

تأثیر دهانشویه کلرگزیدین بر بروز استئیت آلئولار به دنبال خارج نمودن دندان : یک کار آزمایی بالینی

کامران نصرتی*#، علی اکبر مقدم نیا**، محبوبه خراشادی زاده***، گل ناز پرنده****

* استادیار گروه جراحی فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

** استادیار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

*** استادیار گروه بیماری‌های دهان و تشخیص، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

**** دانشجوی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

تاریخ ارائه مقاله: ۹۲/۳/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۹۲/۶/۲۴

Chlorhexidine Mouth Rinse Effectiveness on Incidence of Alveolar Osteitis Following Tooth Extraction: A Clinical Trial

Kamran Nosrati*#, Ali Akbar Moghadamnia**, Mahboobeh khorashadizadeh***,
Golenaz Parandeh****

* Assistant Professor, Dept of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

** Professor, Dept of Pharmacology, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

*** Assistant Professor, Dept of Oral & Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

**** Student of Dentistry, School of Dentistry, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

Received: 2 June 2013; Accepted: 15 September 2013

Introduction: Alveolar osteitis (dry socket) is the most common complication following permanent tooth extraction. The cause of alveolar osteitis has not yet to be firmly defined. However, clot fibrinolysis as a result of bacterial invasion is likely a major etiologic factor. Considering the effect of oral irrigation on reducing bacterial contamination and the impact of antiseptics on the count of bacteria, therefore; we intended to assess the effect of chlorhexidine mouth rinse and normal saline separately on the incidence of alveolar osteitis following tooth extraction.

Materials & Methods: This randomized single-blind clinical trial was conducted among 300 patients who referred to oral and maxillofacial surgery department of Babol school of Dentistry for their permanent tooth extraction. Patients' ages ranged from 15 to 45 years with the average age 34.7 ± 8.4 years. Patients were randomly assigned into two groups. Patients in the first group were given 15ml of chlorhexidine mouth rinse to rinse their mouth for 30 seconds, 15 minutes prior to extraction. They were instructed to rinse twice daily from the following day with 15 ml of chlorhexidine mouth rinse for 30 seconds for one week after extraction. In the second group the whole procedure was done with normal saline. After extraction, patients were instructed to return to oral and maxillofacial surgery department in one week or sooner, if bothersome pain was present and increased. At this time the extraction sites were evaluated for abnormal healing, presence of necrotic tissue, exposed bone, and absence of clot.

Results: The results of this survey indicated that normal saline group and chlorhexidine group were not statistically different in the incidence of alveolar osteitis.

Conclusions: It seems that the use of chlorhexidine mouth rinse has no significant effect on the reduction of alveolar osteitis and the use of normal saline mouth rinse is adequate.

Key words: Alveolar osteitis, chlorhexidine, dental extraction.

Corresponding Author: knosraty@yahoo.com

J Mash Dent Sch 2014; 37(4): 329-34.

چکیده

مقدمه: استئیت آلونولار یا حفره خشک (Dry socket) شایع‌ترین عارضه پس از خارج ساختن دندان‌های دائمی می‌باشد. علت ایجاد استئیت آلونولار هنوز به طور قطعی مشخص نشده است. با این وجود، فیبرینولیز لخته خون در اثر تهاجم باکتریال به عنوان یک فاکتور اتیولوژیک مهم مطرح می‌باشد. از آنجایی که شستشوی حفره دهان در کاهش آلودگی باکتریایی مؤثر است و با توجه به نقشی که آنتی‌سپتیک‌ها در کاهش تعداد باکتری‌ها دارند، در این مطالعه تأثیر کاربرد جداگانه کلرهگزیدین ۰/۲٪ و نرمال سالین را بر میزان بروز استئیت آلونولار به دنبال خارج نمودن دندان مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی یک سوکور و تصادفی، بر روی ۳۰۰ بیمار که به منظور خارج کردن دندان‌های دائمی خود به بخش جراحی دانشکده دندانپزشکی بابل مراجعه کرده بودند صورت گرفت. محدوده سنی بیماران بین ۴۵-۱۵ سال، با میانگین سنی ۳۴/۷±۸/۴ سال بود. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. در یک گروه، ۱۵ دقیقه قبل از خارج ساختن دندان، به بیماران ۱۵ میلی لیتر دهانشویه کلرهگزیدین جهت شستشوی دهان به مدت ۳۰ ثانیه داده می‌شد و از آنها خواسته می‌شد که از روز بعد از خارج ساختن دندان استفاده از آن را به صورت روزانه ۲ بار، هر بار ۳۰ ثانیه، به مدت یک هفته ادامه دهند. در گروه کنترل تمامی این مراحل با نرمال سالین انجام می‌شد. پس از اتمام کار از بیماران در خواست می‌شد تا یک هفته بعد و یا زودتر، در صورتی که درد آزار دهنده‌ای وجود داشت که به مرور زمان بدتر می‌شد، به بخش جراحی مراجعه کنند. در این زمان، ناحیه حفره دندان از لحاظ ترمیم غیرطبیعی، حضور بافت نکروتیک، استخوان برهنه و عدم حضور لخته خون مورد بررسی قرار می‌گرفت.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این آزمون نشان داد که تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه نرمال سالین و کلرهگزیدین از لحاظ میزان بروز استئیت آلونولار وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد کاربرد دهانشویه کلرهگزیدین تأثیر چندانی در کاهش میزان بروز استئیت آلونولار ندارد و مصرف دهانشویه نرمال سالین کافی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: استئیت آلونولار، کلرهگزیدین، خارج نمودن دندان.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۲ دوره ۳۷ / شماره ۴: ۳۲۹-۳۴۰.

