

**Autor(id):** Birgit Vatter

**Küsimus:** Kas suitsetavatel KOKi haigetel parandab suitsetamisest loobumine vs mitte ravitulemust?

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	suitsetamisest loobumist	tavajälgimist	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		


**Kopsufunktsiooni muutus FEV1 alusel (aktiivsed suitsetajad vs suitsetamisest loobujad) (järelkontroll: 5 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>1</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	Randomiseeritud kontrollitud uuringu (Lung Health Study, N=5887) tulemuste alusel on analüüsitud suitsetamisest loobumise mõju püsiobstruktsiooniga patsientide (FEV1/FVC < 0,7) kopsufunktsioonile vastavalt suitsetamisharjumustele uuringu lõpus (aktiivsed suitsetajad, N=2268, suitsetamisest loobujad, N=559). Leiti, et suitsetamisest loobunutel tõusis FEV1 esimese uuringuaasta jooksul 47ml (1,98% eeldatavast) võrra, aktiivsetel suitsetajatel FEV1 aga langes 49ml (0,74% eeldatavast) võrra. 1.-5. uuringuaasta jooksul langes nii suitsetamisest loobunute kui suitsetamist jätkanud patsientide kopsufunktsioon, kuid halvenemise kiirus oli suitsetamisest loobunute seas 31ml +/- 48ml aastas, suitsetamist jätkanud patsientide seas 62ml +/- 55ml aastas (p<0,001).	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	------------


**Kopsufunktsiooni langus suitsetamise jätkamisel sõltuvalt esialgsest FEV1 väärtusest (madalaim vs kõrgeim FEV1 baasväärtus) (järelkontroll: 5 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>1</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	Randomiseeritud kontrolluuringu (Lung Health Study, N=5887) tulemuste alusel on analüüsitud suitsetamisest loobumise mõju püsiobstruktsiooniga patsientide (FEV1/FVC < 0,7) kopsufunktsioonile vastavalt suitsetamisharjumustele uuringu lõpus (aktiivsed suitsetajad, N=2268, suitsetamisest loobujad, N=559), sõltuvalt esialgsest FEV1 väärtusest. Leiti, et suitsetamise jätkamise korral oli madalaima esialgse FEV1 väärtuse puhul FEV1 langus esimesel uuringuaastal kiirem (-49ml +/- 195ml, -0,9% +/- 5,7% eeldatavast), võrreldes kõrgeima kopsufunktsiooniga patsientidega (-29ml +/- 172ml, 0,03% +/- 4,91% eeldatavast), p=0,024. 1.-5. uuringuaastal leiti sarnane trend FEV1 protsentuaalsete väärtuste puhul - madalaima kopsufunktsiooniga patsientide seas oli FEV1 langus suitsetamise jätkamise korral -1,6% +/- 2,1% eeldatavast/aastas, kõrgeima kopsufunktsiooniga patsientide seas -1,0% +/- 1,6% eeldatavast/aastas (p<0,001). FEV1 absoluutarvude puhul statistiliselt olulist erinevust ei leitud (FEV1 langus -63ml +/- 56ml võrra aastas madalaima kopsufunktsiooniga patsientide seas, -61ml +/- 63ml võrra aastas kõrgeima kopsufunktsiooniga patsientide seas). Suitsetamisest loobumise puhul ei suutnud esialgne FEV1 väärtus kopsufunktsiooni edasist muutust prognoosida ei esimesel uuringuaastal (p>0,10) ega 1.-5. uuringuaasta jooksul (p=0,184).	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------


**Kopsufunktsiooni muutus FEV1 alusel suitsetamisest loobumise järel (vanemad vs nooremad patsiendid) (järelkontroll: 5 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>1</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	Randomiseeritud kontrolluuringu (Lung Health Study, N=5887) tulemuste alusel on analüüsitud suitsetamisest loobumise mõju kopsufunktsioonile vastavalt suitsetamisharjumustele uuringu lõpus (aktiivsed suitsetajad, N=2268, suitsetamisest loobujad, N=559), sõltuvalt patsiendi vanusest. Leiti, et noorimate suitsetamisest loobunud patsientide seas paranes FEV1 esimese uuringuaasta jooksul kiiremini (+70,4ml +/- 189ml, +2,53% +/- 5,07% eeldatavast), võrreldes vanimate patsientidega (+18ml +/- 190ml, +1,32% +/- 5,77% eeldatavast), p<0,02. Esimese uuringuaasta jooksul suitsetamist jätkanud patsientide seas FEV1 muutus vanusega seotud ei olnud. 1.-5. uuringuaastal suitsetamise jätkamise korral langes FEV1 vanimate patsientide seas kiiremini võrreldes noorimate patsientidega (p=0,002).	 KÕRGE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	------------


