

Srovnávací studie měření nitroočního tlaku aplanační tonometrií, bezkontaktní tonometrií a TonoPenem

SOUHRN

Cíl: Vzájemné porovnání hodnot nitroočního tlaku (NOT) měřených na jednom oku ve stejnou chvíli třemi různými metodami: Goldmannovou aplanační tonometrií (AT), bezkontaktní tonometrií (BT) a TonoPenem (TP). Dále byl stanoven průměrný rozptyl provedených měření u jednotlivých tonometrických metod.

Metodika: Ve studii autoři hodnotili NOT 106 očí 106 subjektů ve věku 7–77 let (průměr $34,3 \pm 17,1$ roku), kterým byla ve stejné chvíli změřena hodnota NOT bezkontaktním tonometrem, TonoPenem a Goldmannovou aplanační tonometrií. Získaná data byla statisticky zpracována.

Výsledky: Průměrná hodnota NOT byla $16,55 \pm 2,95$, $17,95 \pm 4,47$ a $16,13 \pm 3,4$ mmHg při použití AT, BT a TP. Průměrný rozptyl tří měření pro AT, BT a TP byl $1,51 \pm 0,96$, $1,78 \pm 1,08$ a $1,47 \pm 0,9$ mmHg. Průměrné hodnoty NOT měřeného AT a TP byly téměř identické s rozdílem $0,42$ mmHg ($p = 0,236$). Průměrná hodnota nitroočního tlaku měřená BT byla vyšší o $1,40$ mmHg a $1,82$ mmHg ve srovnání s AT, resp. TP ($p = 0,00002$).

Závěr: Měření NOT vykazovalo téměř shodné průměrné hodnoty u AT a TP zatímco u BT byly hodnoty významně vyšší. Průměrný rozptyl tří následných měření NOT byl nejvyšší u BT, zatímco u AT a TP byl menší a téměř shodný.

Klíčová slova: nitrooční tlak, Goldmannova aplanační tonometrie, bezkontaktní tonometrie, TonoPen

SUMMARY

Comparative Study of Intraocular Pressure Measurements by Goldmann Applanation Tonometer, Noncontact Tonometer and TonoPen

The purpose of the study was to compare the levels of the intraocular pressure (NOT) measured in one eye at the same moment by three different methods: by Goldmann applanation tonometer (AT), non-contact tonometer (BT) and Tono-Pen (TP). It was further set the average variability of the performed measurements for particular tonometric methods.

Methods: NOT was assessed in 106 eyes of 106 subjects aged 7-77 years (average 34.3 ± 17.1 years). NOT was measured at the same moment with BT, TP and AT. The obtained data were statistically analyzed.

Results: The average NOT was 16.55 ± 2.95 , 17.95 ± 4.47 and 16.13 ± 3.4 mmHg when AT, BT and TP were applied. Average variability of three measurements for AT, BT and TP was 1.51 ± 0.96 , 1.78 ± 1.08 and 1.47 ± 0.9 mmHg. Average NOT levels of the measured AT and TP were almost identical with a difference of 0.42 mmHg ($p = 0.236$). Average level of the intraocular pressure measured by BT was higher by 1.40 mmHg and 1.82 mmHg in comparison with AT and TP ($p = 0.00002$), respectively.

Conclusion: NOT measurement produced almost identical average levels at AT and TP, whereas at BT the levels were much higher. Average variability of the three subsequent NOT measurements was the highest at BT, whereas at AT and TP the average variability was lower and nearly identical.

Key words: intraocular pressure, Goldmann applanation tonometry, non-contact tonometry, Tono-Pen

Čes. a slov. Oftal., 68, 2012, No. 1, p. 43-46

ÚVOD

Cílem této prospektivní studie je vzájemné porovnání hodnot nitroočního tlaku (NOT) měřených na jednom oku ve

stejnou chvíli třemi různými metodami: Goldmannovou aplanační tonometrií (AT), bezkontaktní tonometrií (BT) a TonoPenem (TP) a stanovení rozptylu 3 provedených měření u jednotlivých tonometrických metod.

Hodnocení nitroočního tlaku je rutinní

PŮVODNÍ PRÁCE

Česká Burdová M., Ferrová K.,
Filouš A., Oskorypová K.,
Ležatková P., Sedláčková P.