مقدمه

استئیت آلونولار شایع‌ترین عارضه پس از خارج ساختن دندان می‌باشد و علائم آن به طور معمول ۱-۳ روز پس از خارج ساختن دندان آغاز می‌گردد.^(۱)

طول دوره آن نیز بین ۵-۱۰ روز متغیر می‌باشد. این عارضه با درد شدید ضرباندار در داخل و اطراف حفره دندان خارج شده شناخته می‌شود و ممکن است همراه با بو و مزه بد دهان باشد.^(۱) ولی علائم عفونت از قبیل تب، تورم، قرمزی و چرک وجود ندارد.^(۲)

در معاینه حفره دندان، تجزیه نسبی یا کامل لخته خون، دیواره‌های استخوانی اکسپوز و در مواردی دبری‌های نکروتیک مشاهده می‌شود.^(۳)

ریسک فاکتورهای مختلفی در ایجاد استئیت آلونولار مؤثر شناخته شده‌اند از قبیل جنس، سن، تروما، استعمال

سیگار، پری کرونیث، شستشوی ناکافی پس از عمل، محل خارج ساختن دندان، وضعیت عمومی بیمار، استفاده از ماده بی‌حسی موضعی.^(۶-۲ و ۱)

در مطالعه Nusair و Younis^(۵)، تفاوتی در میزان بروز استئیت آلونولار بین مردان و زنان مشاهده نشد. Caso و همکارانش^(۷) در مطالعه خود دریافتند که شستشو با کلرهگزیدین در روز جراحی می‌تواند باعث کاهش بروز استئیت آلونولار شود. Delilbasi و همکاران^(۸) به بررسی تأثیر کلرهگزیدین و آموکسی سیلین همراه با کلاوولانیک اسید پس از خارج کردن مولر سوم مندیبل پرداختند و در نهایت تفاوت بارزی نیافتند.

علت ایجاد استئیت آلونولار هنوز به طور قطعی مشخص نشده است. با این وجود، فیبرینولیز لخته خون در اثر تهاجم باکتریال به عنوان یک فاکتور اتیولوژیک مهم

قرار گرفتند و از میان ۱۵۰ بیمار مرد هم به طور تصادفی ۷۵ بیمار در گروه کلرگزیدین و ۷۵ بیمار در گروه کنترل قرار گرفتند. در گروه کلرگزیدین، ۱۵ دقیقه قبل از خارج کردن دندان به بیماران ۱۵ میلی‌لیتر دهان‌شویه کلرگزیدین جهت شستشوی دهان به مدت ۳۰ ثانیه داده می‌شد و از آن‌ها خواسته شد که از روز بعد از خارج ساختن دندان استفاده آن را به صورت روزانه ۲ بار، هر بار ۳۰ ثانیه به مدت ۱ هفته ادامه دهند. در گروه کنترل تمامی این مراحل با نرمال سالین انجام گردید. پس از اتمام کار از بیماران خواسته شد ۱ هفته بعد و یا زودتر، در صورت وجود درد آزاردهنده‌ای که به مرور زمان بدتر می‌شد، به بخش جراحی دانشکده دندانپزشکی بابل مراجعه کنند. در این زمان، ناحیه حفره دندان (خارج شده) از لحاظ ترمیم غیرطبیعی، حضور بافت نکروتیک، استخوان برهنه و عدم حضور لخته خون مورد بررسی قرار گرفت. تشخیص استئیت آلونولار براساس یافته‌های کلینیکی و Subjective صورت گرفت. یافته‌های بالینی شامل وجود یک یا چند مورد از موارد: ترمیم غیرطبیعی، عدم وجود لخته بافت نکروتیک، استخوان اکسپوز و یافته‌های Subjective شامل گزارش وجود درد افزایش یا پایداری است که ۳-۱ روز پس از عمل ایجاد شده و با ضد دردهای خفیف نیز تسکین نمی‌یابد، بود.