**Kopsufunktsiooni muutus FEV1 alusel suitsetamisest loobumise järel (intensiivsemad suitsetajad vs vähem suitsetanud patsiendid) (järelkontroll: 5 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>1</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	Randomiseeritud kontrollitud uuringu (Lung Health Study, N=5887) tulemuste alusel on analüüsitud suitsetamisest loobumise mõju kopsufunktsioonile vastavalt suitsetamisharjumustele uuringu lõpus (jätkuvad suitsetajad, N=2268, püsivalt suitsetamisest loobunud, N=559), sõltuvalt suitsetamise intensiivsusest uuringu alguses. Leiti, et esimese uuringuaasta jooksul suitsetamisest loobunute seas paranes FEV1 varasemalt intensiivsematel suitsetajatel rohkem (+96ml +/- 227ml, +3,33% +/- 6,22% eeldatavast), võrreldes varasemalt vähem suitsetanud patsientidega (+16ml +/- 148ml, +0,51% +/- 4,54% eeldatavast), p=0,001. Suitsetamist jätkanud patsientide seas langes FEV1 intensiivsematel suitsetajatel rohkem (-67 +/- 191ml, -1,23% +/- 5,15% eeldatavast), võrreldes vähem suitsetanud patsientidega (-39ml +/- 178ml, -0,54% +/- 5,49% eeldatavast), p=0,028. Suitsetamist jätkanud patsientide seas säilis sarnane trend 1.-5. uuringuaasta jooksul - intensiivsematel suitsetajatel alanes FEV1 kiiremini kui patsientidel, kes suitsetasid vähem (p=0,016).	 KÕRGE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	------------

**Kopsufunktsiooni muutus FEV1 alusel (suitsetamisest loobujad vs vahelduvad suitsetajad vs aktiivsed suitsetajad) (järelkontroll: 11 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>2</sup>	suur <sup>a</sup>	väike	väike	väike	puudub	Randomiseeritud kontrollitud uuringu (Lung Health Study, N=5887) jätku-uuringus (Lung Health Study III, N=4517) on uuritud suitsetamisest loobumise mõju püsiobstruktsiooniga patsientide (FEV1/FVC < 0,7) kopsufunktsioonile 11-aastase jälgimisperioodi järgselt. Leiti, et suitsetamisest loobunutel (N=722) langes FEV1 kuni 27ml/aastas (0,22% võrra eeldatavast), vahelduvatel suitsetajatel (N=2369) 48ml/aastas (0,91% eeldatavast), aktiivsetel suitsetajatel (N=1054) 60ml/aastas (1,3% eeldatavast).	 KESKMINE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	------------

**Suremus mis tahes põhjusel (tavaravi vs suitsetamisest loobumise interventsioon) (järelkontroll: 14,5 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>3</sup>	väike	väike	suur <sup>b</sup>	väike	puudub	Randomiseeritud kontrolluuringu (Lung Health Study, N=5887) püsiobstruktsiooniga patsiente (FEV1/FVC < 0,7) jälgiti suremuse osas 14,5 aasta vältel. Leiti, et tavaravi grupis oli mis tahes põhjusel surmasid oluliselt rohkem (10,38/1000 inimaasta kohta), võrreldes interventsioonigrupiga (8,83/1000 inimaasta kohta), HR 1,18 (95% CI 1,02...1,37), p=0,031.	 KESKMINE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--	---	------------

**Suremus mis tahes põhjusel (suitsetamisest loobujad vs vahelduvad suitsetajad vs aktiivsed suitsetajad) (järelkontroll: 14,5 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>3</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	Randomiseeritud kontrolluuringu (Lung Health Study, N=5887) patsiente jälgiti suremuse osas 14,5 aasta vältel. Leiti, et suitsetamisest loobunute seas oli suremus 6,04/1000 inimaasta kohta, vahelduvatel suitsetajatel 7,77/1000 inimaasta kohta ning aktiivsetel suitsetajatel 11,09/1000 inimaasta kohta (p<0,001).	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