Oční klinika dětí a dospělých UK 2. LF
a FN Motol, Praha, přednostka prof. MUDr.
D. Dotřelová, CSc.

✉ Do redakce doručeno dne
19. 1. 2012

📄 Do tisku přijato dne 10. 2. 2012

MUDr. Marie Česká Burdová
Oční klinika dětí a dospělých
UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
marie.ceska-burdova@fnmotol.cz

škození léčebně ovlivnit a k dosažení cílového tlaku směřuje i naše terapeutické úsilí. Goldmannova aplanační tonometrie je považována za tzv. „zlatý standard“ pro měření nitroočního tlaku [6]. Bezkontaktní tonometrie je zejména v ambulantní praxi velmi rozšířená metoda používaná ke screeningu glaukomového onemocnění i k následnému sledování pacientů s glaukomem. Vzhledem k automatickému režimu může toto vyšetření provádět i proškolený nelékařský zdravotnický personál [15] a lze ji také použít k stanovení NOT u dětí [8, 22]. Měření nitroočního tlaku pomocí TonoPeny je zase výhodné pro mobilitu přístroje, nezávislost na poloze pacienta [21] a možnost měření i při nestandardních poměrech na rohovce [9]. Dobré využití má zvláště u malých dětí a pacientů s nižší schopností spolupráce [7, 9, 22].

METODIKA

Do studie byli zařazeni dospělí i dětští pacienti Oční kliniky dětí a dospělých UK 2. LF a FN Motol, případně jejich rodiče, jakož i dobrovolníci z řad personálu po podepsání informovaného souhlasu. Protokol studie byl schválen etickou komisí Fakultní nemocnice v Praze Motole. Celkem bylo analyzováno 106 očí (44 levých a 62 pravých) 106 subjektů ve věku 7-77 let (průměr $34,3 \pm 17,1$ roku), 68 ženského pohlaví, 38 mužského pohlaví.

Výběr oka pro analýzu byl prováděn v závislosti na centrální rohovkové tloušťce tak, že hodnoceno bylo oko s větší odchylkou centrální tloušťky rohovky (CCT) od $550 \mu\text{m}$, abychom mohli zhodnotit rovněž korelaci tonometrie k CCT [2].

Byla odebrána osobní anamnéza, stanovena refrakce a provedeno vyšetření předního a zadního segmentu oka. Do studie byly zařazeny jen osoby s normálním nálezem na předním segmentu oka. V anamnéze nebylo přítomno nošení kontaktních čoček nebo oční operace. Šest pacientů mělo diabetes mellitus, jeden pacient suchou formu věkem podmíněné makulární degenerace, šest pacientů kompenzovaný primární glaukom s otevřeným úhlem, devatenáct subjektů bylo vyšetřováno s podezřením na glaukom či oční hypertenzi a další byli vyšetřeni při předpisu brýlí.

Jednotlivá měření byla u všech prováděna stejnými přístroji v témže pořadí: stanovení refrakce a NOT bezkontaktním tonometrem (Tonoref II, Nidek Co., Ltd, Japan), stanovení CCT pomocí ultrazvukové pachymetrie (Echoscan US-1800, Nidek Co., Ltd, Japan), na oku s větší odchylkou CCT od $550 \mu\text{m}$ pokračovala další měření nitroočního tlaku TonoPe-

nem (Tono-Pen Avia[®], Reichert Technologies, NY, USA) a aplanační tonometrií (Haag-Streit Goldmann tonometer, Germany). Časový interval mezi prvním a posledním měřením byl 5–10 minut.

Refrakce byla stanovena v automatickém režimu přístroje. Kalibrovaný bezkontaktní tonometr byl užit pro měření nitroočního tlaku obou očí u všech subjektů. V automatickém režimu byla provedena 3 měření, která byla na hodnoceném oku použita pro statistickou analýzu. Po aplikaci 0,4% oxybuprocainu (Benoxi, Unimed Pharma) byla stanovena CCT kalibrovaným ultrazvukovým pachymetrem na obou očích. TonoPenem byla po kalibraci, kterou uvádí výrobce, provedena v centru rohovky vybraného oka 3 měření s maximální validitou a získané hodnoty byly použity v analýze dat. Po aplikaci lokálního anestetika s fluoresceinem (Thilorbin, Alcon) byla provedena na kalibrovaném Goldmannově aplanačním tonometru 3 standardní měření, která byla použita k dalšímu statistickému zpracování.

