنتیکی و جغرافیایی باشد.

در این بررسی سن افراد با HRT ارتباط داشت و میانگین سنی گروه HRT^+ پایین‌تر از گروه HRT^- بود که این یافته با مقالات مشابه همخوانی دارد (۳ و ۴).

میانگین سنی یائسگی در گروه HRT^+ پایین‌تر از گروه HRT^- بوده است که بر اساس مطالعات مشابه (۴-۲) نیز افراد جوانتر و با سن یائسگی پایین‌تر تمایل بیشتری به مصرف HRT دارند. این یافته می‌تواند ناشی از گسترش آموزشهای بهداشتی و تغییر نگرش و افزایش آگاهی افراد باشد. ۱۵٪ کل نمونه‌های مورد پژوهش HRT^+ بودند در حالی که براساس مطالعات مشابه این رقم ۴۶٪ (۱) و ۳۷٪ (۲) بوده است بطوری که مشاهده می‌گردد، درصد زنان HRT^+ در این مطالعه پایین‌تر از مطالعات مشابه بود.

این مسئله می‌تواند ناشی از میزان بیشتر هیستروکتومی + خروج تخمدانها در مطالعات فوق یا سطوح پایین‌تر آموزش و آگاهی در امر هورمون درمانی در نمونه‌های مورد پژوهش باشد. ۴۳٪ افرادی که سابقه یائسگی ناشی از جراحی داشتند HRT^+ بودند در حالی که در مطالعات مشابه این رقم ۷۱٪ (۱) و ۵۸٪ (۲) بوده است که این مطلب یعنی پایین‌تر بودن درصد زنان HRT^+ لزوم توجه به امر آموزش و آشنایی افراد در سطح وسیعتر را ایجاب می‌کند. شروع HRT با علت یائسگی در ارتباط است بطوری که ۴۳٪ افرادی که یائسگی جراحی داشتند در مقابل ۱۱٪ افرادی که یائسگی طبیعی داشتند HRT^+ بودند. این نتیجه نیز با مطالعات مشابه همخوانی دارد (۱، ۲ و ۵). سطح تحصیلات با مصرف HRT ارتباط دارد در این مطالعه حدود ۶۰٪ افراد HRT^+ تحصیلات متوسطه یا بالاتر داشتند. در مطالعات مشابه نیز این ارتباط تأیید شده است (۲، ۳، ۶ و ۷). علت این ارتباط می‌تواند این مسئله باشد که خانمهای با تحصیلات بالاتر با احتمال زیادتری مطالب مربوط به HRT را مطالعه می‌کنند و در مورد مزایا و معایب HRT با پزشک خود بیشتر مشورت و بحث می‌کنند.

در ۸۲٪ موارد دارو یا داروها توسط متخصصان زنان تجویز شده بود. در ۳۱٪ موارد سابقه هیستروکتومی و خروج تخمدانها وجود داشت. دارو یا داروها در ۵۶٪ موارد در مطبهای خصوصی، در ۲۸٪ موارد در درمانگاههای دولتی و در سایر موارد در کلینیکهای خصوصی تجویز گردیده بود. در ۶۳٪ موارد دسترسی آسان به دارو وجود داشته است. در ۳۸٪ موارد نگرانی در مورد عوارض احتمالی دارو (سرطان سینه) وجود داشت. عوارض شایع دارویی به ترتیب عبارت بودند از: عوارض گوارشی (۳۱٪)، ماستالژی (۲۸٪)، خونریزی واژینال (۲۳٪).

در گروه HRT^- در ۷٪ موارد سابقه هیستروکتومی و خروج تخمدانها و در ۱۷٪ موارد سابقه HRT وجود داشت که بنا به دلایلی قطع شده بود و در سایر موارد سابقه مصرف HRT وجود نداشت.

در گروهی که هرگز تحت هورمون درمانی نبوده‌اند علل عدم مصرف به ترتیب شیوع عبارت بودند از: عدم آشنایی به این شیوه درمانی (۴۲٪)، اهمیت ندادن با وجود آشنایی (۲۵٪)، عدم تجویز پزشک (با وجود آشنایی و اهمیت دادن به مصرف) (۱۸٪) و ترس از بروز عوارض (۱۳٪).

علل قطع مصرف هورمون درمانی در گروه با مصرف قبلی HRT^+ عبارت بودند از: بروز عوارض (۳۰٪)، عدم تجویز مجدد دارو توسط پزشک (۲۶٪)، ترس از سرطان (۲۳٪)، مشکل بودن روش مصرف دارو (۱۲٪)، مشکل بودن تهیه داروها (۷٪). عوارضی که موجب قطع هورمون درمانی در گروه فوق شده بودند به ترتیب شیوع عبارت بودند از: خونریزی واژینال (۷۲٪)، مشکلات گوارشی (۱۸٪)، ماستالژی (۵٪).

بحث

بر اساس نتایج این بررسی میانگین سنی نمونه‌های مورد پژوهش $61/4 \pm 6/7$ سال و حداقل و حداکثر سن به ترتیب ۵۰ و ۸۰ سال بوده است در حالی که در مطالعات

پیشنهاد

با توجه به نتایج این بررسی به نظر می‌رسد که مهمترین اقدامی که بایستی در جهت رواج HRT صورت گیرد گسترش آموزشهای بهداشتی در جهت ارتقای سطح آگاهی و تغییر نگرش افراد جامعه و همچنین پزشکان است. برای سهولت دسترسی زنان یائسه به داروها نیز بایستی تدابیری در نظر گرفته شود.