داده‌ها توسط آزمون‌های آماری Fisher's Exact test و *t*-test مورد آنالیز قرار گرفتند و مقادیر $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه تعداد کل افراد شرکت کننده، ۳۰۰ نفر بود (با محدوده سنی ۱۵-۴۵ سال) که به نسبت مساوی در دو گروه نرمال سالین و کلرگزیدین توزیع شدند. میانگین سنی کل افراد شرکت کننده در دو گروه

مطرح می‌باشد.^(۹،۱۰) از آنجایی که شستشوی حفره دهان در کاهش آلودگی باکتریایی مؤثر است^(۴) و با توجه به نقشی که آنتی‌سپتیک‌ها در کاهش تعداد باکتری‌ها دارند، در این مطالعه بر آن شدید تا تأثیر کاربرد جداگانه کلرگزیدین ۰/۲٪ و نرمال سالین را بر میزان بروز استئیت آلونولار به دنبال خارج نمودن دندان مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۳۰۰ بیمار (۱۵۰ مرد و ۱۵۰ زن) در محدوده سنی ۱۵-۴۵ سال و متوسط سن $34/7 \pm 8/4$ سال انجام شد. تمامی بیماران در بخش جراحی دانشکده دندانپزشکی بابل تحت عمل ساده خارج ساختن دندان (Simple extraction) قرار گرفتند. حجم نمونه، با توجه به مطالعه مشابه^(۱۱) تعیین گردید.

در این بررسی، از دهان شویه کلرگزیدین ۰/۲ درصد و نرمال سالین استفاده گردید. این محلول‌ها در بسته‌های کد دار و با حجم لازم در اختیار بیماران قرار گرفتند.

نمونه‌گیری به صورت تصادفی انجام گرفت. مواردی که سبب خروج نمونه‌ها از مطالعه شد شامل مصرف دخانیات (سیگار)، مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی، داروهای آنتی‌بیوتیک و ابتلا به عفونت حاد (پری کرونیس حاد) و شرایطی که تغذیه خونی استخوان دچار اختلال می‌شود هم چون رادیوتراپی، وجود بیماری‌های پاژت، استئوپتروز، دیابت، Fibroma cemento ossifying بود. از تمام بیماران رضایت نامه کتبی گرفته شد.

افراد به هنگام مراجعه به صورت تصادفی در دو گروه نرمال سالین و کلرگزیدین با توزیع برابر سن و جنس قرار گرفتند. از میان ۱۵۰ بیمار زن (به طور تصادفی)، ۷۵ بیمار در گروه کلرگزیدین و ۷۵ بیمار در گروه کنترل

معنی‌داری بین دو گروه کلر هگزیدین و پلاسبو به دست نیامد که با مطالعه ما همخوانی دارد.

Hedstrom و Sjogren^(۴) در مطالعه‌ای پیرامون پیشگیری از استتیت آلئولار دریافتند که درمان موضعی با تتراسایکلین و همچنین دهانشویه کردن با کلرهگزیدین ۰/۱۲٪ قبل از عمل و ۷ روز پس از جراحی مولر سوم فک پایین، اثر پیشگیری کننده آشکاری بر بروز استتیت آلئولار داشت که با مطالعه ما مطابقت ندارد.

همچنین، Field و همکاران^(۱۱) طی مطالعه‌ای به این نتیجه رسیدند که شستشوی شیار لته‌ای دندان با کلرهگزیدین ۰/۲٪ همراه با دهانشویه این ماده، تعداد موارد استتیت آلئولار را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد.

مورد دیگری که با مطالعه ما همخوانی ندارد مطالعه‌ای است که توسط Bonine^(۱۵) به انجام رسید و نشان داد استفاده از کلر هگزیدین به مدت ۲ هفته پس از خارج ساختن مولر سوم مندیبل به روش جراحی، در کاهش شیوع استتیت آلئولار مؤثر است.

در مطالعه ما این احتمال وجود داشت که در صورت افزایش تعداد نمونه‌ها تفاوت معنی‌داری بین دو گروه کلرهگزیدین و نرمال سالین در کاهش میزان بروز استتیت آلئولار ایجاد شود.