Shromážděná data byla statisticky vyhodnocena komerčně dostupným softwarem SPSS Ver. 10.0 (Chicago, IL). Pro testy rozdílu měření byla použita analýza rozptylu s opakováním (ANOVA repeated measures) a Tukey HSD Post hoc test porovnání dvojic.

VÝSLEDKY

Průměrná hodnota NOT u 106 očí zjištěná bezkontaktní tonometrií byla $17,95 \pm 4,47$ mmHg (8,67–30,33 mmHg), Tono-

Penem $16,13 \pm 3,40$ mmHg (8,67–27,0 mmHg) a Goldmannovou aplanační tonometrií $16,55 \pm 2,95$ mmHg (8,33–25,33 mmHg). Přehledně jsou naměřené hodnoty průměrů NOT uvedeny v tabulce 1.

V tabulce 2 jsou uvedeny výsledky testů rozdílnosti průměrů tří metod. Analýzou rozptylu s opakováním (ANOVA repeated measures) je zamítnuta hypotéza o shodě průměrů všech tří metod ($p < 0,0001$). Podle Tukey HSD Post hoc testu porovnání dvojic je prokázán významný statistický rozdíl u BT versus TP a BT versus AT, zatímco při srovnání TP versus AT není rozdíl statisticky významný. Průměrné hodnoty NOT měřeného TonoPenem (16,13 mmHg) a aplanační tonometrií (16,55 mmHg) byly téměř identické s průměrným rozdílem $-0,42$ mmHg, který je statisticky i klinicky nevýznamný ($p = 0,236$). Průměrná hodnota měřená bezkontaktní tonometrií (17,95 mmHg) byla vyšší s průměrným rozdílem 1,82 mmHg a 1,40 mmHg ve srovnání s TP, resp. AT ($p = 0,00002$), jak je uvedeno v tabulce 2.

V tabulce 3 jsou uvedeny průměrné hodnoty variability tří měření nitroočního tlaku u jednotlivých tonometrických metod stanovených rozdílem maximální a minimální hodnoty u jednotlivých metod měření. Průměrná hodnota variability byla u BT $1,78 \pm 1,08$ mmHg, TP $1,47 \pm 0,9$ mmHg a u AT $1,51 \pm 0,96$ mmHg.

Tabulka 4 uvádí výsledky testů variability tří měření u jednotlivých tonometrických metod.

Analýzou rozptylu s opakováním (ANOVA repeated measures) je zamítnuta hypotéza o shodě všech tří metod ($p = 0,038$).

Tab. 1. Průměr NOT (mmHg) ze tří měření u 106 očí (L+P), 44 levých (L) a 62 pravých (P)

| Oko Počet N | Metoda | Průměr mmHg | SD mmHg | Min. mmHg | Max. mmHg |
|----------------|--------|----------------|------------|--------------|--------------|
| L N = 44 | BT | 17,70 | 4,80 | 8,67 | 30,33 |
| | TP | 15,79 | 3,88 | 8,67 | 27,00 |
| | AT | 16,30 | 3,02 | 10,0 | 25,33 |
| P N = 62 | BT | 18,12 | 4,25 | 10,0 | 29,33 |
| | TP | 16,37 | 3,03 | 10,0 | 24,67 |
| | AT | 16,73 | 2,92 | 8,33 | 22,33 |
| L+P N = 106 | BT | 17,95 | 4,47 | 8,67 | 30,33 |
| | TP | 16,13 | 3,40 | 8,67 | 27,00 |
| | AT | 16,55 | 2,95 | 8,33 | 25,33 |

Tab. 2. Variabilita a statistická významnost rozdílů měření mezi jednotlivými metodami tonometrie (mmHg)

| Metoda tonometrie | Průměrný rozdíl (mmHg) | SD | Min. | Max. | Statistická významnost |
|-------------------|------------------------|------|-------|-------|------------------------|
| BT – TP | 1,82 | 3,02 | -5,33 | 12,0 | $P = 0,00002$ |
| BT – AT | 1,4 | 2,91 | -6,0 | 10,67 | $P = 0,00002$ |
| TP – AT | -0,42 | 2,12 | -7,0 | 7,33 | $P = 0,236$ |