**Suremus respiratoorsetel põhjustel, välja arvatud kopsuvähk (tavaravi vs suitsetamisest loobumise interventsioon) (järelkontroll: 14,5 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>3</sup>	väike	väike	suur <sup>b</sup>	väike	puudub	Randomiseeritud kontrolluuringu (Lung Health Study, N=5887) patsiente jälgiti suremuse osas 14,5 aasta vältel. Leiti, et suremus respiratoorsetel põhjustel (välja arvatud kopsuvähk) oli tavaravi grupis oluliselt suurem (1,08/1000 inimaasta kohta), võrreldes interventsioonigrupiga (0,56/1000 inimaasta kohta), p=0,01.	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	---	------------------	------------

**Suremus mis tahes põhjusel 35-44-aasta vanuste seas (tavaravi vs suitsetamisest loobumise interventsioon) (järelkontroll: 14,5 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>3</sup>	väike	väike	suur <sup>b</sup>	väike	puudub	Randomiseeritud kontrolluuringu (Lung Health Study, N=5887) patsiente jälgiti suremuse osas 14,5 aasta vältel, tehti alagrupi analüüsid vastavalt patsientide vanusele. Leiti, et noorima patsiendigrupi seas (35-44a) oli suremus tavaravi grupis oluliselt suurem, võrreldes interventsioonigrupiga - HR 1,88 (95% CI 1,28-2,77), p=0,001.	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--	------------------	------------

**Suremus mis tahes põhjusel (esialgne FEV1 75-83%; tavaravi vs suitsetamisest loobumise interventsioon) (järelkontroll: 14,5 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>3</sup>	väike	väike	suur <sup>b</sup>	väike	puudub	Randomiseeritud kontrolluuringu (Lung Health Study, N=5887) patsiente jälgiti suremuse osas 14,5 aasta vältel, tehti alagrupi analüüsid vastavalt patsientide esialgsele FEV1 väärtusele. Leiti, et FEV1 75-83% puhul oli suremus tavaravi grupis oluliselt suurem, võrreldes interventsioonigrupiga - HR 1,39 (95% CI 1,08-1,81) p=0,01.	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	---	------------------	------------

**Suremus (mis tahes põhjusel, suitsetamine ≥40 sigareti päevas; tavaravi vs suitsetamisest loobumise interventsioon) (järelkontroll: 14,5 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>3</sup>	väike	väike	suur <sup>b</sup>	väike	puudub	Randomiseeritud kontrolluuringu (Lung Health Study, N=5887) patsiente jälgiti suremuse osas 14,5 aasta vältel, tehti alagrupi analüüsid vastavalt päevas suitsetatud sigarettide arvule. Leiti, et kõige rohkem (≥40 sigareti päevas) suitsetanud patsientide seas oli suremus tavaravi grupis oluliselt suurem, võrreldes interventsioonigrupiga - HR 1,3 (95% CI 1,03-1,65), p=0,03.	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--	------------------	------------

**Vähemalt üks EMO külastus jälgimisperioodi jooksul respiratoorsetel põhjustel (aktiivsed suitsetajad vs endised suitsetajad) (järelkontroll: 3 aastat)**

1	jälgimisuuritud <sup>4</sup>	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	Retrospektiivses kohortuuritus (Josephs 2017, N=15040) oli uuritud KOKI haigete suitsetamise staatuse seost EMO külastustega. Leiti, et patsiente vähemalt ühe EMO külastusega jälgimisperioodi jooksul oli proportsionaalselt rohkem aktiivsete suitsetajate seas (N=631, 10.9%), võrreldes endiste suitsetajatega (N=799, 8.9%; p<0,001) ning endistel suitsetajatel oli EMO külastuste risk oluliselt madalam (HR 0.78, 95% CI 0.70-0.88; p<0.001).	⊕⊖⊖⊖ VÄGA MADAL	OLULINE
---	------------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--------------------	---------

**Vähemalt üks erakorraline hospitaliseerimine respiratoorsetel põhjustel jälgimisperioodi jooksul (aktiivsed suitsetajad vs endised suitsetajad) (järelkontroll: 3 aastat)**