در این مطالعه تفاوتی در میزان بروز استتیت آلئولار بین بیماران زن و مرد مشاهده نگردید.

در مطالعه‌ای که توسط Hermesch و همکاران^(۱۰) به انجام رسید بین خانم‌هایی که از قرص‌های ضدبارداری استفاده نمی‌کردند و آقایان، در میزان بروز استتیت آلئولار تفاوت معنی‌داری وجود نداشت که این با مطالعه ما همخوانی دارد.

۳۴/۷±۸/۴ سال بود که به تفکیک در گروه نرمال سالین ۳۴/۶±۸/۱ سال و در گروه کلرهگزیدین ۳۴/۸±۸/۸ سال بود.

بررسی موارد استتیت آلئولار در گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که در گروه نرمال سالین ۶ مورد (۴/۰ درصد) و در گروه کلرهگزیدین تنها ۲ مورد (۱/۳ درصد) از آن یافت شد. آنالیز آماری Fisher's Exact test نشان داد که بین دو گروه در میزان بروز استتیت آلئولار تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. ($P > 0/05$) میانگین سنی در افراد مبتلا شده در هر دو از نظر جنسی هم تفاوت معنی‌داری بین مبتلایان دو گروه دیده نشد. بیشتر موارد استتیت آلئولار در نواحی خلفی فک پایین مشاهده شد و تنها در یک مورد، استتیت آلئولار در فک بالا رخ داد.

بحث

در این مطالعه میزان بروز استتیت آلئولار در گروهی که از کلر هگزیدین استفاده کرده بودند ۱/۳٪ و در گروهی که از نرمال سالین استفاده شده بود ۴٪ بود. با وجود اینکه میزان بروز استتیت آلئولار با استفاده از کلر هگزیدین کمتر بود اما از لحاظ آماری اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود.

در مطالعه Lessin و Berwick^(۱۲) در مورد تأثیر دهانشویه کلرهگزیدین بر بروز استتیت آلئولار پس از جراحی مولر سوم مندیبل، بین دهانشویه کلر هگزیدین ۰/۱۲٪ و نرمال سالین تفاوتی از لحاظ آماری به دست نیامد که نتیجه حاصل از مطالعه ما را تأیید می‌کند.

در مطالعه Tjernberg^(۱۳)، تأثیر انجام اعمال بهداشت دهان بر بروز استتیت آلئولار پس از خارج ساختن مولر سوم مندیبل به روش جراحی مورد بررسی قرار گرفت و علی‌رغم کاهش قابل ملاحظه در میزان بروز استتیت آلئولار به دنبال استفاده از کلر هگزیدین ۰/۲٪، تفاوت

دادند مولرها و پرمولرهای فک پایین بودند. در این مطالعه میانگین سنی بیماران مبتلا از میانگین سنی کل بیماران بیشتر بود ولی باز هم اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مورد مطالعه در این مورد وجود نداشت.

در مطالعه Hita- Iglesias^(۱۹) از لحاظ بروز استئیت آلئولار هیچ اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مورد مطالعه از نظر سن و جنس وجود نداشت که با مطالعه ما همخوانی دارد.

در مطالعه Torres-Lagares نیز دو گروه مورد مطالعه، از لحاظ سنی تفاوتی در میزان بروز استئیت آلئولار نشان ندادند.^(۲۰)

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد کاربرد دهانشویه کلرهگزیدین تأثیر چندانی در کاهش میزان بروز استئیت آلئولار ندارد و مصرف دهانشویه نرمال سالین کافی می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دوره دکتری عمومی دندانپزشکی دکتر محبوبه خراشادی زاده به شماره ثبت ۳۶۲ در کتابخانه دانشکده دندانپزشکی بابل می‌باشد. بدین وسیله از حمایت معاونت محترم پژوهشی و پرسنل بخش جراحی فک و صورت تقدیر و تشکر می‌گردد.

در مطالعه Nusair و Younis^(۵) نیز، تفاوتی در میزان بروز استئیت آلئولار بین مردان و زنان مشاهده نشد.

همچنین در مطالعه Bonine و همکارانش^(۱۵)، میزان بروز استئیت آلئولار در زنانی که از قرص‌های ضدبارداری استفاده می‌کردند نسبت به آنهایی که از این قرص‌ها استفاده نمی‌کردند بیشتر بود ولی تفاوتی در میزان بروز استئیت آلئولار بین زنانی که از این قرص‌ها استفاده نمی‌کردند و مردان وجود نداشت.^(۱۵) نتیجه حاصل از مطالعه Oginni^(۱۶) نشان داد که بروز استئیت آلئولار در خانم‌ها بیشتر بوده است که ممکن است به دلیل مصرف داروهای متفاوت (از جمله داروهای ضدبارداری خوراکی) با مطالعه حاضر باشد.