Tab. 3. Variabilita měření NOT (mmHg) u jednotlivých tonometrických metod

| Oko | Metoda | průměr | SD | Min. | Max. |
|----------------|--------|--------|------|------|------|
| L N = 44 | BT | 1,64 | 0,87 | 1,0 | 4,0 |
| | TP | 1,59 | 0,92 | 0,0 | 4,0 |
| | AT | 1,43 | 0,97 | 0,0 | 4,0 |
| P N = 62 | BT | 1,89 | 1,20 | 0,0 | 5,0 |
| | TP | 1,39 | 0,88 | 0,0 | 5,0 |
| | AT | 1,56 | 0,95 | 0,0 | 4,0 |
| L+P N = 106 | BT | 1,78 | 1,08 | 0,0 | 5,0 |
| | TP | 1,47 | 0,90 | 0,0 | 5,0 |
| | AT | 1,51 | 0,96 | 0,0 | 4,0 |

Tab. 4. Testy rozdílnosti variability tří měření

| Testy rozdílnosti průměrů tří metod | | Statistická významnost |
|-------------------------------------|----------|------------------------|
| ANOVA Repeated measures | | p = 0,038 |
| Tukey HSD Post hoc test | BT vs TP | p = 0,048 |
| | BT vs AT | p = 0,095 |
| | TP vs AT | p = 0,96 |

Podle Tukey HSD Post hoc testu porovnání dvojic je významný statistický rozdíl variability jednotlivých měření při srovnání BT a TP, zatímco mezi BT a AT je rozdíl nevýznamný, stejně jako mezi TP a AT, kde je průměrný rozptyl měření téměř shodný.

Průměrná refrakce byla $-0,21 \pm 1,75$ D (od $-7,0$ do $+4,5$ D sférického ekvivalentu). Průměrná hodnota CCT byla 572 ± 46 μm ($455\text{--}701$ μm).

DISKUSE

Při výběru subjektů do klinické studie byly vyřazovacími kritérii jen patologický náález na rohovce a dekompenzovaný glaukom. Víme, že některá celková onemocnění, stejně jako celková nebo lokální léčba mohou ovlivnit jak klinicky měřený NOT, tak jeho skutečnou hodnotu [5, 6].

Primárním cílem studie však bylo vzájemné porovnání hodnot nitroočního tlaku měřených ve stejnou chvíli na tomtéž oku třemi různými metodami: Goldmannovou aplanační tonometrií (AT), bezkontaktní tonometrií (BT) a TonoPenem (TP). Ve studii probíhala všechna měření na stejném kalibrovaném přístroji. Důraz byl kladen na správnou techniku měření a opakovanou tonometrii ve snaze minimalizovat faktory vnášející do

výsledků měření chyby. Pořadí jednotlivých měření bylo sestaveno tak, aby při manipulaci s okem nedocházelo k ovlivnění tonometrie.

Ve studii byly použity tonometrické metody běžně dostupné v klinické i ambulantní praxi.

Ze statistických výsledků vyplývá zamítnutí hypotézy o shodě naměřených průměrů hodnot NOT zkoumaných třemi metodami tonometrie ($p < 0,0001$).

V naší studii je rozdíl průměru NOT měřeného TonoPenem a aplanační tonometrií $-0,42 \pm 2,12$ mmHg ($p = 0,236$), který je obdobný jako hodnoty uváděné většinou jiných studií v intervalu od $-0,8$ do $+0,54$ mmHg [1, 3, 4, 11, 12, 15, 20, 21], ačkoliv Sullivan-Mee a spol. uvádějí rozdíl $+1,3$ mmHg na menším souboru 40 očí [16].

Průměrná hodnota NOT měřena bezkontaktní tonometrií byla v naší provedené studii vyšší s průměrným rozdílem $1,82 \pm 3,02$ a $1,40 \pm 2,91$ mmHg ve srovnání s TP, resp. AT ($p = 0,00002$), ve srovnání s publikovanými hodnotami, které se pohybují od $-1,1$ do $0,6$ mmHg [13, 15, 20, 22]. Hodnota CCT, jakožto faktor ovlivňující přesnost měření NOT [6, 10, 17, 18], přispívá k nadhodnocování NOT u silnějších rohovek [2, 19, 22].