منابع

- 1- Speroff L., Clinical Gynecologic endocrinology and infertility, 6th ed, USA, Lippincott Williams Wilkins/1999, PP: 644.
- 2- Keating NL., Cleary PD., Rissi AS., Use of Hormone Replacement therapy by postmenopausal women in the united states, Ann int Med, 1999 Apr, 130(7): 545-553.
- 3- Allen J., Knowledge of menopause and hormone replacement therapy use in Low-income urban women, J-Women-Health-Gend-based-med, 2000 Jan-Feb, 9(1): 57-64.
- 4- Chiechi LM., Post menopausal Users of long-term hormonal replacement therap: Social-cultural features, Clin-Exp-Obstet-Gynecol, 1999, 26(2): 88-90.
- 5- Stadberg E., Factors associated with climactic symptoms and the use of hormone replacement therapy, Acta-Obstet-Gynecol-Scand, 2000 Apr, 79(4): 286-92.
- 6- Ettinger B., The North American Menopause society 1998 menopause survey: part 11 counaeliney about hormone replacement therapy: association with socioeconomic status and access to medical care, Menopause, 2000 May-Jun, 7(3): 143-8.
- 7- Karakoc B., Erenus M., Complicance consideration with hormone replacement therapy, Meuopause, 1998 Summer, 5(2): 102-6.
- 8- Rabin DS., Why menopausal women do not want to take hormone replacement therapy, Meuopause, 1999 Spring, 6(1): 61-7.
- 9- Greendale GA., Carlson KI., Schhiff I., Estrogen and progestin therapy to prevent osteoporosis: attitudes and practices of general internists and Gynecologists, J Gen Intern Med, 1990, 5: 464-9.
- 10- Stafford RS., Saglam D., Causinon, Low rates of hormon replacement in vistis to united states primary care physicians, Am Jobstet Gynecol, 1997, 177: 381-7.

سابقه مصرف OCP با مصرف HRT رابطه داشت. یعنی افرادی که در طول دوران بارداری خود OCP مصرف می‌کردند تمایل بیشتری به HRT در دوران یائسگی داشتند که این یافته نیز با مطالعات مشابه همخوانی دارد (۵). وجود علائم یائسگی با مصرف هورمون‌های جایگزینی ارتباطی ندارد این نتیجه در برخی مطالعات تأیید (۲) و توسط بعضی از آنها (۷ و ۸) رد شده است.

این مسئله می‌تواند ناشی از تفاوت در سطح آگاهی و کیفیت آموزشهای بهداشتی باشد. میانگین مدت زمان استفاده از HRT حدود ۲ سال بوده است که این میزان در مقایسه با ارقام ذکر شده در مطالعات مشابه (۶/۶ سال) (۱) نشان دهنده آن است که HRT⁺ در جامعه مورد مطالعه ما سابقه طولانی نداشته و تلاش بیشتری برای رایج کردن آن لازم است. بیش از نیمی از افراد HRT⁺ داروها را از طریق مطبهای خصوصی دریافت کرده بودند که این یافته نمایانگر نیاز به تلاش بیشتر جهت رواج تجویز HRT از طریق مراکز دولتی است. در اغلب موارد (۸۲/۶٪) پزشک تجویز کننده دارو متخصص زنان بوده است این یافته توسط مطالعات مشابه دیگر نیز تأیید شده است (۹ و ۱۰). ۷۳/۹٪ زنان HRT⁺ دارو را بطور منظم مصرف می‌کردند این یافته نشان می‌دهد افرادی که نگرش مثبت به HRT دارند اغلب سعی در مصرف منظم آن دارند.

در گروهی که هرگز تحت HRT نبوده‌اند شایعترین علت عدم آشنایی، عدم اهمیت با وجود آشنایی، عدم تجویز پزشک و ترس از عوارض بوده است. در مطالعات مشابه نیز دلایل فوق از عمده‌ترین علل عدم مصرف بوده‌اند (۸).

در گروهی که قبلاً HRT⁺ بوده‌اند شایعترین علت قطع داروها، بروز عوارض، عدم تجویز مجدد دارو توسط پزشک و ترس از سرطان بوده است. در مقالات مشابه نیز بروز عوارض (به‌خصوص خونریزی واژینال) شایعترین علت قطع داروها معرفی شده است (۷).

براساس این مطالعه نیز شایعترین علت قطع هورمون درمانی خونریزی واژینال (۷۳/۷٪) بوده است.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN MENOPAUSAL WOMEN REFERED TO IRAN UNIVERSITY CLINICS DURING 2000-2001.

^I
***L. Haghighi, MD** ^{II}
M. Zadmohammadi, MD

ABSTRACT

Regarding to preventive effect of HRT in many menopausal complications such as cardiovascular disease, osteoporosis and genital atrophy, and insufficient consideration to HRT in our country, in this cross sectional study the prevalence rate of use of HRT and related factors was determined in 860 menopausal women referred to Iran university clinics during 1999-2000. Only 15% of these women use of HRT. Use was more common among those who were younger and had higher education or history of Hysterectomy and oophorectomy (31.8% vs 7.3%). The mean period of use was 26 ± 5.24 months. In that group who didn't use HRT during the study. 17.2% used HRT in the past and the most common reason for discontinuation was HRT side effects specially vaginal bleeding. In that group who never used HRT, the most common reason was lack of knowledge about HRT. With regard to these findings for extensive use of HRT, increasing knowledge of women and physicians and changing their attitude is important.

Key Words: 1) Hormon replacement therapy 2) Menopause 3) Osteoporosis

This article is the summary of the thesis of specialty in obstetrics and Gynecology of M.Zadmohammadi, MD under supervision of L.Haghighi, MD, 2001.

I) Assistant professor of obstetrics and Gynecology, Akbar Abadi Hospital, Molavi Ave, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (*Corresponding author).

II) Resident of obstetrics and Gynecology, Hazrat Rasool Akram Hospital, Niayesh st., Satarkhan Ave, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.