در این مطالعه اکثر موارد استئیت آلئولار در نواحی پرمولرها و مولرهای فک پایین رخ داد و تنها در یکی از موارد در ناحیه پرمولرهای فک بالا مشاهده شد. مطالعه Ogunlewe و همکاران^(۱۷) در مورد میزان بروز و الگوی ایجاد استئیت آلئولار پس از خارج ساختن دندان به روش غیر جراحی، حاکی از آن بود که دندان‌های پرمولر به میزان زیادی تحت تأثیر قرار گرفتند ولی دو فک به میزان یکسانی مبتلا شدند.

در مطالعه‌ای که توسط Jaafar و Nor^(۱۸) صورت گرفت، شایع‌ترین دندان‌هایی که استئیت آلئولار را بروز

منابع

- Noroozi MR, Philbert RF. Modern concepts in understanding and management of the Dry socket syndrome: Comprehensive review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107(1): 30-5.
- Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 5th ed. Mosby Co; 2008. P. 198.
- Blum IR. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): A clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: A critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31(3): 309-17.
- Houston JP, McCollum J, Pietz D, Schneck D. Alveolar osteitis: A review of its etiology, prevention, and treatment modalities. *Gen Dent* 2002; 50(5): 457-63.
- Nusair Ym, Younis MHA. Prevalence, clinical picture, and risk factors of dry socket in a Jordanian Dental Teaching Center. *J Contemp Dent Pract* 2007; 3(8): 53-63.

6. Sweet JB, Butler DP. The relationship of smoking to localized osteitis. *J Oral Surg* 1979; 37(10): 732-5.
7. Caso A, Hung LK, Berine OR. Prevention of Alveolar osteitis with chlorhexidine: A meta-analytic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99(2): 155-9.
8. Delilbasi C, Saracoglu U, Keskin A. Effects of 0. 2% chlorhexidine gluconate and amoxicillin plus clavulanic acid on the prevention of alveolar osteitis following mandibular third molar extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(3): 301-4.
9. Metin M, Tek M, Sener I. Comparison of two chlorhexidine rinse protocols on the incidence of alveolar osteitis following the surgical removal of impacted third molars. *J Contemp Dent Pract* 2006; 7(2): 79-86.
10. Hermes CB, Hilton TJ, Biesbrock AR. Perioperative use of 0. 12% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85(4): 381-71.
11. Field EA, Nind D, Varga E, Martin MV. The effect of chlorhexidine irrigation on the incidence of dry socket: A pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988; 26 (5): 395-401.
12. Berwick JE, Lessin ME. Effects of a chlorhexidine gluconate oral rinse on incidence of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg* 1990; 48(5): 444-8.
13. Tjernberg A. Influence of oral hygiene measures on the development of alveolitis sicca dolorosa after surgical removal of mandibular third molars. *Int J Oral Surg* 1979; 8(6): 430-4.
14. Hedstrom L, Sjogren P. Effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials about prevention of alveolar osteitis following tooth extraction: A systematic review. *Evid Based Dent* 2007; 8(2): 43.
15. Bonine FL. Effect of chlorhexidine rinse on the incidence of dry socket in impacted mandibular third molar extraction sites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 70(2): 154-7.
16. Oginni FO, Fatusi OA, Alagbe AO. A Clinical evaluation of dry socket in a Nigerian teaching hospital. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(8): 871-6.
17. Ogunlewe MO, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Taiwo OA. Incidence and pattern of presentation of dry socket following non-surgical tooth extraction. *Nig J Hosp Med* 2007; 17(4): 126-30.
18. Jaafar N, Nor GM. The prevalence of post-extraction complications in an outpatient dental clinic in Kuala Lumpur Malaysia. *Singapore Dent J* 2000; 23(1): 24-8.
19. Hita-Iglesias P, Torres-Lagares D, Flores-Ruiz R. Effectiveness of chlorhexidine gel versus chlorhexidine rinse in reducing alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(3): 441-5.
20. Torres-Lagares D, Serrera-Figallo MA, Romero-Ruiz MM, Infante-cossio P, García-Calderón M, Gutiérrez-Pérez JL. Update on dry socket. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10(1): 81-5.