Centrální tloušťka rohovky uváděná v klinických studiích se pohybuje mezi $540\text{--}560$ μm [5, 6], u dětí ve věku 7-17 let je 554 ± 33 μm [14]. Průměrná hodnota CCT v našem souboru byla $572 \pm$

46 μm , což je hodnota oproti jiným studiím vyšší [2]. Do studie byly záměrně zařazeny oči s větší pozitivní či negativní odchylkou od 550 μm centrální tloušťky rohovky s cílem vytvořit soubor s co největším a pokud možno homogenním rozptěním hodnot CCT. Do souboru bylo zařazeno též 19 pacientů, kteří byli na naši kliniku odesláni s podezřením na glaukom po naměření zvýšeného nitroočního tlaku bezkontaktním tonometrem a u kterých jsme následně naměřili silnější rohovky. Tento fakt vysvětluje vyšší průměrnou centrální tloušťku rohovky v naší studii, která by však při rozdílu kolem 20 μm proti normě neměla zkreslovat výsledky [17].

Dalším cílem studie bylo stanovení rozptylu tří provedených měření u jednotlivých tonometrických metod. Rovněž zde byla hypotéza o shodě všech tří metod zamítnuta ($p = 0,038$). V naší studii zjištěný rozptyl tří měření $1,51$ mmHg při použití aplanační tonometrie je obdobný s výsledky uváděnými v jiných studiích v intervalu $0,77\text{--}1,49$ mmHg [4, 11]. Námí stanovená variabilita měření pro TonoPen $1,47$ mmHg se nachází v udávaném rozsahu $0,13\text{--}2,94$ mmHg [4, 11], ačkoliv sami jsme tak vysokou fluktuací hodnot NOT nepotvrdili [4]. Průměrný rozptyl měření při srovnání TP a AT je téměř shodný ($p = 0,96$).

Věkové rozpětí subjektů ve studii je 7-77 let s průměrem 34,3 roku. Děti v České republice ve věku od 7-17 let však mají hodnoty NOT srovnatelné s dospělými [14].

ZÁVĚR

V našem souboru 106 očí byly průměrné hodnoty nitroočního tlaku měřeného Goldmannovým aplanačním tonometrem ($16,55$ mmHg) a TonoPenem ($16,13$ mmHg) téměř identické s rozdílem $0,42$ mmHg, který je klinicky i statisticky nevýznamný ($p = 0,236$). Současně průměrná hodnota nitroočního tlaku měřená bezkontaktním tonometrem ($17,95$ mmHg) byla vyšší o $1,82$ mmHg a $1,40$ mmHg ve srovnání s TonoPenem, resp. Goldmannovým aplanačním tonometrem se statisticky významným rozdílem v obou případech ($p = 0,00002$). Průměrný rozptyl tří následných měření nitroočního tlaku byl nejvyšší u bezkontaktní tonometrie ($1,78$ mmHg) a menší u Goldmannovy aplanační tonometrie ($1,51$ mmHg) i TonoPenem ($1,47$ mmHg).