1	jälgimisuuringud 4	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	Retrospektiivses kohortuuringus (Josephs 2017, N=15040) oli uuritud KOKi haigete suitsetamise staatuse seost respiratoorsetel põhjustel erakorraliste hospitaliseerimistega. Leiti, et patsiente vähemalt ühe erakorralise hospitaliseerimisega oli proportsionaalselt sama palju nii aktiivsete suitsetajate (N=1018, 17,6%) ja endiste suitsetajate (N=1603, 17,9%) hulgas (p=0,601), kuid pärast segavatele teguritele kohandamist leiti siiski vähenenud risk endistel suitsetajatel (HR 0.82, 95% CI 0.74-0.89; p<0.001).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---	-----------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

**KOK-i ägenemise risk jälgimisperioodi jooksul varasema KOK-i diagnoosiga patsientidel (endised suitsetajad vs aktiivsed suitsetajad) (järelkontroll: keskmine 3,87 aastat)**

1	jälgimisuuringud 5	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike	puudub	1038/4292 (24.2%)	603/2817 (21.4%)	<b>riskitiheduste suhe (HR) 0.84</b> (0.75 kuni 0.95)	<b>31 vähem / 1,000</b> ( 49 vähem kuni 10 vähem)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---	-----------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	----------------------	---------------------	---	--	--------------------	------------

**KOK-i ägenemise risk jälgimisperioodi jooksul varasema KOK-i diagnoosiga patsientidel (endised suitsetajad vs aktiivsed suitsetajad; sõltuvus sellest, kui kaua aega tagasi suitsetamisest loobuti) (järelkontroll: keskmine 3,87 aastat)**

1	jälgimisuuringud 5	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike	annuse ravivastuse gradient	Ühes kohortuuringus (Au 2009, N=23971) oli uuritud suitsetamisest loobumise mõju KOK-i ägenemistele. Varasemalt teadaoleva KOK-i diagnoosiga patsiente oli 7109. Leiti, et mida kauem on patsient olnud suitsetamisest loobunud, seda väiksem on risk KOK-i ägenemise tekkeks (annuse-vastuse gradient). Loobutud <1 aasta tagasi - HR 1.07, 95% CI 0.87-1.30. Loobutud 1-5 aastat tagasi - HR 0.94, 95% CI 0.80-1.11. Loobutud 6-10 aastat tagasi - HR 0.92, 95% CI 0.76-1.11. Loobutud ≥10 aastat tagasi - HR 0.72, 95% CI 0.63-0.83. Lineaarne trend oli statistiliselt oluline (p<0.001).	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
---	-----------------------	-------------------	-------	-------	-------	-----------------------------------	---	---------------	------------

**Elukvaliteet suitsetamisest loobumise järel hinnatuna CCQ (Clinical COPD Questionnaire) alusel (järelkontroll: 2 kuud)**

1	jälgimisuuringud 6	suur <sup>e</sup>	väike	väike	suur <sup>f</sup>	puudub	Ühes uuringus (Papadopoulos 2011) uuriti suitsetamisest loobumise mõju elukvaliteedile CCQ alusel 26 varasemalt suitsetanud KOK-i patsiendil. Leiti, et 2 kuud pärast suitsetamisest loobumist oli oluliselt paranenud nii CCQ üldskoor (keskmine enne loobumist 1,08 +/- 0,82, keskmine pärast loobumist 0,72 +/- 0,69; p<0,001) kui ka järgnevaid probleeme puudutavate küsimuste skoorid - düspnoe füüsilise koormuse ajal (keskmine enne loobumist 0,88 +/- 1,10, keskmine pärast loobumist 0,50 +/- 0,86; p=0,008), köha (keskmine enne loobumist 1,65 +/- 1,44, keskmine pärast loobumist 1,00 +/- 1,23; p=0,002), rögaeritus (keskmine enne loobumist 1,38 +/- 1,09, keskmine pärast loobumist 0,92 +/- 0,89; p=0,008), kodused tegevused (keskmine enne loobumist 0,61 +/- 1,09, keskmine pärast loobumist 0,38 +/- 0,94; p=0,034). Suitsetamise lõpetamise järgselt vähenes ka mure viirushaigusesse haigestumise ja hingamisraskuse tekke pärast (keskmine enne loobumist 0,88 +/- 1,21, keskmine pärast loobumist 0,30 +/- 0,73; p=0,005) ja muremõtete sagedus hingamisprobleemide tõttu (keskmine enne loobumist 0,65 +/- 1,01, keskmine pärast loobumist 0,34 +/- 0,79; p=0,011).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---	-----------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

**Elukvaliteet hinnatuna SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) üldskoori alusel (suitsetamisest loobumise programmis osalemine vs tavaravi) (järelkontroll: keskmine 12 kuud)**