LITERATURA

- Bhan, A., Browning, A.C., Shah, S. et al.:** Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen, Invest Ophthalmol Vis Sci, 43, 2002; 5: 1389–1392.
- Burdová, M.Č., Ferrová, K., Filouš, A. et al.:** Závislost nitroočního tlaku měřeného aplanační tonometrií, bezkontaktní tonometrií a TonoPenem na centrální tloušťce rohovky, Čes a slov Oftal, 67, 2011; 5-6:154–157.
- Carrim, Z.I., Lavy, T.E.:** Goldmann tonometry versus the Tono-Pen XL for intraocular pressure measurement: an evaluation of the potential impact on clinical decision making in glaucoma, Ophthalmic Physiol Opt., 29, 2009; 6: 648–51.
- Deuter, C.M., Schlote, T., Hahn, G.A. et al.:** Measurement of intraocular pressure using the Tono-Pen in comparison with Goldmann applanation tonometry – a clinical study in 100 eyes, Klin Monatsbl Augenheilkd, 219, 2002; 3: 138–42.
- Dougherty, M.J., Laiquzzaman, M., Müller et al.:** Central Corneal Thickness in European (White) Individuals, Especially Children and the Elderly, and Assessment of its Possible Importance in Clinical Measures of Intra-ocular Pressure, Ophthalm. Physiol Opt, 22; 2002: 491–504.
- Doughty, M.J., Zaman, M.L.:** Human Corneal Thickness and Its Impact on Intraocular Pressure Measures: A review and Metaanalysis Approach, Survey of Ophthalmol, 44; 2000: 367–407.
- Filouš, A., Burdová, M., Malec, J.:** Tono-Pen XL- tonometr vhodný pro standardní i méně obvyklé podmínky při měření nitroočního tlaku, Čes a Slov Oftal, 54, 1998; 3:159–165.
- Filouš, A., Malec, J., Burdová, M.:** Naše zkušenosti s bezkontaktní tonometrií u dětí, Čes a Slov Oftal, 54, 1998, 3:154–158.
- Filous, A., Osmera, J., Hložanek, M.:** The influence of corneal changes on the measurement of intraocular pressure in pediatric glaucomas, Acta Ophthalmol, 84; 2006, Suppl 238: 44.
- Filouš A., Ošmera J., Hložánek M.:** Význam pachymetrie rohovky dětí, Folia Strabol. Neuroophthalmol, IX, 2006, Suppl I: 31–35.
- Horowitz, G.S., Byles, J., Lee J. et al.:** Comparison of the Tono-Pen and Goldmann tonometer for measuring intraocular pressure in patients with glaucoma, Clin Experiment Ophthalmol, 32, 2004; 6: 584–9.
- Mok, K.H., Wong, C.S., Lee, V.W.:** Tono-Pen tonometer and corneal thickness, Eye, 1999, 13:35-7.
- Murase, H., Sawada, A., Mochizuki, K. et al.:** Effects of corneal thickness on intraocular pressure measured with three different tonometers, Jpn J Ophthalmol. 53, 2009; 1: 1–6.
- Ošmera, J., Filouš, A., Hložánek, M.:** Centrální tloušťka rohovky, nitrooční tlak a jejich vzájemný vztah u zdravých českých dětí ve věku 7 až 17 let, Čes. a slov. Oftal., 65, 2009; 1: 19–23.
- Paranhos, A.Jr., Paranhos, F.R., Prata, J.A.Jr. et al.:** Influence of keratometric readings on comparative intraocular pressure measurements with Goldmann, Tono-Pen, and non-contact tonometers, J Glaucoma, 9, 2000; 3:219–23.
- Sullivan-Mee, M., Pham, F.:** Correspondence of Tono-Pen intraocular pressure measurements performed at the central cornea and mid-peripheral Cornea, Optometry, 75, 2004; 1: 26–32.
- Terminology and guidelines for glaucoma, European Glaucoma society, 2nd edition, Dogma, 2003: Ch 1–4.
- Terminology and guidelines for glaucoma, European Glaucoma society, 3rd edition, Dogma, 2008: 64.
- Tonnu, P.A., Ho, T., Newson, T. et al.:** The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotonometry, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry, Br J Ophthalmol, 89, 2005; 7: 851–854.
- Tonnu, P.A., Ho, T., Sharma, K. et al.:** A comparison of four methods of tonometry: method agreement and interobserver variability, Br J Ophthalmol, 2005; 89: 847–850.
- Viestenz, A., Lausen, B., Junemann, A.M. et al.:** Comparison of precision of the TonoPenXL with the Goldmann and Draeger applanation tonometer in a sitting and recumbent position of the patients- a clinical study on 251 eyes, Klin Monatsbl Augenheilkd, 2002; 219: 785–790.
- Yildirim, N., Sahin, A., Basmak, H. et al.:** Effect of central corneal thickness and radius of the corneal curvature on intraocular pressure measured with the Tono-Pen and noncontact tonometer in healthy schoolchildren, J Pediatr Ophthalmol Strab, 44, 2007; 4: 216–222.

OZNÁMENÍ

Oznamujeme oftalmologické veřejnosti, že doc. MUDr. Hana Langrová byla dne 1. února 2012 jmenována profesorkou očního lékařství.