10	randomiseeritud uuringud <sup>7,9</sup>	suur <sup>h</sup>	väike	suur <sup>i</sup>	väike	puudub	Süstemaatilises ülevaates (Lenferink 2017) oli alagrupi analüüsina hinnatud KOK-i patsientide elukvaliteeti, sõltuvalt suitsetamisest loobumise programmi rakendamisest (eneseabi interventsiooni koosseisus), hinnatuna SGRQ üldskoori alusel. Leiti, et suitsetamisest loobumise programmi rakendamisel oli SGRQ üldskoori paranemine suurem (MD -4,98, 95% CI -7,17...-2,78), võrreldes suitsetamisest loobumise programmi mitte-rakendamisega (MD -1,33, 95% CI -2,94...0,27), p=0,01. Suitsetamisest loobunute hulka ei olnud kõigis analüüsitud uuringutes täpsustatud.	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
----	---	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	---	---------------	------------

**CI:** usaldusintervall; **HR:** ohumäär

#### Selgitused

- Esinevad olulised erinevused jätku-uuringuga nõus olnud ja mitte nõus olnud patsientide vahel (mitte nõus olnud patsiendid olid nooremad, aktiivsemad suitsetajad, kehvema soostumusega osaleda esialgses LHS uuringus, nende FEV1 langus LHS I ajal oli kiirem võrreldes uuringus osalejatega).
- Oli hinnatud suitsetamisest loobumise interventsiooni (+ ipratroopium või platseebo-inhalaator) võrreldes tavajälgimisega, mitte suitsetamisest loobumist suitsetamise jätkamisega.
- Võimalik on selektiivne survival bias, mistõttu võidi ülehinnata suitsetamise staatuse ja tulemusnäitajate suhet. Aktiivsed suitsetajad kohordis võivad olla lihtsalt tervemad inimesed kui need, kes enne uuringu algust surid.
- Ei olnud andmeid võimalike visiitide (sh ägenemiste) kohta muudes keskustes. Suitsetamise staatust kontrolliti küsimustiku abil, mitte objektiivsete mõõtmistega. Spiromeetrilisi andmeid üldse ei kogutudki (patsiendi käest saadi KOK-i diagnoosi kohta infot küsimustiku teel).
- Ei selgitata, mille alusel patsiendid alagruppi kaasati.
- Väga väike valim.
- Khdour 2009, Rice 2010, Hernandez 2015, Gallefoss 1999, Bourbeau 2003, Monninkhof 2003, Garcia-Aymerich 2007, Ninot 2011, Bucknall 2012, Fan 2012
- Ühes uuringus (Rice 2010) jäi ebaselgeks randomiseerimise süsteem. Kolmes uuringus (Bucknall 2012, Gallofoss 1999, Khmour 2009) jäi pimendamine tulemuste hindajate osas ebaselgeks. Kahes uuringus (Bucknall 2012, Garcia-Aymerich 2007) ei olnud kõiki tulemusi avaldatud. Kolmes uuringus (Fan 2012, Hernandez 2015, Rice 2010) ei saanud olla kindel, et kõik tulemused on avaldatud. Uuringus Bucknall 2012 olid tulemused valikuliselt raporteeritud. Veel 6 uuringus (Bourbeau 2003, Garcia-Aymerich 2007, Hernandez 2015, Khmour 2009, Monninkhof 2003, Ninot 2011) ei saanud tulemuste valikulist raporteerimist välistada.
- Uuriti suitsetamisest loobumise programmi mõju elukvaliteedile, mitte otseselt suitsetamisest loobumise mõju elukvaliteedile.

#### Viited

- al., Scanlon,PD,et. Smoking Cessation and Lung Function in Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med; 2000.
- al., Anthonisen,et. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. Am J Respir Crit Care Med; 2002.
- al., Anthonisen,et. The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-Year Mortality. Annals of Internal Medicine; 2005.
- Josephs L, et al.. Improved outcomes in ex-smokers with COPD: a UK primary care observational cohort study. Eur Respir J; 2017.
- Au DH, et al.. The Effects of Smoking Cessation on the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. J Gen Intern Med; 2009.
- al., Papadopoulos,et. Smoking cessation can improve quality of life among COPD patients: Validation of the clinical COPD questionnaire into Greek. BMC Pulmonary Medicine; 2011.
- Lenferink A, et al.. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2017.